

MÔŽU BYŤ PROBLÉMY PRI LIEČBE STATÍNMI?

Monika Laššánová, Jana Tisoňová, Milan Kriška

Farmakologický ústav, Lekárska fakulta UK, Bratislava

Statíny (inhibítory HMG CoA reduktázy) patria v súčasnosti k najčastejšie používaným liekovým skupinám. Uplatňujú sa predovšetkým ich dobré hypolipidemické účinky, s vysokou účinnosťou pri znižovaní sérovej koncentrácie celkového a LDL cholesterolu, ktoré sú významným prediktorom kardiovaskulárnej mortality a morbidita. Používajú sa nielen v kardiovaskulárnych indikáciách, ale predpoklad ich využitia je aj v iných indikáciách (neurodegeneratívne ochorenia, prevencia vzniku karcinómu čreva a iné). Statíny sa celkovo považujú za lieky s dobrou toleranciou, čo potvrdili aj početné kontrolované štúdie a klinická prax. Frekvencia klinicky závažných nežiaducich účinkov je relatívne nízka, ale v prípade expozície rizikového pacienta môže dôjsť k vzniku vážnych poliekových poškodení. Reálne riziko statínov totiž nevyplýva iba priamo z rizikového potenciálu molekúl statínov, ale aj z podávania u rizikových skupín pacientov. V článku sa autori zameriavajú na možnosti identifikácie rizikového pacienta, s poukázaním na cieľové orgány predpokladanej toxicity statínov. Analýzou možnej organotoxicity na pečeň, svaly alebo nervy poukazujú na faktory, ktoré zvyšujú riziko statínov, s cieľom hľadania účinnej prevencie.

Kľúčové slová: statíny, inhibítory HMG CoA reduktázy, nežiaduci účinok, poliekové poškodenie, rizikový pacient.

COULD ANY PROBLEMS ARISE WITH STATIN TREATMENT?

Statins (HMG CoA reductase inhibitors) have belonged to the most often used drugs in recent years. They exert primarily very good hypolipidaemic properties with high effectiveness in lowering both total and LDL-cholesterol, powerful predictors of cardiovascular morbidity and mortality. They are used not only in cardiovascular indications but also are recommended in other indications (neurodegenerative diseases, prevention of colon cancer, etc.). Statins are overall considered to be well tolerated drugs, which has been verified by many controlled studies and by clinical practice. The frequency of clinically important serious adverse effects is relatively low, but in patients at a high risk a serious drug induced damage may appear in case of drug exposition. The real risk of statins is related not only directly to the risk potential of the statin molecule but also to concomitant administration to risk groups of patients. In this paper, the authors focus on possibilities of identification of patient subpopulation at risk, with respect to target organs of supposed toxicity of statins. The factors precipitating statin toxicity are being searched by analysis of possible organotoxicity in the liver, muscles and nerves.

Key words: statins, inhibitors of HMG CoA reductase, adverse drug effect, drug induced toxicity, risk patient.

Úvod

Statíny (inhibítory HMG CoA reduktázy) sa z viacerých dôvodov stávajú najširšie používanými liekmi v klinickej praxi. Svojimi základnými mechanizmami účinku sú v praxi dobre etablovanými hypolipidemikami s vysokou účinnosťou pri znižovaní sérovej koncentrácie celkového a LDL cholesterolu a zároveň zvyšovaní hladín HDL, čo sú významné prediktory znižovania kardiovaskulárnej mortality a morbidita (tabuľka 1). Majú celý rad významných pleiotropných účinkov (ovplyvnenie biologickej dostupnosti NO, mobilizácia progenitorových endotelových buniek, zníženie aktivity mitogénom aktivovanej proteínkinázy, lipooxygenázy-1, C-reaktívneho proteínu a pod.) (1). Svo-

jim antiflogistickým účinkom, ktorý priaznivo ovplyvňuje endotelovú dysfunkciu, môžu efektívne zasiahnuť v prevencii a liečbe aterosklerózy. V prípade „instabilného“ aterosklerotického plaku dokážu pôsobením na endotel znížiť riziko fatálnych tromboembolických príhod. Niektoré ďalšie účinky statínov ich perspektívne predurčujú k používaniu v širokom zábere, nielen pri kardiovaskulárnych ochoreniach (napr. neischemická kardiomyopatia), ale aj v prevencii fraktúr pri osteoporóze, neurodegeneratívnych ochoreniach (sclerosis multiplex, Alzheimerova demencia, vaskulárne podmienené poruchy kognitívnych funkcií), či v prevencii vzniku niektorých typov nádorových ochorení (napr. kolorektálneho karcinómu) (2, 3).

V súčasnosti už existuje neprehľadné množstvo článkov na tému statíny. Len v *Medline* ich bolo k 29. 6. 2005 vyše 12 407, pričom za rok 2004 to bolo 1 874 publikovaných článkov a v roku 2005 (do 29. 6. 2005) už 714 článkov, a denne pribúdajú desiatky nových článkov. Ako sa transformuje tento informačný prúd do slovenského písomníctva svedčia niektoré prehľadové články a opakovane vydané odporúčania terapeutických postupov (4). Prevažujú články hodnotiace účinky statínov (5, 6) a zdôrazňujúce najmä prínosy tejto pozoruhodnej skupiny, avšak na druhej strane pri možnostiach širokého používania, úmerne rastie aj riziko nežiaducich účinkov.

Tabuľka 1. Základné farmakodynamické vlastnosti statínov.

Látka	⊗ LDL-C v %	⊗ TAG v %	⊗ HDL-C v %	dávkovanie v mg	Poznámka
lovastatín	34	16	8	20–80	prvý na trhu
simvastatín	25–40	12	12	10–80	jeden z najpoužívanejších
fluvastatín	24–30	10	8	20–80	najmenej interakcií
pravastatín	34	24	24	10–40	najviac štúdií
atorvastatín	41–50	29	6–8	10–80	vysoká účinnosť
rosuvastatín	46–63	37–43	9,2–18,3	5–80	najnovší „superstatín“

Početné kontrolované štúdie a klinická prax potvrdili bezpečnosť statínov, frekvencia klinicky závažných nežiaducich účinkov je vo všeobecnosti nízka. V podmienkach masového používania môžu sa skôr uplatniť riziká spojené s výskytom vážnych poškodení pri expozícii rizikových pacientov. Prvým upozornením bol prípad *cerivastatínu*, ktorý podmienil širokú diskusiu o bezpečnosti liekov, smerujúcu ku kritickému pohľadu na ich užívanie. Napriek týmto negatívnym postojom vzniká paradoxne otázka: „Kto nemá užívať statíny“? Za tejto situácie sa znova nastoľuje aj otázka bezpečnosti liečby statínmi pri rizikových skupinách chorých. Analýza príčin rabdomyolýzy po *cerivastatíne* poukázala na účasť významného interakčného potenciálu nielen v spojitosti s fibrátmi, menovite s gemfibrozilom, ale poukázala na túto možnosť u všetkých statínov a tým upozornila na existenciu skupinového efektu. Tým, že sa predpokladá široké používanie statínov u pacientov s polymorbiditou a u pacientov s výrazným rizikovým potenciálom ako sú starší ľudia, pacienti s metabolickým syndrómom, diabetom, alebo s hepatálnym poškodením, stúpa nielen riziko interakcií (pacienti dostávajú bežne 5 až 10 liekov), ale stúpa aj riziko závažných nežiaducich účinkov z poškodenia pečene a najnovšie aj periférnej neuropatie. Prvé signály poškodenia tohto typu poukazujú na spojitost genézy vážnych nežiaducich účinkov so základným ochorením (diabetes, hepatopatia) a možných účinkov statínov. Prípady deregistrácie rofekoxibu a návrh na deregistráciu valdekoxibu majú byť novým poučením, ako viesť a usmerňovať farmakoterapiu aj u tzv. bezpečných liekov, s predpokladom veľmi dobrej tolerancie. Cieľom článku, poukázaním na potenciálne riziká statínov, je pôsobiť preventívne na preskripčné rozhodovanie, s dôraznejším aspektom na obmedzenia, ktoré vyplývajú diagnostikovaním, a potom monitorovaním rizikového pacienta.

Reálne riziko statínov – nežiaduce účinky

Reálne riziko statínov nevyplýva len priamo z rizikového potenciálu molekúl statínov, ale viac z rizikových skupín pacientov. Tu je potrebné presúvať ťažisko terapeutického usmerňovania a prevencie. Cieľovou skupinou aplikácie statínov je skôr starší, multimorbídny pacient s kombináciou ďalších liekov, ktorý je viac zraniteľný na poškodenie. Dilema statínov sa komplikuje aj trendmi vo farmakoterapii, keď kombinácie liekov sú pravidlom pri čoraz agresívnejšej farmakoterapii. V kardiológii napríklad často monoterapia hypertenzie, srdcovej insuficiencie, angíny pectoris alebo porúch periférnej cirkulácie zlyháva a štandardom sa stáva kombinácia minimálne troch a viacerých liekov. Vzhľadom na

skutočnosť, že statíny sú určené na dlhodobú, zvyčajne doživotnú liečbu, musí preskripčné rozhodovanie zohľadňovať popri ich účinnosti, prioritne otázku liekovej bezpečnosti a tolerability zo strany pacienta. Súčasťou tohto rozhodovacieho prístupu je preto adekvátna percepčia liekového rizika zo strany indikujúceho lekára na inej hladine, ako je jednostranné zdôrazňovanie veľmi dobrej tolerancie a neškodnosti. Jedným z indikátorov poškodenia rizika je percento nežiaducich účinkov liekov, ktoré pri statínoch možno označiť ako relatívne nízke. V klinických štúdiách s nižšími dávkami statínov sa často pohybovalo na úrovni placebových reakcií (7, 8, 9). Prevládajú bežné nežiaduce účinky, ako gastrointestinálny dyskomfort, flatulencia, nauzea, pyróza, ktoré však zvyčajne nevyžadujú prerušenie liečby (8). Menej ako 3% pacientov preruší liečbu statínmi kvôli nežiaducim účinkom (10). Cieľovými orgánmi predpokladanej toxicity statínov sú viaceré systémy.

Statíny a pečeň

Hepatotoxické poškodenie pečene býva nezriedka podhodnotené vzhľadom k obtiažnosti diagnostiky tohto typu poškodenia. V súvisi s liečbou statínmi bol popísaný prechodný vzostup transamináz, niekedy až prejavy hepatitídy, išlo zvyčajne o dávkovo závislý efekt s výskytom od 0,5 do 2 %. (9, 11). Ojedinele boli popísané aj prípady cirhózy a fulminantnej hepatálnej nekrózy. Nedávno uverejnená metaanalýza zahŕňajúca výsledky publikovaných štúdií v rokoch 1966–2003 na 49 275 pacientoch nepotvrdila signifikantné rozdiely v zmenách parametrov hepatálnych funkcií pri liečbe statínmi v nízkych a stredných dávkach, s prekvapivou výnimkou fluvastatínu, ktorý má relatívne nízky interakčný potenciál (13). Zjavný vzostup markerov hepatálneho poškodenia v 2 štúdiách zahrnutých do metaanalýzy sa vysvetľoval pomerne nízkym výskytom nežiaducich účinkov liekov a tiež odlišnou biotransformáciou fluvastatínu cestou CYP2C9 (14, 15). Tento enzým vykazuje variabilitu v rámci génového polymorfizmu, u zdravých dobrovoľníkov sa potvrdila väčšia plocha pod krivkou u nositeľov dvoch CYP2C9*3 alel. (16)

Kontraindikáciou zahájenia liečby statínmi je zvýšenie aktivity transamináz, nielen ALT, nad horný limit referenčného rozpätia (12).

Avšak obézni pacienti majú pred samotným začatím liečby, v porovnaní s jedincami s normálnou hmotnosťou, častejšie vyššie sérové aktivity transamináz, spravidla ako následok nealkoholovej steatohepatitídy, ktorá býva pridružená k metabolickému syndrómu. U takýchto pacientov pokles sérových koncentrácie triglyceridov a LDL cholesterolu vedie aj k poklesu hodnôt transamináz, ba dokonca k ich celkovej úprave.

Prechodný mierny vzostup aktivít hepatálnych enzýmov v súvisi so zahájením hypolipidemieckej liečby možno teda považovať za akceptovateľný, ak však pretrváva, je potrebné uvažovať o hepatotoxickom liekovom poškodení a prerušení liečby (17). Väčšina guidelineov odporúča jednoznačne prerušenie liečby, ak sa potvrdí 3- a viacnásobný vzostup v sérovej aktivite transamináz oproti bazálnym hodnotám.

Statíny a pohybové ústrojenstvo (myopatia)

Jednoznačne za najväčší problém pri liečbe statínmi je považovaná myopatia. Doposiaľ neboli jednoznačne objasnené mechanizmy a príčiny jej vzniku. Napriek snahe zvýrazňovať riziko u *cerivastatínu*, je dostatok dôkazov, že sa jedná o skupinový efekt. V snahe racionalizovať terapiu statínmi je potrebné poznať v prevencii poškodenia prídavné faktory pre vznik myopatie. Rabdomyolýza môže vzniknúť pri liečbe akýmkoľvek statínom, a to kedykoľvek v jej priebehu (18). Dôkaznosť prodromálnych symptómov pri možnosti vzniku myopatie je rôzna. Asi u 5% pacientov sa v priebehu liečby statínmi vyskytnú bolesti svalstva a kĺbov, pri ktorých sa však signifikantne nezvyší hladina CK (kreatínkinázy) (19, 20). Podobne, u inej skupiny pacientov môže nastať mierny vzostup CK bez svalových ťažkostí (11).

Údaje o frekvencii závažnej myozitídy s bolesťami, svalovou slabosťou a únavou, sprevádzané zvýšením CK nad 10-násobok hornej hranice normy, varujú. Najčastejšie sa udáva výskyt vo frekvencii podstatne nižšej ako 1%, ak sa statín podáva pri monoterapii. V otázke rizika myopatie nie sú známe štatisticky signifikantné rozdiely medzi piatimi bežne používanými statínmi (fluvastatín, lovastatín, pravastatín, atorvastatín a simvastatín) (tabuľka 2) (9, 21).

Tabuľka 2. Predpokladaná frekvencia myopatie

Látka	% myopatie	v kombináciách	Poznámka
lovastatín	0,1–0,2	> po Gem 5%, po Ni 2%, po Ci až 30%	
simvastatín	< 0,1	> po Fi, Ci, Cho	je asi dávkovo závislá
pravastatín	< 0,1	vyššia po Fi, Ci, Cho	
fluvastatín		na úrovni placebo, neudáva sa zvýšenie	
cerivastatín	> 0,1	ako lovastatín	deregistrácia
Gem – gemfibrozil, Ni – kys. nikotínová, Ci – ciprofibrát, Cho – cholestyramín, Fi – fibráty			

Pri liečbe cerivastatínom však rabdomyolýza vznikala častejšie v porovnaní s ostatnými statínmi, a to až 16–80-krát. Dokonca aj po vylúčení prípadov, keď sa súčasne s cerivastatínom podával gemfibrozil, bol výskyt rabdomyolýzy 10–50-krát vyšší (11). Pri podávaní najnovšieho zo statínov, rosuvastatínu, boli taktiež hlásené nežiaduce účinky na kostrový sval, ako myalgie, myopatie a vzácne aj rabdomyolýza. Tieto nežiaduce účinky však boli obvykle mierne a prechodné. Výsledky štúdií podporujú bezpečnosť rosuvastatínu v bežnom dávkovacom režime pri dodržaní všeobecných zásad kontraindikácií statínov (22, 23, 24).

Medzi faktory ovplyvňujúce vznik myopatie patrí na prvom mieste dávka (25), alebo zvýšenie ich plazmatických hladín ako následok interakcií, čo je pravdepodobne v dôsledku dávkovej závislosti myotoxického účinku statínov (18). Aj pri liečbe cerivastatínom bolo opísaných najviac fatálnych prípadov pri maximálnom dávkovaní, t. j. 0,8 mg denne (19). Postihnutí sú zvyčajne pacienti s viacerými, najmä chronickými ochoreniami, alebo pacienti, ktorí užívajú viaceré lieky súčasne. Vyšším rizikom rabdomyolýzy sa vyznačuje kombinácia statínov s liekmi, ktoré alebo zvyšujú koncentráciu statínov na toxické hodnoty, alebo sami pôsobia myotoxicky. Vyššiu incidenciu možno pozorovať predovšetkým pri kombinovanej liečbe statínov s inými hypolipidemikami (najmä fibráty, alebo cholestyramín) a niektorými farmakami, ktoré inhibujú metabolizmus statínov závislý od cytochrómu P-450: niacín, erytromycín, nefazodón, cyklosporín, ale aj grapefruitová šťava (7, 8). Pri kombináčnej liečbe statínov s fibrátmi alebo kyselinou nikotínovou sa incidencia zvyšuje až na úroveň 3 % (10, 26, 27). Tento údaj relativizuje skutočnosť, že sa u žiadneho z približne 600 pacientov, ktorí sa v rámci kontrolovaných klinických štúdií liečili kombináciou statínu s fibrátom, nevyskytla závažná rabdomyolýza s myoglobínúriou (28). Na druhej strane, bolo popísaných 27 prípadov závažnej rabdomyolýzy po kombinácii simvastatínu a 37 prípadov po kombinácii lovastatínu s liečivami, ktoré sú substrátmi CYP3A4, ako sú azoly, erytromycín alebo cyklosporín (29) (tabuľka 3 a 4).

Ďalším faktorom, ktorý môže ovplyvniť frekvenciu výskytu myopatie a rabdomyolýzy, je farmakokinetika, respektíve tkanivová distribúcia statínov. Na jednej strane je selektívna distribúcia do pečene, resp. do kostrového svalu jedným z faktorov, ktoré ovplyvňujú frekvenciu výskytu myopatie a rabdomyolýzy, na druhej strane väčšina pleiotropných účinkov statínov vyžaduje práve ich distribúciu mimo pečene (7).

Výsledky klinických štúdií zatiaľ nepotvrdili pôvodný predpoklad, že statíny s vysokou

„pečeňovou selektivitou“ by mali vykazovať na základe nižšej distribúcie do kostrového svalu menšiu myotoxickosť. V protiklade k tomuto záveru je prípad cerivastatínu, ktorý sa podobne ako všetky novšie statíny vyznačuje nízkou akumuláciou v kostrovom svale. V klinických štúdiách navyše neboli potvrdené významné rozdiely vo výskyte myopatie medzi hydrofilným pravastatínom pri porovnávaní s lipofilnejšími lovastatínom a simvastatínom (20). Príčiny myotoxicity statínov, resp. celej skupiny hypolipidemík, nie sú presne známe a vedecké štúdie nepotvrdili žiadnu z doterajších hypotéz. Dôkazový proces kauzálneho vzťahu statín – myotoxicita však neustále pokračuje. Takmer s istotou možno hovoriť o multifaktoriálnej genéze tohto javu. V publikovaných prácach uvažujú autori o možnosti exacerbácie námahou navodeného poškodenia svalu (30), priameho poškodenia sarkolémy priechne pružovaného svalu (24), zásahu do tvorby izoprenoidných zlúčenín svalovou bunkou, resp. do tvorby energetických substrátov (31, 32). Uvádzajú sa aj farmakogenetické faktory, liekové interakcie na metabolickej úrovni a iné predispozičné faktory zo strany recipienta (napr. genetický polymorfizmus štruktúry myoglobínu). Tento závažný nežiaduci účinok, v kontexte s deregistáciou cerivastatínu, diametrálne zmenil doteraz všeobecne prijímané presvedčenie o bezpečnosti statínov. V preskripčnom rozhodovaní pri hypolipidemickej liečbe začala „postcerivastatínová éra“, ktorá sa prejavuje aktívnym monitorovaním rizika a vyhľadávaním pacientov s predispozíciou na vznik poliekového poškodenia. Záverom možno zhrnúť, že medzi kľúčové faktory po-

tenciálneho rizika myopatie po statínoch patrí interakčný potenciál, dávka a individuálna precitlivosť, zatiaľ geneticky nedefinovaná.

Neuropatia po statínoch

Vážne upozornenie na tento syndróm, v široko distribuovanom nezávislom časopise „Australian Prescriber“, s prílohou „Australian Adverse Drug Reactions Bulletin“, sa objavil v tomto roku. Štátom podporovaná lieková agentúra Austrálie, ktorá je rešpektovaným zdrojom informácií o liekoch na celom svete, poukazuje na potenciálny problém bežných algoritmov farmakoterapie statínmi. Austrálska komisia pre nežiaduce účinky liekov dostala 281 hlásení o výskyte periférnej neuropatie po podávaní simvastatínu (136), atorvastatínu (108), pravastatínu (26) a fluvastatínu (11). Upozornenie o možnosti výskytu periférnej neuropatie publikovali v literatúre prvýkrát už v roku 1993. Kauzálny vzťah reakcie k podávaniu lieku je pravdepodobný. Analýzy sťažuje doba latencie medzi začiatkom podávania statínu a výskytom prvých príznakov neuropatie, ktorá sa pohybuje od niekoľkých týždňov až po 4 roky. Prejavuje sa senzorickými a senzomotorickými poruchami, pričom nálezy periférnej neuropatie boli objektivizované elektrofyziologickou štúdiou zmien vedenia vzruchov. Predispozičným a častým sprevádzajúcim faktorom je diabetes mellitus a chronické zlyhanie obličiek. Veľmi často ide o reverzibilnú poruchu, pričom ale problémy môžu perzistovať aj niekoľko mesiacov až rokov po vysadení terapie statínov. Predpokladaná frekvencia výskytu statínmi indukovanej neuropatie je relatívne nízka, kvalifikovaný farmakoepide-

Tabuľka 3. Najčastejšie interakcie statínov

Látka	Výsledok	Mechanizmus	Klin. význam	Poznámka
Warfarín	krvácenie	CYP enzýmy	++	lova-, simvastatín
Gemfibrozil	myopatia, rabdomyolýza	CYP3A4?	+++	najviac cerivastatín
Niacín	ako fibráty	neznámy	+++	opis po lovastatíne
Nefazodón	myopatia, rabdomyolýza	inhibícia CYP3A4	++	simv-, lova-, prav-, cerivastatín
Danazol	myopatia	neznámy	+++	lovastatín
Azoly	myopatia, rabdomyolýza	inhibícia CYP3A4	++++	lova-, simvastatín
Cyklosporín	myopatia, rabdomyolýza	inhibícia CYP3A4	++++	lova-, simvastatín
Erytromycín	myopatia, rabdomyolýza	inhibícia CYP3A4	++++	lova-, simvastatín
Levotyrozín	☒ úč. tyroidálnych hormónov	neznámy	++	monitorovať hormonálnu terapiu

Tabuľka 4. Interakcie statínov s potravou

Látka	Výsledok	Mechanizmus	Klin. význam	Poznámka
grevový džús	myopatia, rabdomyolýza	CYP3A4	+++	nepoužívať
potrava	☒ účinok	☒ absorpcie statínov	++	podávať na lačno
pektín, vlákniny	☒ účinok	☒ absorpcie statínov	++	všetky statíny

miologický odhad je 4,5 prípadov na 10 000 osobo-rokov liečenia statínmi. Prípad výskytu neuropatie po statínoch je zaujímavý nielen svojou asociáciou s diabetes mellitus, ale najmä stúpajúcim výskytom diabetikov a hlavne ťažkosťami v diferenciálnej diagnóze s diabetickou neuropatiou (33). Je to otvorený teoretický problém na diskusiu. Avšak jednoznačne nemožno zanedbať prevenciu u rizikovej skupiny pacientov – diabetikov.

Statíny a „syndróm vynechania“

Ďalší dôležitý poznatok plynie z poznania, že náhlým prerušením terapie statínmi, podobne ako pri betablokátoroch a iných liekoch, vznikne zhoršenie základnej choroby. Práve „syndróm vynechania“ patrí v súčasnosti medzi ďalšie možné nežiaduce účinky terapie statínmi. Už teser pred siedmimi rokmi Tomas s Mannom upozorňovali na zvýšený výskyt trombotických príhod na Novom Zélande (34), ako dôsledok kategorizačného zásahu v zmysle referenčných cien, a potom v rámci zámeny cenových ekvivalentov statínov. Pri analýze 126 pacientov nastavených na terapiu vyššie dávkovanými statínmi po zámene za cenovo prijateľnejší ekvivalent nižšieho potentného statínu v rovnakých dávkach, došlo nielen k nárastu patologických hladín lipidov (vyjadrené v % celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a čiastočne aj triglyceridov), ale v tejto skupine pacientov zaznamenali aj vyšší výskyt tromboembolických príhod (príjem do nemocnice s instabilnou AP, IM, NCPM, oklúziou periférneho arteriálneho štetu). Jedným z predpokladaných pleiotropných účinkov statínov je zvýšené uvoľňovanie endotelálneho oxidu dusnatého (NO) nezávisle od hladín cholesterolu. Pri zníženej produkcii NO môže dôjsť aj k zníženej expresii eNOS (endotelovej NO syntázy) RNA, čo môže vyústiť do vyššej incidencie kardiovaskulárnych príhod pri náhlom prerušení liečby statínmi (35). Okrem samotnej vazodilatačnej aktivity NO, endotéliom uvoľnená NO tiež modifikuje zápalovú odpoveď, agregáciu trombocytov a proliferáciu buniek hladkého svalstva. Štúdie na zvieratách demonštrovali, že krátkodobé, náhle vysadenie liečby statínmi viedlo k vážnemu rebound fenoménu s oslabením biologickej dostupnosti NO. Teoretický predpoklad rebound fenoménu podporený nedávnymi štúdiami u pacientov so stabilnou angínou pectoris, ukázali 3-násobné zvýšenie výskytu trombotických vaskulárnych udalostí po náhlom vysadení statínu, prípadom pokračovaní liečby nižšími dávkami, resp. statínom s nižšou potenciou (36). Náhle prerušenie liečby statínmi skoro po nástupe symptómov u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom, ruší priaznivý protektívny účinok statínov na kardiovaskulárny systém, nezá-

visle od zvyšovania hladín cholesterolu (37). V Spencerovej štúdii malo vážne dôsledky náhle prerušenie terapie statínmi u pacientov s non-ST infarktom myokardu, v zmysle zvýšenia hospitalizačnej KVS mortality a morbidít. Títo pacienti mali štatisticky významne zvýšené riziko úmrtia v porovnaní s pacientmi, u ktorých sa pokračovalo v liečbe statínmi a mali rovnaké riziko ako pacienti, ktorí nedostávali statíny pred alebo v priebehu hospitalizácie (38). Na druhej strane, krátkodobé prerušenie liečby statínmi u kardiálne stabilizovaných pacientov v štúdii TNT (Treating to New Target study), nebolo sprevádzané žiadnym klinicky významným rizikom vzostupu akútneho koronárneho syndrómu (39).

Statíny a gravidita

Pôvodne boli statíny klasifikované podľa FDA a austrálskej stupnice do kategórie C, čo znamená relatívnu kontraindikáciu, lebo neboli dokladované štúdiami bezpečného používania. Publikovanie série prípadov s malformáciami, najmä CNS, keď bola preukázaná expozícia statínmi v prvom trimestri, viedlo austrálsku komisiu k preklasifikovaniu statínov do kategórie D (definovaná ako kategória zahŕňajúca lieky, ktoré spôsobili alebo majú predpoklad spôsobiť zvýšenú incidenciu humánných fetálnych malformácií, alebo ireverzibilného poškodenia). Popísané prípady kongenitálnych defektov po statínoch zahŕňali závažné malformácie mozgu (holoprosencefália) a končatín. Farmakodynamicky sa jedná o predpokladaný efekt deficitu cholesterolu a z neho odvodených steroidov pri formovaní bunkových membrán v ranných štádiách fetálneho vývoja (40, 41, 42).

Záver

Statíny sa postupne stávajú jednou z najčastejšie používaných farmakoterapeutických

skupín. Ich spotreba úmerne rastie s novými poznatkami o ich terapeutickom potenciáli. Hoci patria súčasne k látkam s veľmi dobrou toleranciou a širokým „terapeutickým oknom“, pri rozsiahлом používaní predovšetkým u rizikových skupín, aj napriek tejto výhode, klesá ich relatívna bezpečnosť.

Existuje niekoľko spôsobov, ako riešiť problém dostupnosti statínov pre populáciu, v rozširujúcom sa indikačnom spektre nielen sekundárnej, ale i primárnej prevencii. Najjednoduchším riešením štátnych orgánov, je prísne reštrikčný prístup k regulovanej preskripcii, ktorý sa uplatňoval na Slovensku prakticky až do roku 2005 v snahe nezruinovať podvyživený rozpočet na zdravotnícku starostlivosť. Tento systém podstatne menil aj preskripčné návyky a deformoval štandardnú terapiu, čoho dôsledkom je nízka spotreba statínov a stále vysoká kardiovaskulárna mortalita.

Ekonomické problémy zdravotníckeho rozpočtu možno riešiť zvýšenými príplatkami na recept, alebo uvoľnením do voľného predaja. Pre tento smer sa rozhodli niektoré krajiny s vyššou kúpyschopnosťou obyvateľstva (USA) a uvažujú o uvoľnení základného statínu – simvastatínu – medzi voľnopredajné lieky. Tak sa stalo aj v Anglicku, kde od r. 2004 simvastatín patrí k voľnopredajným liekom. Niektoré kritické články však poukazujú na riziká samoliečiteľstva a masového používania statínov (39).

Pri liečbe statínmi je dôležité dbať na dobrú compliance, nakoľko prerušovanie terapie môže priniesť opačný efekt a to vo forme zvýšenia morbidít, resp. mortality na podklade „syndrómu vynechania“. Pri vysokej spotrebe a nedodržaní pravidiel racionálneho podávania vyvstávajú hrozby závažných nežiaducich účinkov.

Podporené grantom VEGA č.1/2292/05.

Literatúra

1. Werner N, Nickenig G, Laufs U. Pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Basic Res Cardiol* 2002; 97: 105–116.
2. White CM. Pharmacological effects of HMG CoA reductase inhibitors other than lipoprotein modulation. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 111–118.
3. Poynter JN, Grauber SB, Higgins PDR, et al. Statins and the Risk of Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2184–2192.
4. Rašlová K, Tkáč I, Fábryová L. Racionálna liečba dyslipoproteinémii. Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR 2005; 9: 1–6.
5. Pella D, Mechírová V, Rybár R, Mechírová V, ml. Pleiotropné účinky statínov. *Interná med* 2004; 4: 259–261.
6. Gajdoš M. Rosuvastatín: nový inhibitor 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzým A reduktázy. *Interná med* 2003; 3: 753–754.
7. Böger RH. Drug interactions of the statins and consequences for drug selection. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39: 369–382.
8. Davidson MH. Safety profiles for the HMG-CoA reductase inhibitors. *Treatment and Trust Drugs* 2001; 61: 197–206.
9. Kriška M, Mikeš Z. Hypolipidémiká. In: Kriška M, et al. Riziko liekov v medicínskej praxi. 1. vydanie. Bratislava: SAP 2000: 211–221.
10. Kreisberg RA. Art and science of statin use. *Clin Rev Spring* 2000; 10: 47–51.
11. Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz NC, et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 567–572.
12. Jacobson, T.A.: Combination lipid-altering therapy: an emerging treatment paradigm for 21st century. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3: 373–382.
13. Denus S, Spinler S, Miller K, Peterson A. Statins and liver toxicity: A meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 584–591.

14. Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, et al. Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (lipoprotein and coronary atherosclerosis study [LCAS]). *Am J Cardiol* 1997; 80: 278–286.
15. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 3215–3222.
16. Kirchheiner J, Kudlicz D, Meisel C, et al. Influence of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetics and cholesterol-lowering activity of (-)-3S, 5R-fluvastatin and (+)-3R, 5S-fluvastatin in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 186–194.
17. Andrade SE, Donahue JG, Chan KA, et al. Liver function testing in patients on HMG-CoA reductase inhibitors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12: 307–313.
18. Vu D, Murty M, McMorran M. Statins: rhabdomyolysis and myopathy. *Can ADR Newsl* 2002; 12: 1–2.
19. Framer JA. Learning from the cerivastatin experience. *Lancet* 2001; 358: 1383–1385.
20. Pedersen TR, Tobert JA. Benefits and risks of HMG-CoA reductase inhibitors in the prevention of coronary heart disease: a reappraisal. *Drug Saf* 1996; 14: 11–24.
21. Fedelešová V. Statíny – liekové interakcie. *Interná med* 2002; 2: 52–53.
22. Alsheikh-Ali AA, Ambrose MS, Kuvlin JT, Karas RH. The Safety of Rosuvastatin as Used in Common Clinical Practice. A Postmarketing Analysis. *Circulation* 2005; 111: 3051–3057.
23. Culhane, N.S., Lettieri, S.L., Skae, J.R.: Rosuvastatin for treatment of hypercholesterolemia. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 990–1000.
24. Chapman MJ, McTaggart F. Optimizing the pharmacology of statins: characteristics of rosuvastatin. *Atheroscler Suppl* 2002; 2: 33–36.
25. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, et al. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results. *Arch Intern Med* 1991; 141: 43–49.
26. Reaven P, Witzum JL. Lovastatin, nicotinic acid and rhabdomyolysis. *Ann Int Med* 1998; 109: 597.
27. Stein EA, Davidson MH, Dujovne CA, et al. Efficacy and tolerability of low-dose simvastatin and niacin, alone and in combination, in patients with combined hyperlipidemia: a prospective trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1996; 2: 107–116.
28. Murdock DK, Murdock AK, Murdock RW, et al. Long-term safety and efficacy of combination gemfibrozil and HMG-CoA reductase inhibitors for the treatment of mixed lipid disorders. *Am Heart J* 1999; 138: 151–155.
29. Herman RJ. Drug Interactions and the Statins. *Can Med Assoc J* 1999; 161: 1281–1286.
30. Thompson PD, Zmuda JM, Domalik LJ, et al. Lovastatin increases exercise-induced skeletal muscle injury. *Metabolism* 1997; 46: 1206–1210.
31. Flint OP, Masters BA, Gregg RE, et al. HMG CoA reductase inhibitor-induced myotoxicity: pravastatin and lovastatin inhibit the geranylgeranylation of low-molecular-weight proteins in neonatal rat muscle cell culture. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 145: 99–110.
32. Gadbut AP, Caruso AP, Galper JB. Differential sensitivity of C2-C12 striated muscle cells to lovastatin and pravastatin. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 2397–2402.
33. Anonymus. Statins and peripheral neuropathy. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2005; 24: 6.
34. Thomas M, Mann J. Increased thrombotic vascular events after change of statin. *The Lancet* 1998; 235: 1830–1831.
35. Xing Y, Cgen H, Hu DY. Effects of withdrawal of statins on nitric oxide production in vascular endothelial cells. *Zhonghua Nie Ke Za Zhi* 2005; 44: 22–24.
36. Heeschen Ch, Hamm ChW, Laufs U, Snapinn S, Böhm, M., White, H.D.: Withdrawal of Statins Increases Event Rates in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2002; 105: 1446–1452.
37. Lai WT, Lee KT, Chu CS, et al. Influence of withdrawal of statin treatment on proinflammatory response and fibrinolytic activity in humans: an effect independent on cholesterol elevation. *Int J Cardiol* 2005; 98: 459–464.
38. Spencer FA, Fonarow GC, Frederick PD, et al. National registry of Myocardial Infarction. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2162–2168.
39. McGowan, MP. There Is No Evidence for an Increase in Acute Coronary Syndromes After Short-Term Abrupt Discontinuation of Statins in Stable Cardiac Patients. *Circulation* 2004; 110: 2333–2335.
40. Edison RJ, Muenke M. Central Nervous System and Limb Anomalies in Case Reports of First-Trimester Statin Exposure. *NEJM* 2004; 350: 1579–1582.
41. Edison RJ, Muenke M. Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins. *Am J Med Genet A* 2004; 131: 287–298.
42. Anonymus. Statins contraindicated in pregnancy. *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin* 2005; 24: 4.
43. Strom BL. Statins and over-the-counter availability. *N Engl J Med* 2005; 352: 1403–1405.