

Postępowanie w przypadku nietolerancji statyn

William H. Smiley III, DO
Bobby V. Khan, MD, PhD
Laurence S. Sperling, MD

Management of the Statin-Intolerant Patient

Current Treatment Options
in Cardiovascular Medicine
2009; 11: 263-271

Tłum. dr n. med. Iwona
Korzeniewska-Rybicka

Stanowisko

Statyny są wprawdzie uznawane za leki bezpieczne, także podczas przewlekłego stosowania, jednak leczeni nimi pacjenci często zgłaszają różne dolegliwości. Najczęstszym problemem są bóle mięśniowe. Stanowią one główną przyczynę ograniczenia lub zaprzestania stosowania statyn. Lekarze powinni ustalić procedurę postępowania pozwalającą na przewidywanie nietolerancji statyn i ograniczanie tego zjawiska. Indukowane przez statyny powikłania ze strony mięśni szkieletowych wydają się mieć podłoże genetyczne. Dotychczas nie opracowano strategii diagnostycznych i terapeutycznych dla tej grupy pacjentów. U pacjentów, u których wystąpią polekowe powikłania ze strony mięśni szkieletowych, należy zmodyfikować dawkowanie statyny lub zamienić ją na inny lek z tej samej grupy. W celu ograniczenia ryzyka takich powikłań należy dążyć do modyfikacji stylu życia, ale w wielu przypadkach są to działania trudne do wdrożenia. Dostępne leki hipolipemizujące inne niż statyny (stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami) nie mają udowodnionej przewagi nad statynami w ograniczaniu ryzyka sercowo-naczyniowego, ale w określonych przypadkach ich stosowanie może być uzasadnione.

Wprowadzenie

Skuteczność inhibitorów reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (statyn) została dobrze udokumentowana. Ich korzystną rolę w redukcji powikłań sercowo-naczyniowych i umieralności ogólnej w różnych grupach chorych wielokrotnie potwierdzono w kontrolowanych badaniach klinicznych o dużej liczebności.¹ Nie dziwi zatem, że są jednymi z najlepiej sprze-

dających się leków na receptę w Stanach Zjednoczonych. Wielu lekarzy uważa, że powinny być stosowane u znacznie większej części populacji niż obecnie. Stosowanie statyn uznano wprawdzie za bezpieczne, ale tak jak wszystkie leki powodują one również działania niepożądane. Do najczęstszych z nich należą zwiększenie aktywności transaminaz i kinazy kreatynowej oraz wystąpienie dolegliwości ze strony mięśni szkieletowych. Autorzy artykułu skoncentrowali się na tych działaniach niepożądanych ze względu na powszechność problemu i to, że jest to najbardziej prawdopodobna przyczyna nietolerancji statyn.

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem stosowania statyn oraz 12 tygodni po rozpoczęciu lub zwiększeniu dawki wykonać badania czynnościowe wątroby i powtarzać je cyklicznie (np. co pół roku). Nie ma natomiast dowodów na to, że zwiększenie aktywności transaminaz pozwala na przewidywanie istotnego klinicznie uszkodzenia wątroby czy ostrej niewydolności wątroby pod wpływem statyn, co stawia pod znakiem zapytania zasadność rutynowego wykonywania prób czynnościowych wątroby.² Ze względów medyczo-prawnych nie należy jednak odstępować od tych badań, chyba że zmiany w tym zakresie zostaną wprowadzone w Charakterystykach Produktów Leczniczych statyn dostępnych na rynku.

Osoby, u których aktywność transaminaz jest wyjściowo zwiększona, nie są bardziej zagrożone niekorzystnym wpływem statyn na wątrobę. National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force [grupa robocza, której celem jest poprawa standardów leczenia zaburzeń lipidowych – przyp. tłum.] zaproponowała zasady postępowania w przypadku pacjentów, u których stwierdza się zwiększenie aktywność transaminaz lub cho-

robę wątroby. W przypadku bezobjawowego zwiększenia aktywności transaminaz w pojedynczym badaniu w zakresie do 3 razy powyżej górnej granicy normy można kontynuować podawanie statyn, należy jednak ściśle monitorować czynność wątroby aż do ustąpienia nieprawidłowości. Gdy u pacjenta stosującego statyny aktywność transaminaz ponadtrzykrotnie przekroczy górną granicę normy, należy powtórzyć oznaczenie. Jeśli wynik zostanie potwierdzony, należy wykluczyć inne przyczyny tego zaburzenia. Należy także rozważyć redukcję dawki statyny lub odstawienie leku, kierując się przy podejmowaniu decyzji przesłankami klinicznymi.

W dotyczących statyn Charakterystykach Produktów Leczniczych (drukach informacyjnych skierowanych do lekarzy) znajdują się zapisy, że stosowanie tych leków jest przeciwwskazane, jeśli występuje czynna choroba wątroby lub utrzymuje się niewyjaśnione zwiększenie aktywności transaminaz. Zespół hepatologiczny National Lipid Association stoi na stanowisku, że statyny mogą być stosowane bezpiecznie przez pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, przewlekłymi chorobami wątroby, niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby i niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby, pod warunkiem właściwego nadzoru nad takimi terapiami.³

Dolegliwości ze strony mięśni szkieletowych to najczęstsze i potencjalnie najniebezpieczniejsze działania niepożądane statyn. Są one główną przyczyną przerywania terapii przez pacjentów. Mimo istotnego znaczenia tych powikłań mało jest prospektywnych analiz dotyczących częstości ich występowania w populacji ogólnej. W dwóch obserwacyjnych badaniach prospektywnych określono, że mialgia spowodowana stosowaniem statyn występuje u 10-15% leczonych.^{4,5} Wynik ten jest niezgodny z obserwacją z Heart Protection Study, w którym mialgię stwierdzano u 5% uczestników, zarówno w grupie otrzymujących placebo, jak i leczonych symwastatyną.⁶ W badaniach klinicznych w okresie kwalifikacji typowo analizuje się występowanie bólów mięśniowych i aktywność kinazy kreatynowej; osoby z nieprawidłowościami w tym zakresie nie są włączane do badania. Może to tłumaczyć różnice pomiędzy wynikami badań klinicznych a obserwacjami pochodzącymi z codziennej praktyki klinicznej. Warto dodać, że patomechanizm uszkodzeń mięśni szkieletowych pod wpływem statyn nie jest znany.

Zapobieganie nietolerancji statyn

Lekarze mogą w pewnym stopniu zapobiegać zjawisku nietolerancji statyn. Wywiad przeprowadzony przed przepisaniem leku często dostarcza wskazówek na temat ryzyka wystąpienia nietolerancji. Jeśli wynika z niego, że pacjent wcześniej nie tolerował różnych leków, należy ustalić, czy w okresie ostatnich 6 miesięcy miał bóle mięśniowe lub stawowe. Jeśli po rozpoczęciu leczenia statynami pacjent zgłosi takie objawy, na podstawie dokumentacji medycznej można stwierdzić, że występowały one już wcześniej. Należy także umożliwić pacjentowi kontakt telefoniczny z pracownikiem medycznym, co poprawia znacząco przestrzeganie zaleceń odnośnie do terapii statynami. Często wystarczy to, aby

zdecydować, czy dolegliwości mięśniowo-kostne są przesłanką do zaprzestania stosowania statyn. Jeśli ból jest ograniczony do jednego mięśnia lub pojedynczej grupy, to prawdopodobnie nie jest polekowym działaniem niepożądanym. Mialgie spowodowane stosowaniem statyn są zazwyczaj symetrycznie rozmieszczone i najczęściej obejmują mięśnie pleców i kończyn. Jeśli bóle mięśniowe nasilają się lub towarzyszy im osłabienie siły mięśniowej, lub też pacjent zgłasza gwałtowne pogorszenie tolerancji wysiłku, zaleca się pilną diagnostykę w kierunku zapalenia mięśni i rhabdomyolizy. Upośledzenie siły mięśniowej jest lepszym wskaźnikiem polekowych powikłań w zakresie mięśni szkieletowych niż ból.

Jeśli pacjent zgłasza bóle mięśniowe, a badanie wykaże, że nie towarzyszy im zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej, należy kontynuować leczenie statyną w tej samej lub mniejszej dawce, dopóki dolegliwości są tolerowane przez pacjenta i się nie nasilają. Jest to racjonalne podejście zalecane u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Philipis i wsp.⁷ opublikowali opis przypadków pacjentów, którzy mimo prawidłowej aktywności kinazy kreatynowej zgłaszali dolegliwości bólowe, osłabienie mięśniowe i zaobserwowano u nich histopatologiczne cechy uszkodzenia mięśni szkieletowych. Przebieg powikłań ze strony mięśni szkieletowych był u tych pacjentów łagodny, a objawy i zmiany histopatologiczne ustąpiły po odstawieniu statyny.

National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force opracowała następujące wytyczne postępowania u pacjentów z objawami ze strony mięśni szkieletowych lub bezobjawowym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej:

Należy wykluczyć inne przyczyny nieprawidłowości (np. intensywny wysiłek fizyczny, urazy, upadki, napady drgawkowe, niedoczynność tarczycy, zakażenia, nadużywanie alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych, choroby reumatologiczne lub inne obejmujące mięśnie szkieletowe). W przypadku dolegliwości w zakresie mięśni szkieletowych oznaczenie kinazy kreatynowej jest przydatne w celu wykluczenia zapalenia mięśni czy rhabdomyolizy. Grupa robocza nie zaleca rutynowego monitorowania aktywności kinazy kreatynowej, jednak zasadne jest oznaczenie tego parametru przed rozpoczęciem stosowania statyn u pacjentów z grup dużego ryzyka rozwoju uszkodzenia mięśni szkieletowych i u osób, u których istnieje prawdopodobieństwo, że mogą zgłaszać dolegliwości o charakterze mialgii. Jeśli dolegliwości ze strony mięśni szkieletowych osiągają natężenie nietolerowane przez pacjenta, jedynym zalecanym postępowaniem jest odstawienie statyny. Po całkowitym ustąpieniu dolegliwości można podjąć próbę ponownego włączenia tej samej statyny w dawce takiej samej lub mniejszej niż stosowana uprzednio; można też włączyć inną statynę.

U pacjentów, którzy tolerują dolegliwości ze strony mięśni szkieletowych, i u których aktywność kinazy kreatynowej nie przekracza 10-krotnie górnej granicy normy, zaleca się kontynuację stosowania statyny z ewentualnym zmniejszeniem dawki, chyba że obraz kliniczny przemawia za odstawieniem leku.

Należy zaprzestać stosowania statyny, jeśli aktywność kinazy kreatynowej przekracza ponad 10 razy normę, nawet jeśli pacjent

toleruje dolegliwości ze strony mięśni szkieletowych. Terapię statyną należy przerwać także, jeśli zwiększa się aktywność kinazy kreatynowej i zachodzi konieczność prowadzenia dożylnego podawania płynów.³

Ważna jest świadomość, że ciężkie działania niepożądane statyn są rzadkie, natomiast stosunkowo często występują lżejsze działania niepożądane i nieprawidłowości laboratoryjne. Większość powikłań przemija samoistnie lub łatwo poddaje się leczeniu bez zaprzestania stosowania leków tej grupy. Rozsądne podejście pozwala zazwyczaj na kontynuację terapii.

Zasady postępowania w nietolerancji statyn

Zasady postępowania w nietolerancji statyn podsumowano w tabeli 1.

Leczenie objawowe w celu złagodzenia dolegliwości z zastosowaniem leków dostępnych bez recepty

W celu zmniejszenia bólów mięśniowych w przebiegu stosowania statyn stosuje się dostępny bez recepty koenzym Q_{10} i zwykły tonik (napój). Koenzym Q_{10} , znany także jako ubichinon, jest jednym z produktów pośrednich szlaku mewalonowego, czyli szlaku syntezy cholesterolu. Jest to izoprenoid odpowiedzialny za transport elektronów w łańcuchu oddechowym komórki, a jego niedobór powoduje nieprawidłowości czynności oddechowej mitochondriów.

W kilku badaniach wykazano, że stosowanie statyn zmniejsza stężenie koenzymu Q_{10} w surowicy. Zawartość koenzymu Q_{10} w miocytach nie jest natomiast zmniejszona, a w pewnych przypadkach wykazano nawet jej zwiększenie.⁸

Caso i wsp.⁹ są autorami jednego z doniesień o korzyściach z zastosowania suplementacji koenzymu Q_{10} w łagodzeniu bólów mięśniowych w przebiegu stosowania statyn. Pacjenci z dolegliwościami ze strony mięśni szkieletowych zostali w losowy sposób alokowani do dwóch grup. Na zasadzie podwójnie ślepej próby przez 30 dni u 18 uczestników stosowano koenzym Q_{10} w dawce 100 mg/d, a u 14 uczestników witaminę E w dawce 400 j.m./d. W grupie stosujących koenzym Q_{10} stwierdzono zmniejszenie natężenia bólu o 40% ($p < 0,001$) i zmniejszenie wpływu bólu na aktywność fizyczną o 38% ($p < 0,02$). Jednocześnie nie obserwowano istotnego wpływu witaminy E ani na ból mięśniowy (zmiana o 9%, p – nieznamienne), ani na aktywność fizyczną (zmiana o 11%, p – nieznamienne). Wynik ten wskazuje, że suplementacja koenzymu Q_{10} może zmniejszać bóle mięśniowe w przebiegu stosowania statyn. Wniosek ten wynika jednak z badania o małej liczebności i krótkim czasie trwania, dlatego konieczne są większe badania w celu potwierdzenia roli koenzymu Q_{10} jako alternatywy dla odstawienia statyn.

Marcoff i Thompson⁸ dokonali dużego przeglądu systematycznego dotyczącego roli koenzymu Q_{10} w rozwoju powikłań ze strony mięśni szkieletowych w przebiegu stosowania statyn. Wskazują w nim, że wpływ statyn na stężenie koenzymu Q_{10} w mięśniach szkieletowych jest wciąż niejasny i że przeprowadzono niewiele analiz stężenia koenzymu Q_{10} w komórkach mięśni u objawowych pacjentów leczonych statynami. Spekuluje się, że staty-

Tabela 1. Możliwe postępowanie w nietolerancji statyn

- Leczenie objawowe w celu złagodzenia dolegliwości, z zastosowaniem leków dostępnych bez recepty
- Zastosowanie innej statyny
- Stosowanie statyny co drugi dzień
- Stosowanie leczenia skojarzonego z rzadszym podawaniem statyny
- Ustalenie planu dietetycznego z eliminacją pokarmów z dużą zawartością cholesterolu
- Stosowanie innych niż statyny leków hipolipemizujących w mono- lub politerapii

ny mogą zaburzać funkcje mitochondriów, a efekt ten jest silniej wyrażony w czasie aktywności fizycznej. Suplementacja koenzymu Q_{10} powoduje zwiększenie stężenia tego związku w surowicy, ale dane medyczne dotyczące wpływu koenzymu Q_{10} na objawy ze strony mięśni szkieletowych są nieliczne, a dodatkowo niespójne. Autorzy przeglądu konkludują, że na podstawie danych nie można przypisać powikłań ze strony mięśni szkieletowych pod wpływem statyn niedoborowi koenzymu Q_{10} i że w celu ostatecznego rozstrzygnięcia tej kwestii konieczne jest przeprowadzenie dużych randomizowanych badań klinicznych. U osób leczonych statynami nie można zatem profilaktycznie zalecać stosowania koenzymu Q_{10} . Z drugiej strony nie wykazano szkodliwości wynikającej z takiej suplementacji, a w kilku wstępnych badaniach potwierdzono skuteczność takiej interwencji. Co za tym idzie, można rozważyć włączenie koenzymu Q_{10} u pacjentów, u których podczas przyjmowania statyn wystąpiły bóle mięśniowe, a którym nie można zaproponować innego skutecznego leczenia hiperlipidemii. W części przypadków należy się spodziewać poprawy, choć może to być efekt placebo.⁸

Możliwe, że nietolerancja statyn ma podłoże genetyczne. Po przebadaniu 291 pacjentów jednej z referencyjnych klinik specjalizującej się w leczeniu zaburzeń lipidowych Oh i wsp.¹⁰ stwierdzili, że mutacje w obrębie genu *COQ2* [poliprenylotransferaza parahydroksybenzoenu, enzym katalizujący jeden z końcowych etapów syntezy CoQ_{10} – przyp. tłum.] wiążą się z ciężką wrodzoną miopatią po zastosowaniu statyn. Każdy pacjent stosował statynę w monoterapii zgodnie z obowiązującymi w danym kraju wytycznymi. U 133 z nich stwierdzono nietolerancję statyn na podstawie takich objawów jak osłabienie, sztywność lub bóle mięśni oraz na podstawie obecności co najmniej jednego z poniższych kryteriów: co najmniej dwukrotne zalecenie zaprzestania stosowania statyn przez lekarza, stwierdzenie przynajmniej raz podczas stosowania statyn zwiększenia aktywności surowiczej kinazy kreatynowej ponad trzy razy powyżej górnej granicy normy, wystąpienie rhabdmiolizy. Osoby, u których w czasie stosowania statyn stwierdzono nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, a nie stwierdzono bólów mięśni czy stawów, nie były kwalifikowane do tej grupy. Pacjentów z nietolerancją statyn zdefiniowaną według podanych powyżej kryteriów porównano ze 158 pacjentami, u których stosowanie statyn przebiegało bez powikłań. Wykazano, że

Tabela 2. Skutki stosowania planu dietetycznego; zmiany stężenia cholesterolu LDL i CRP po 4 tygodniach diety w porównaniu ze stanem wyjściowym

Parametr oceny końcowej	Plan dietetyczny (n=16)		Leczeni statyną (n=14)		Grupa kontrolna (n=16)	
	Zmniejszenie w %	Wartość p	Zmniejszenie w %	Wartość p	Zmniejszenie w %	Wartość p
Cholesterol LDL	28,6	<0,001	30,9	<0,001	8,0	0,002
CRP	28,2	0,02	33,3	0,002	10,0	0,27
Szacowane ryzyko sercowo-naczyniowe	24,9	<0,001	25,8	<0,001	3,0	0,57

CRP – białko C-reaktywne
(Dane z Jenkins i wsp.¹⁶)

genotypy *COQ2*, w których występuje jeden z dwóch polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP-1 i SNP-2; SNP – *single nucleotide polymorphism*) i haplotyp charakteryzujący się dwoma polimorfizmami pojedynczych nukleotydów, wiąże się zniemniernie z nietolerancją statyn. Badacze wyliczyli, że współczynnik szans (*odds ratio*) z 95% przedziałem ufności (95% CI) wynosił 2,42 (0,99-5,89) dla homozygot z SNP-1, 2,33 (1,13-4,81), dla homozygot z SNP-2 i 2,58 (1,26-5,28) dla homozygot z haplotypem dwóch SNP. Jeśli te wstępne wyniki farmakogenetyczne zostaną potwierdzone, będą stanowiły dowód, że nietolerancja statyn z powodu powikłań ze strony mięśni szkieletowych jest związana z układem koenzymu Q₁₀, ponieważ *COQ2* uczestniczy w syntezie tego związku.¹⁰ Ważne jest ustalenie, czy osoby z opisanymi powyżej genotypami *COQ2* odnoszą korzyści z suplementacji koenzymu Q₁₀.

W bólach mięśniowych w przebiegu stosowania statyn bywa stosowany tonik z powodu pojedynczych doniesień o jego skuteczności, ale nie ma na ten temat żadnych publikacji.

Zastosowanie innej statyny

Hansen i wsp.¹¹ wykazali, że nieznane są długoterminowe konsekwencje ponownego włączenia statyny u pacjentów z miopatią w przebiegu stosowania leków tej grupy. Analizując rozpoznania na podstawie kodu ICD w kartach pacjentów z University of Wisconsin Hospital (dane z okresu 13 lat ze szpitala i przyszpitalnych poradni), autorzy zidentyfikowali 437 pacjentów, u których prawdopodobnie wystąpiły powikłania mięśniowe w wyniku stosowania statyn. Posługując się standardowym formularzem, dwaj badacze analizowali przebieg kliniczny miopatii. Średni czas stosowania statyn przed wystąpieniem objawów mięśniowych wynosił 6,3 miesiąca (SD=9,8 miesiąca). Objawy ustępowały średnio po 2,3 miesiąca (SD = 3 miesiąca) od odstawieniu leku. Tylko u 45 pacjentów potwierdzono miopatię z powodu stosowania statyn; 37 pacjentów otrzymało ponownie inną statynę, u 21 spośród nich (57%) nastąpił nawrót bólów mięśniowych, a u 16 (43%) dalsze leczenie przebiegało bez nawrotu objawów. Z analizy wynika, że odstawienie statyny powoduje ustąpienie objawów mięśniowych,

jednak przy próbie powrotu do stosowania leku objawy często występują ponownie.

W badaniu obserwacyjnym PRIMO (Prediction of Muscular Risk in Observational Conditions), w którym wzięło udział 7924 francuskich pacjentów, Bruckert i wsp.⁵ analizowali częstość występowania powikłań ze strony mięśni szkieletowych podczas stosowania różnych statyn. Przez 12 miesięcy obserwowano skutki zastosowania fluwastatyny w dawce 80 mg/24h, atorwastatyny w dawkach 40-80 mg/24h i symwastatyny w dawkach 40-80 mg/24h. Objawy ze strony mięśni szkieletowych stwierdzono u 10,5% uczestników badań, spośród których 14,7% uprawiało „intensywne formy sportu”, a 10,8% wykonywało jedynie „zwykłe aktywności fizyczne”.⁵ Dolegliwości ze strony mięśni szkieletowych wystąpiły u 5,1% uczestników badania stosujących fluwastatynę, u 14,9% stosujących atorwastatynę, u 18,2% stosujących symwastatynę oraz u 10,9% otrzymujących prawastatynę. Było to wprowadzić badanie obserwacyjne, dostarczyło ono jednak przesłanek do przetestowania interwencji zamiany innych statyn na fluwastatynę, jeśli rozwiną się powikłania ze strony mięśni szkieletowych.

Stosowanie statyny co drugi dzień

Stosowanie statyn co drugi dzień oceniano w nielicznych badaniach. Ze względu na długi okres półtrwania podawano pacjentom rosuwastatynę (okres półtrwania 19 h) i atorwastatynę (okres półtrwania 14 h). Matałka i wsp.¹² opublikowali wyniki badania ADDAS (Alternate Day Versus Daily Dosing of Atorvastatin Study), w którym porównywano skuteczność tych leków oraz dokonano analizy efektywności kosztów zastosowania atorwastatyny w dawce 10 mg losowo podawanej codziennie lub co drugi dzień u 35 pacjentów. Dawka leku była korygowana, aby uzyskać docelowe wartości stężenia lipidów według zaleceń National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP) III. Stwierdzono redukcję stężenia cholesterolu LDL o 35% podczas stosowania leku co drugi dzień w dawce 20 mg w porównaniu z 38% redukcją podczas stosowania leku codziennie w dawce 10 mg.

Rosuwastatyna podawana raz w tygodniu w dawkach 5-20 mg była dobrze tolerowana przez 8 z 10 chorych nietolerujących statyn i spowodowała zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL średnio o 29%. Wydaje się, że lepsza tolerancja leku stosowanego raz w tygodniu może być skutkiem mniejszego stężenia statyny w surowicy w trakcie takiego schematu dawkowania. Może także wynikać ze zmiany stosowanej statyny czy z czynników psychologicznych związanych z tak rzadkim przyjmowaniem leku.¹³

Backes i wsp.¹⁴ przebadali skuteczność i tolerancję rosuwastatyny stosowanej co drugi dzień u pacjentów z wcześniejszą nietolerancją statyn. Retrospektywnie przejrano ok. 2600 kart pacjentów, aby zidentyfikować tych, u których stosowano rosuwastatynę co drugi dzień z powodu wcześniejszej nietolerancji innych statyn. Do dalszej analizy wytypowano 51 pacjentów. Najczęstszą przyczyną wcześniejszej nietolerancji statyn były bóle mięśniowe (76,5%) lub zwiększona aktywność transaminaz (19,5%); 72,5% pacjentów (37/51) było w stanie stosować rosuwastatynę co drugi dzień w średniej dawce 5,6 mg przez $4 \pm 2,9$ miesięcy, co spowodowało zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL średnio o 34,5%. Badanie to ma pewne ograniczenia, na co wskazują sami autorzy. Dane nie były uzyskane prospektywnie, badanie miało charakter obserwacyjny i nie było w nim grupy kontrolnej. Analizowane dane pochodziły od małej grupy pacjentów, bóle mięśniowe przez nich zgłaszane nie były poddane obiektywnej ocenie, a stwierdzano je jedynie na podstawie wywiadów. Oznaczanie lipidogramu odbywało się w niestandardowy sposób. Nie brano pod uwagę wpływu modyfikacji nefarmakologicznych, takich jak dieta i wysiłek fizyczny, na wyniki. Jak zatem widać, nie przeprowadzono kontro-

lowanych badań stosowania statyn co drugi dzień. Wydaje się jednak uzasadnione rozważenie takiego schematu stosowania statyn w grupie chorych z nietolerancją leków z tej grupy.

Stosowanie leczenia skojarzonego z rzadszym podawaniem statyny

Athyros i wsp.¹⁵ przeprowadzili badania oceniające nowy sposób interwencji w grupie chorych z nietolerancją statyn. U 56 takich pacjentów na początku zastosowano ezetymib w dawce 10 mg/24h. Po ocenie skuteczności takiej terapii dodano w uzasadnionych przypadkach atorwastatynę przyjmowaną dwa razy w tygodniu w dawce 10 mg. Tylko 9% uczestników uzyskało zadowalające zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL w trakcie monoterapii. Cel taki uzyskano natomiast aż u 84% uczestników stosujących leczenie skojarzone. Stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się w tej grupie o 34% (co spełnia kryterium ATP III mówiące, że stężenie cholesterolu LDL powinno się zmniejszyć o 30-40%).

Ustalenie planu dietetycznego z eliminacją pokarmów z dużą zawartością cholesterolu

Jenkins i wsp.¹⁶ badali skuteczność planu dietetycznego polegającego na eliminacji pokarmów z dużą zawartością cholesterolu w normalizacji lipidogramu i stężenia białka C-reaktywnego (CRP) w porównaniu z terapią lowastatyną. Modyfikacja diety może stanowić wartościową alternatywę dla stosowania statyn u niektórych chorych nietolerujących tych leków, zwłaszcza jeśli pacjent preferuje metody nefarmakologiczne. Celem badania było określenie, czy dieta z małą zawartością tłuszczu, której podstawę stanowią stero-

le roślinne, błonnik, białko sojowe i orzechy, powoduje zmniejszenie stężenia cholesterolu porównywalne z obserwowanym podczas terapii statynami, a konkretnie lowastatyną w dawce 20 mg/24h. Tylko 40% uczestników było w stanie zaakceptować taki rodzaj diety ewentualnie z małymi zmianami, pozostali wymagali bardziej urozmaiconej diety. Wyniki tego badania przedstawione w tabeli 2 wskazują, że możliwe jest korygowanie zaburzeń lipidowych zgodnie z wytycznymi ATP III bez stosowania statyn. Autorzy sformułowali wniosek, że wprowadzenie w diecie różnych pokarmów zmniejszających stężenie cholesterolu zwiększa skuteczność tej nefarmakologicznej formy leczenia zaburzeń lipidowych.

Stosowanie innych niż statyny leków hipolipemizujących w mono- lub politerapii

Skuteczność innych niż statyny leków hipolipemizujących w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego jest wprawdzie zagadnieniem kontrowersyjnym, ale stosowanie takich leków w przypadku nietolerancji statyn jest uzasadnione. Można rozważyć zastosowanie kwasu nikotynowego (niacyny, czyli witaminy B₃) i jego pochodnych, żywic jonowymiennych, inhibitora wchłaniania cholesterolu z przewodu pokarmowego, fibratów oraz kombinacji tych grup leków.

Kwas nikotynowy stosowano w zaburzeniach lipidowych na długo przed wprowadzeniem do leczenia statyn, często powoduje on jednak nieakceptowane przez pacjentów działania niepożądane. Pacjenci, którzy preferują „naturalne” substancje, jakimi są witaminy, mogą być bardziej skłonni do kontynuowania terapii mimo działań niepożądanych. Mimo zalet tego leczenia jego kontynuacja jest często niemożliwa w przypadku pacjentów, u których wcześniej wystąpiła nietolerancja statyn. W kilku badaniach wykazano korzystny wpływ kwasu nikotynowego na powikłania sercowo-naczyniowe. W Coronary Drug Project wykazano, że stosowanie kwasu nikotynowego zmniejsza umieralność chorych po przebytym zawałe serca.¹⁷ W badaniu FATS (Familial Atherosclerosis Treatment Study) pacjentom podawano kwas nikotynowy + kolestypol (N + K), lowastatynę + kolestypol (L + K) lub placebo. Skuteczność leczenia oceniano, biorąc pod uwagę angiograficzne cechy miażdżycy tętnic wieńcowych u pacjentów z dużym stężeniem apolipoproteiny B.

Regresję zmian zaobserwowano w obu grupach leczonych aktywnie, o 39% u leczonych N + K i o 32% u leczonych L + K. Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych znacząco się zmniejszyło i było ostatecznie podobne w obu grupach aktywnie leczonych w porównaniu z grupą kontrolną. Skojarzone leczenie hipolipemizujące jest zatem przydatną alternatywą u pacjentów z wysokim stężeniem apolipoproteiny B.¹⁸

Kolesewelam i ezetymib w umiarkowanym stopniu zmniejszają stężenie cholesterolu LDL, jeśli są stosowane w monoterapii. Kolesewelam to najnowszy przedstawiciel żywic jonowymiennych, grupy leków blokujących wchłanianie zwrotne kwasów żółciowych bogatych w cholesterol w końcowym odcinku jelita cienkiego. Ezetymib jest inhibitorem wchłaniania cholesterolu w początkowym odcinku jelita cienkiego. Zema¹⁹ opublikował doniesienie o zastosowaniu połączenia tych dwóch leków u 12 pacjentów nietolerujących

statyn lub nieakceptujących ich stosowania z innych powodów. W prowadzonym w otwarty sposób badaniu pacjenci przez 6 tygodni stosowali jeden lek: kolesewelam w dawce 2 × 1,873 g/24h lub ezetymib w dawce 10 mg/24h. Następnie dołączano drugi z leków i prowadzono politerapię przez kolejne 6 tygodni. Potem odstawiano dołączony lek i przez 6 tygodni stosowano monoterapię z zastosowaniem początkowego leku hipolipemizującego. Stężenia lipidów podczas monoterapii i podczas terapii skojarzonej poddano analizie statystycznej. Terapia skojarzona spowodowała dodatkowe zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL i cholesterolu nie-HDL odpowiednio o blisko 20% (p<0,005) i 16% (p<0,01) w porównaniu z monoterapią każdym z leków. Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o 40% podczas leczenia skojarzonego pozwoliło na osiągnięcie zakładanych w ATP III celów leczniczych u 10 z 12 pacjentów. Xydakis i wsp.²⁰ odnotowali podobne wyniki pod względem skuteczności i tolerancji skojarzonego leczenia hipolipemizującego ezetymibem i lekiem z grupy żywic jonowymiennych.

Gemfibrozyl, stosowany z zachowaniem ostrożności w ramach leczenia skojarzonego, jest przydatnym lekiem u pacjentów z nietolerancją statyn i zaburzeniami lipidowymi w zakresie uwzględnionym w badaniu VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial): stężenie cholesterolu HDL ≤40 mg/dl (1 mmol/l), stężenie cholesterolu LDL ≤140 mg/dl (3,6 mmol/l) i stężenie triglicerydów ≤300 mg/dl (3,4 mmol/l). W badaniu VA-HIT wyjściowe całkowite stężenie cholesterolu wynosiło średnio 175 mg/dl, stężenie cholesterolu LDL – 112 mg/dl, stężenie cholesterolu HDL – 32 mg/dl, a triglicerydów – 161 mg/dl. Podczas leczenia całkowite stężenie cholesterolu zostało zredukowane średnio o 4%, stężenie cholesterolu LDL się nie zmieniło, stężenie cholesterolu HDL zwiększyło się średnio o 6%, a stężenie triglicerydów zmniejszyło się o 31%. Bezwzględne ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego, obejmującego niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego i zgon z przyczyn wieńcowych, zmniejszyło się w wyniku stosowania gemfibrozylu o 4,4%, co odpowiada 22% zmniejszeniu ryzyka względnego.¹⁹ Jeszcze większą korzyść odnieśli chorzy na cukrzycę; bezwzględna redukcja ryzyka wystąpienia punktu końcowego wyniosła u nich 7,6%.²¹ Dodatkowe analizy kilku badań dotyczących stosowania pochodnych kwasu fibrynowego wskazują, że stosowanie tych leków jest korzystne zwłaszcza u osób z zespołem metabolicznym. W kontynuacji badania FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) stwierdzono, że fenofibrat stosowany u chorych z zespołem metabolicznym spowodował zmniejszenie 5-letniego ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych z 14,5% do 13,1% (skorygowany współczynnik zagrożenia 0,89; 95% CI, 0-21%). U pacjentów z nasiloną dyslipidemią, czyli stężeniem triglicerydów ≥2,3 mmol/l i zmniejszonym stężeniem cholesterolu HDL, ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych jest największe (17,8% w ciągu 5 lat). Zaobserwowano u nich największą redukcję ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w wyniku stosowania fenofibratu (27% redukcja ryzyka względnego; 95% CI, 9-42%; p=0,005; liczba pacjentów, których należy poddać

leczeniu, aby zapobiec wystąpieniu jednego powikłania [NNT – number needed to treat]=23).²²

McKenney i wsp.²³ badali skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonego zastosowania fenofibratu i ezetymibu u pacjentów z mieszaną hiperlipidemią. W badaniu wzięło udział 587 pacjentów, których przydzielono losowo do grupy stosujących placebo, grupy stosujących ezetymib w dawce 10 mg/24h lub grupy stosujących fenofibrat w dawce 160 mg/24h przez 12 tygodni. Następnie 576 uczestników leczono przez 48 tygodni fenofibratem w monoterapii lub połączeniem fenofibratu z ezetymibem. Wyjściowa średnia wartość wskaźnika masy ciała (BMI) wynosiła 29,4, 16% uczestników chorowało na cukrzycę typu 2, a 58% spełniało kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego. Przed rozpoczęciem badania stężenie cholesterolu u uczestników wynosiło średnio 262 mg/dl, stężenie cholesterolu HDL – 42 mg/dl, stężenie cholesterolu LDL – 162 mg/dl, a stężenie triglicerydów – 276 mg/dl. Skojarzone leczenie hipolipemizujące spowodowało zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o 20%, cholesterolu nie-HDL o 30% i apolipoproteiny B o 26%. Wszystkie te parametry były znamienne zmniejszone w porównaniu z wynikami uzyskanymi w trakcie monoterapii. Warto zwrócić uwagę, że przed leczeniem u ponad 70% uczestników badania stwierdzono małe gęste LDL, czyli LDL typu B. Po 12 tygodniach stosowania monoterapii i leczenia skojarzonego z fenofibratem zaobserwowano zmiany w kierunku mniej aterogennego typu LDL. Stężenie CRP mierzone metodą o dużej czułości (hsCRP) zmniejszyło się o 27% podczas skojarzonego leczenia hipolipemizującego. Na zakończenie badania 58% uczestników spełniało kryteria korekty stężenia cholesterolu LDL dla grupy chorych na chorobę wieńcową wg ATP III, a 64% kryteria korekty stężenia cholesterolu nie-HDL. Choć nie ma danych z te-

go badania odnośnie do redukcji ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, to jednak wpływ terapii skojarzonej z fenofibratem na profil lipidowy i stężenie hsCRP wskazuje, że może to być opcja godna rozważenia u pacjentów nietolerujących statyn.

Whitney i wsp.²⁴ oceniali działanie jeszcze innej kombinacji leków hipolipemizujących, która mogłaby się okazać korzystna u osób z nietolerancją statyn. Armed Forced Regression Study (AFREGS) to 30-miesięczne badanie z oceną angiograficzną, w którym w sposób losowy alokowano 130 emerytowanych żołnierzy do standardowego leczenia (n=71) lub leczenia kombinacją gemfibrozylu, kwasu nikotynowego i cholestyraminy (n=71). Średnie wyjściowe stężenie cholesterolu LDL wynosiło 128 mg/dl, a cholesterolu HDL – 34 mg/dl. U pacjentów stosujących leczenie skojarzone stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się o 22%, stężenie cholesterolu HDL zwiększyło się o 38%, a stężenie triglicerydów zmniejszyło o 50%. W ocenie angiograficznej stwierdzono zwolnienie progresji zmian miażdżycowych (+0,81% v. -1,35%), zaobserwowano także tendencję do redukcji powikłań sercowo-naczyniowych.

Dr Smiley pełnił funkcję rzecznika prasowego firmy Merck/Schering-Plough. Autorzy nie zgłosili żadnego innego konfliktu interesów.

Adres do korespondencji: William H. Smiley III, DO Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, Emory University School of Medicine, 1527 Clifton Road Northeast, Atlanta E-mail: william.smiley@emoryhealthcare.org

© Copyright 2010 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Medicine Inc. i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska.

Piśmiennictwo:

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.: Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005, 366:1267-1278.
2. Davidson MH, Robinson JG: Safety of aggressive lipid management. *J Am Coll Cardiol* 2007, 49:1753-1762.
3. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR: Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006, 97(Suppl 1):S89-S94.
4. Scott RS, Lintott CJ, Wilson MJ: Simvastatin and side effects. *N Z Med J* 1991, 104:493-495.
5. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al.: Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005, 19:403-414.
6. Ballantyne CM, Herd A, Ferlic L, et al.: Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002, 360:7-22.
7. Phillips PS, Hass RH, Bannykh S, et al.: Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* 2002, 137:581-585.
8. Marcoff L, Thompson PD: The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2007, 49:2231-2237.
9. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE: Effect of coenzyme Q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol* 2007, 99:1409-1412.
10. Oh J, Ban MR, Miskie BA, et al.: Genetic determinants of statin intolerance. *Lipids Health Dis* 2007, 6:7.
11. Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, et al.: Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med* 2005, 165:2671-2676.
12. Matalka MS, Ravnan MC, Deedwania PC: Is alternate daily dose of atorvastatin effective in treating patients with hyperlipidemia? The Alternate Day Versus Daily Dosing of Atorvastatin Study (ADDAS). *Am Heart J* 2002, 144:674-677.
13. Backes JM, Moriarty PM, Ruisinger JF, Gibson CA: Effects of once weekly rosuvastatin among patients with a prior statin intolerance. *Am J Cardiol* 2007, 100:554-555.
14. Backes JM, Venero CV, Gibson CA, et al.: Effectiveness and tolerability of every-other-day rosuvastatin dosing in patients with prior statin intolerance. *Ann Pharmacother* 2008, 42:341-346.
15. Athyros VG, Tziomalos K, Kakafi ka Al, et al.: Effectiveness of ezetimibe alone or in combination with twice a week atorvastatin (10 mg) for statin intolerant high-risk patients. *Am J Cardiol* 2008, 101:483-485.
16. Jenkins DJA, Kendall CWC, Marchie A, et al.: Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA* 2003, 290:502-551.
17. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al.: Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986, 8:1245-1255.
18. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al.: Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990, 323:1289-1298.
19. Zema MJ: Colesevelam HCl and ezetimibe combination therapy provides effective lipid-lowering in difficult-to treat patients with hypercholesterolemia. *Am J Ther* 2005, 12:306-310.
20. Xydakis AM, Guyton JR, Chiou P, et al.: Effectiveness and tolerability of ezetimibe add-on therapy to a bile acid resin-based regimen for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004, 94:795-797.
21. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al.: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999, 341:410-418.
22. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al.: Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2009, 32:493-498.
23. McKenney JM, Farnier M, Lo K-W, et al.: Safety and efficacy of long-term co-administration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2006, 47:1584-1587.
24. Whitney EJ, Krasuski RA, Personius BE, et al.: A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med* 2005, 142:95-104.



Komentarz:

lek. med. Marcin Wełnicki, prof. dr hab. med. Artur Mamcarz
III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii II Wydziału Lekarskiego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Odkrycie przez doktora Akirę Endo związków zdolnych do blokowania aktywności reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) okazało się punktem zwrotnym w medycynie. Obecnie dziesiątki milionów pacjentów na całym świecie przyjmują statyny w ramach pierwotnej i wtórnej prewencji chorób układu krążenia. Pozycję statyn wśród innych leków kardiologicznych wzmocniły kolejne, publikowane na przestrzeni ostatnich 20 lat badania dotyczące ich działań pleotropowych oraz wpływu na redukcję globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Opublikowane niedawno wyniki badania JUPITER dowodzące korzyści ze stosowania leków tej grupy u pacjentów bez zaburzeń lipidowych przyczynią się zapewne do dalszego poszerzania wskazań do przyjmowania statyn.¹ Dr Smiley przypomina nam jednak, że mimo swoich niezaprzeczalnych zalet statyny nie są pozbawione działań niepożądanych. Jako potencjalnie najniebezpieczniejsze z nich wymienia się uszkodzenie mięśni szkieletowych oraz wątroby – oba problemy wymagają szerszego omówienia.

Najczęściej opisywanym działaniem niepożądanym statyn jest mialgia, definiowana jako osłabienie siły mięśniowej lub bóle mięśni. Nie towarzyszy jej wzrost aktywności kinazy kreatynowej (CK), a objawy ustępują zwykle w ciągu 2-3 tygodni od odstawienia leku.² Jak podkreślają autorzy artykułu, dolegliwości związane z przyjmowaniem statyn dotyczą zwykle symetrycznych grup mięśni kończyn lub grzbietu. Jeśli tego typu objawom towarzyszy wzrost aktywności CK, mówimy o miositis. W przypadku gdy aktywność CK przekracza ponaddziesięciokrotnie górną granicę normy oraz gdy obecna jest mioglobinuria, spełnione zostają kryteria rozpoznania rhabdmiolizy. Jest to wyjątkowo rzadkie powikłanie stosowania statyn, występujące u ok. 0,02% pacjentów, wiąże się ono jednak z dużym ryzykiem wystąpienia ostrej niewydolności nerek oraz zgonu.² Autorzy komentowanego artykułu słusznie zauważają, że z powodu protokołów badań dotyczących statyn dane na temat odsetka ciężkich powikłań tego typu mogą być zaniżone. W przyszłości, biorąc pod uwagę poszerzanie wskazań do stosowania leków z omawianej grupy,

lekarze mogą częściej spotykać się z problemem ich działań niepożądanych. Warto więc pamiętać o czynnikach, które zwiększają ryzyko wystąpienia rhabdmiolizy. Należą do nich m.in. niedoczynność tarczycy, uszkodzenie wątroby oraz niewydolność nerek. Jest to kolejny argument za rutynowym obliczaniem przesączania kłębuszkowego u naszych pacjentów.

Ryzyko uszkodzenia mięśni szkieletowych podczas stosowania statyn wzrasta również wraz z wiekiem pacjentów oraz liczbą przyjmowanych przez nich leków.^{2,3} U pacjentów w podeszłym wieku kłopotliwe może się okazać monitorowanie ewentualnych działań niepożądanych statyn na podstawie zgłaszanych dolegliwości bólowych lub ogólnego osłabienia, ponieważ objawy te często związane są z chorobami współistniejącymi. Szczególnie istotne jest więc wnikliwe i krytyczne zebranie wywiadu. W przypadku młodych dorosłych oraz pacjentów w średnim wieku należy pamiętać, że ryzyko rhabdmiolizy zwiększa się również w wyniku spożywania alkoholu, a przede wszystkim podejmowania wysiłku fizycznego przekraczającego możliwości danej osoby. Jedyny znany nam przypadek ciężkiej rhabdmiolizy u osoby przyjmującej statynę dotyczył mężczyzny w średnim wieku, który bez przygotowania pobiegł w maratonie.

Omówienie zasad diagnostyki oraz leczenia rhabdmiolizy przekracza ramy tego komentarza, ograniczymy się więc do podkreślenia dwóch najistotniejszych według nas faktów. Typowa triada objawów rhabdmiolizy: mialgia, osłabienie mięśniowe oraz ciemne zabarwienie moczu, występuje tylko u 1/3 chorych. W większości przypadków pacjenci zgłaszają się do lekarza zaniepokojeni ciemnym zabarwieniem moczu jako izolowanym objawem uszkodzenia mięśni. W tych przypadkach głównym celem leczenia jest zapobieganie wystąpieniu ostrej niewydolności nerek. Pomimo częstej obecności obręzków postępowaniem z wyboru jest intensywne nawadnianie chorych. Kluczowa jest również alkalizacja moczu (zapobiega to precipitacji mioglobiny w nerkach) oraz kontrola parametrów równowagi wodno-elektrolitowej.²

Jak wspomniano, rhabdmioliza jest wyjątkowo rzadkim powikłaniem przyjmowania statyn, nie znaleziono również uzasadnienia dla kontrolnego oznaczania aktywności CK.^{2,3} Konieczne jest natomiast monitorowanie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej (ALT, AST) – odpowiednie badanie powinno zostać wykonane przed rozpoczęciem stosowania statyn, po 12 tygodniach od rozpoczęcia, a następnie przynajmniej raz w roku.³ Szacuje się, że nawet u 3% pacjentów przyjmujących statyny dochodzi do bezobjawowego wzrostu aktywności aminotransferaz. Ryzyko nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych wzrasta u osób przyjmujących jednocześnie leki hamujące enzymy związane z cytochromem p450 (CYP3A4), do których należą m.in. werapamil, amiodaron, digoksyna i doustne leki przeciwzakrzepowe. Wskazaniem do odstawienia leku jest jednak dopiero wzrost aktywności ALT i AST co najmniej trzykrotnie powyżej górnej granicy normy lub współistnienie innych cech uszkodzenia wątroby (zwłaszcza wzro-

stu stężenia bilirubiny).^{4,5} Jednocześnie nie wykazano, aby stosowanie statyn u pacjentów z wyjściowo zwiększoną aktywnością aminotransferaz zwiększało ryzyko niewydolności wątroby. W przypadku niealkoholowego stłuszczenia wątroby lub wirusowego zapalenia wątroby typu B i C statyny wykazują nawet działanie hepatoprotekcyjne.⁴ W jednym z badań (Maddrey i wsp.) oceniającym częstość występowania ciężkich uszkodzeń wątroby w grupie ponad 51 tys. osób stosujących statyny udokumentowano jedynie 3 przypadki ostrego uszkodzenia wątroby wymagającego przeszczepienia tego narządu.⁶

Podsumowując kwestię działań niepożądanych, warto odwołać się do dotychczasowych doświadczeń klinicznych, które wskazują, że powikłania te wyjątkowo rzadko przybierają ciężką postać prowadzącą do odstawienia statyn. Powszechnie uważa się, że rachunek zysków i strat przemawia zdecydowanie za stosowaniem leków z tej grupy.

Osobną kwestią pozostaje wciąż wysoki odsetek pacjentów, u których pomimo stosowania statyn nie udaje się osiągnąć docelowych wartości poszczególnych frakcji lipidogramu (42% pacjentów wg badania EUROASPIRE III).⁷ Autorzy badania IN-CROSS dotyczącego terapii łączonej zaburzeń lipidowych podkreślają, że w większości przypadków osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL wymaga zredukowania wyjściowych wartości o ponad 50%.⁸ Każde podwojenie dawki statyny pozwala na dodatkową redukcję stężenia LDL-C jedynie o 6-8% w stosunku do wartości wyjściowych, a jednocześnie powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Istnieje więc potrzeba poszerzenia asortymentu leków hipolipemizujących.

Duże nadzieje budzą schematy terapii łączonej, w której oprócz statyny podaje się ezetymib, niacynę czy fibraty. Kolejne badania dowodzą, że tego typu połączenia pozwalają istotnie zwiększyć grupę pacjentów, u których udaje się osiągnąć docelowe wartości lipidogramu, przy jednoczesnej redukcji dawki stosowanej statyny. Nadal czekamy na wyniki badań dotyczących wpływu politerapii zaburzeń lipidowych na twarde kliniczne punkty końcowe. Opublikowane w połowie marca br. wyniki ba-

dania ACCORD Lipid (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Lipid Trial) nie okazały się w tej kwestii przełomowe – jednoczesne stosowanie symwastatyny i fenofibratu u pacjentów z cukrzycą typu 2 nie wiązało się z dodatkową redukcją ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych zakończonych i niezakończonych zgonem. Korzyści zaobserwowano jednak u pacjentów z hipertriglicydemią i obniżonym stężeniem cholesterolu HDL. Wspiera to tezę o bardzo dobrych efektach zastosowania takiego skojarzenia u osób z klasyczną aterogenną dyslipidemią. W najbliższym czasie badanie to będzie z pewnością żywo dyskutowane.⁹

Absolutnie kluczową kwestią, zarówno w leczeniu zaburzeń lipidowych, jak i w przypadku skutecznej redukcji globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, jest odpowiednia dieta oraz aktywność fizyczna. Niestety, pacjenci, a często również lekarze, wolą sięgnąć po leki i suplementy diety, niż podjąć trud zmiany stylu życia.

Piśmiennictwo:

1. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA i wsp. On behalf of the JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*. 2009 Apr 4;373(9670):1175-1182.
2. Robert Małeck. Rbdmioniza – postępowanie w warunkach opieki podstawowej. *Kardiologia na co Dzień* 2007;2(2):64-68.
3. Wiesław Bryl, Danuta Pupek-Musialik. Statyny: obecny stan wiedzy, rola w prewencji i terapii schorzeń układu sercowo-naczyniowego. *Przew Lek* 2006;6,98-105.
4. Tomasz Mach. Statyny a ryzyko uszkodzenia wątroby. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2007;2 (2):111-115.
5. Denus S, Spinler SA, Miller K i wsp. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004;24:584-91.
6. Maddrey WC. Drug-induced liver disease: 2006. The risk profile of statins. *American Association for the Study of the Liver Diseases. Annual Meeting, Boston, 2006*.
7. Professor Wood D.A. (on behalf of the EUROASPIRE Investigators). Risk factor management in coronary patients – results from a European wide survey EUROASPIRE III. [prezentacja on-line: www.escardio.org].
8. Farnier M, Aversa M, Missault L, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy – The IN-CROSS study. *Int. J. Clin. Pract.* [doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02022.x].
9. The ACCORD investigators. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; DOI: 10.1056/NEJMoa1001282. Dostępne na: <http://www.nejm.org>.

Piśmiennictwo ze str. 76:

22. Zanni MP, von Greyerz S, Schnyder B, et al. HLA-restricted, processing and metabolism-independent pathway of drug recognition by human T lymphocytes. *J Clin Invest*. 1998;102(8):1591-1598.
23. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*. 2003;139(8):683-693.
24. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions: new concepts. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(7):989-999.
25. Schmid DA, Depta J, Lüthi M, Pichler WJ. Transfection of drug-specific T-cell receptors into hybridoma cells: tools to monitor drug interaction with T-cell receptors and evaluate cross-reactivity to related compounds. *Mol Pharmacol*. 2006 Jul;70(1):356-365. Epub 2006 Apr 14.

26. Croft M. Activation of naïve, memory and effector T-cells. *Curr Opin Immunol*. 1994;6(3):431-437.
27. Rogers PR, Dubey C, Swain SL. Qualitative changes accompany memory T cell generation: faster, more effective responses at lower doses of antigen. *J Immunol*. 2000;164(5):2338-2346.
28. Clark RA, Chong B, Mirchandani N, et al. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J Immunol*. 2006;176(7):4431-4439.
29. Schaeferli P, Moser B. Chemokines: control of primary and memory T-cell traffic. *Immunol Res*. 2005;31(1):57-74.