

Nietolerancja statyn. Czy odnosi się do klasy, czy do poszczególnych leków?

Statin intolerance. Is it class effect or individual drugs?

Barbara Cybulska¹, Longina Kłosiewicz-Latoszek^{1, 2}

¹Institut Żywności i Żywienia w Warszawie

²Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Higieny Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

STRESZCZENIE

W ostatnich latach stosowanie statyn znacznie się rozszerzyło z powodu ich wysokiej skuteczności nie tylko w obniżaniu stężenia cholesterolu frakcji LDL, ale także w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. W tej sytuacji ważna jest głębsza znajomość tolerancji i działań niepożądanych statyn nie tylko jako klasy, ale także jako poszczególnych leków. Jak wykazano w niedawno opublikowanej metaanalizie, ogólnie statyny są bezpieczne, jednak istnieją między nimi pewne różnice. Niniejszy artykuł dotyczy tego problemu, a także postępowania w przypadku nietolerancji. Pierwszym podejściem jest zaprzestanie leczenia statyną i poznanie czynników zewnętrznych, które mogą zwiększać ryzyko miopatii, wzrostu stężenia transaminaz wątrobowych lub wystąpienia nowych przypadków cukrzycy. W przypadku dolegliwości mięśniowych istnieje potrzeba oznaczenia kinazy kreatyny. Poza tym strategia uwzględnia zmniejszenie dawki, zmianę statyny, stosowanie co drugi dzień lub zastosowanie innego leku hipolipemizującego (lek przerywający krążenie kwasów żółciowych, ezetimib).

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (5), 257–264

Słowa kluczowe: statyny, klasa, indywidualne leki, nietolerancja, działania niepożądane, postępowanie

ABSTRACT

The use of statins has been widely spread in the last years, thanks to their high efficacy, not only in decreasing LDL cholesterol level but also in reducing cardiovascular risk. In this situation it is of importance to know more deeply tolerability and adverse effects of statins not only as a class but also as a individual drugs. As has been found in recently published meta-analysis statins are generally safe, however at the drug level are some differences between them. Our article deals with this problem, as well as with management of statin intolerance. The first approach is to stop statin treatment and find out the extraneous factors that may increase the risk of myopathy, the elevation hepatic transaminases or the occurrence of diabetes mellitus. In the case of muscle symptoms it necessary to assess kreatine kinase. Besides the strategy includes decrease of the same statin dose, change of statin, alternate day dosing or non-statin lipid lowering drugs (bile acid sequestrants or ezetimibe).

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (5), 257–264

Key words: statins, class, individual drugs, intolerance, side effects, management

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Barbara Cybulska
Instytut Żywności i Żywienia
ul. Powsińska 61/63, 02–903 Warszawa
e-mail: barbara.cybulska@wp.pl

WPROWADZENIE

Statyny są lekami, które zrewolucjonizowały kardiologię profilaktyczną ze względu na znaczną redukcję ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*), łącznie ze zgonami z tego powodu, przede wszystkim w prewencji wtórnej, choć ich skuteczność odnosi się także do prewencji pierwotnej. W związku z tym stosowanie leków z tej grupy w CVD jest obligatoryjne, a u osób bez tej choroby stale się zwiększa. Dlatego coraz ważniejsza staje się znajomość działań niepożądanych statyn. Jakkolwiek występują one rzadko, a korzyści z leczenia przeważają nad jego ewentualną szkodliwością, to trzeba mieć na uwadze, że działanie niepożądane może wystąpić także u naszego pacjenta. O tym, jak ważny jest ten problem, świadczy też niedawny konsensus kanadyjskich lipidologów zatytułowany „Diagnostyka, prewencja i postępowanie z działaniami niepożądanymi oraz w przypadku nietolerancji statyn: Kanadyjska Grupa Robocza w sprawie uaktualnienia konsensusu” [1]. Jest to aktualizacja stanowiska z 2011 roku. Również amerykańskie Narodowe Towarzystwo Lipidowe (*National Lipid Association*) ogłosiło w 2014 roku [2, 3] stanowisko na temat nietolerancji statyn, na podstawie przygotowanego przez grupy ekspertów opracowania odnoszącego się do poszczególnych działań niepożądanych, takich jak zaburzenia funkcji poznawczych [4], cukrzyca [5], interakcje lekowe [6], uszkodzenie wątroby [7] i uszkodzenie mięśni [8]. Czytelników szczególnie zainteresowanych tymi zagadnieniami odsyłamy do wyżej wymienionych publikacji.

Jednak inspiracją do napisania niniejszego artykułu były nie tyle działania niepożądane statyn jako klasy leków, ile tolerancja i szkodliwość poszczególnych leków, co stało się możliwe dzięki niedawnej publikacji metaanalizy 235 randomizowanych i kontrolowanych badań klinicznych obejmujących 246 955 uczestników [9]. Spośród tych badań 55 to były próby kliniczne składające się z dwóch grup (statyna i placebo), a 80 — próby kliniczne składające się z dwóch lub więcej grup (porównanie tych samych lub różnych statyn w różnych dawkach). Oceniono terapię atorwastatyną, fluwastatyną, lowastatyną, pitawastatyną, prawastatyną, rosuwastatyną i simwastatyną pod względem tolerancji (liczba uczestników, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych), wzrostu stężenia aminotransferaz wątrobowych (liczba pacjentów, u których wzrosły stężenia aminotransferazy alaninowej [ALAT, *alanine aminotransaminase*] i aminotransferazy asparaginianowej [ASpAT, *aspartate amino-*

transaminase) 3-krotnie powyżej wartości wyjściowych), wzrostu stężenia kinazy kreatyny ([CK, *creatine kinase*] liczba uczestników z klinicznie znaczącym zwiększeniem wyjściowej wartości CK, tj. 3–10-krotnym), występowania miażdżycy (liczba uczestników z bólami mięśniowymi), występowania miopatii (liczba pacjentów, u których wartość CK wzrosła ≥ 10 -krotnie powyżej wartości wyjściowej z jednoczesnymi dolegliwościami mięśniowymi) i wystąpienia rhabdomyolizy (liczba pacjentów z ciężkim uszkodzeniem mięśni, zgodnie z diagnostyką badaczy). Ponadto oceniono występowanie nowotworów i cukrzycy. Jak zatem widać, jest to najbardziej wszechstronna spośród dotychczasowych ocena działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem poszczególnych statyn.

TOLERANCJA

Dobra tolerancja oznacza nieodstępowanie od terapii w związku z brakiem objawów niepożądanych. W badaniach kontrolowanych placebo (76 462 uczestników) przyjmowanie statyn, jako klasy leków, pod względem dyskontynuacji leczenia nie różniło się od stosowania placebo (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 0,95; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,83–1,08) [9]. W porównaniach między poszczególnymi statynami (*head-to-head*) pacjenci poddani randomizacji do przyjmowania prawastatyny i simwastatyny znamiennie rzadziej przerywali terapię niż leczeni atorwastatyną. W zakresie zależności od dawki obserwowano znamienny wzrost rezygnacji z terapii wraz ze zwiększeniem dawki atorwastatyny w porównaniu z grupą kontrolą. Dyskontynuacja przyjmowania innych statyn zależnie od zwiększanej dawki nie była znamienna.

DOLEGLIWOŚCI MIĘŚNIOWE, WZROST STĘŻENIA CK

Najczęstszą przyczyną nietolerancji statyn, będącą powodem odstąpienia od terapii, są dolegliwości mięśniowe. Należą do nich bóle, osłabienie mięśni, kurcze (nie nocne), tkliwość, sztywność, a także „ociężałość”. Przeważnie są one określane mianem „miopatii”, jednak nie zawsze. W ogóle kategoryzacja objawów mięśniowych (miopatia, zapalenie mięśni, rhabdomyoliza) sprawia kłopot, ponieważ istnieją różne definicje proponowane przez poszczególne towarzystwa naukowe i organizacje [1, 8, 10, 11], co jasno widać w tabeli 1. Z jednej strony objawy mięśniowe mogą przebiegać zarówno bez wzrostu CK, jak i ze wzrostem. Z drugiej strony stężenie CK może się zwiększyć bez występowania dolegliwości mięśniowych. Gdy włókna mięśniowe ulegną

Tabela 1. Spektrum objawów mięśniowych związanych ze stosowaniem statyn (na podstawie [1, 8, 10, 11])

Termin	Definicje		
	NLA [8]	ACC/AHA/NHLBI [10]	FDA [1, 11]
Mialgia	Objawy z prawidłowym stężeniem CK: <ul style="list-style-type: none"> • bóle mięśni • tkliwość mięśni • sztywność mięśni • wrażliwość mięśni • skurcze w czasie wysiłku lub wkrótce po nim (nie w nocy) 	Bóle mięśni lub osłabienie z prawidłowym stężeniem CK	Brak definicji
Miopatia	Oslabienie mięśni (nieoznaczające bólu i nie zawsze z towarzyszącym wzrostem wartości CK)	Jakakolwiek choroba mięśni	Kinaza kreatyny > 10 × ULN
Zapalenie mięśni	Rozpoznane w biopsji lub MRI Ból mięśni i tkliwość	Objawy mięśniowe ze wzrostem stężenia CK	Brak definicji
Martwica	Wzrost stężenia CK: <ul style="list-style-type: none"> • łagodny ≥ 3 × wartość wyjściowa (wynik bez leczenia) lub ≥ 3 × ULN • umiarkowany ≥ 10 × wynik bez leczenia lub 10 × ULN • poważny ≥ 50 × wynik bez leczenia lub ≥ 50 × ULN 	Brak definicji	Brak definicji
Martwica (kliniczna rhabdomyoliza)	Z mioglobiniurią lub ostrą niewydolnością nerek (wzrost stężenia kreatyniny ≥ 0,5 mg/dl)	Objawy mięśniowe ze wzrostem stężenia CK > 10 × ULN	Stężenie CK > 50 × ULN i uszkodzenie nerek

NLA — National Lipid Association; ACC — American College of Cardiology; AHA — American Heart Association; NHLBI — National Heart, Lung and Blood Institute; FDA — Food and Drug Administration; CK (creatine kinase) — kinaza kreatyny; ULN (upper limit of normal) — górna granica normy; MRI (magnetic resonance imaging) — rezonans magnetyczny

rozpadowi, występuje rhabdomyoliza, wtedy uwalnia się z nich do krwi mioglobina, która przechodzi do moczu (mioglobinuria), nadając mu ciemny, brązowy wygląd. We krwi, wskutek uszkodzenia nerek przez mioglobinę, wzrasta stężenie kreatyniny i może wystąpić ostra niewydolność nerek.

W badaniach obserwacyjnych miopatia statynowa występuje z częstością 5–10% [12–14], a w randomizowanych próbach klinicznych — 1,5–5% [15, 16]. Mała częstość objawów w tych ostatnich wynika przede wszystkim z licznych kryteriów wykluczenia w czasie randomizacji (niewydolność nerek, choroby wątroby, dolegliwości mięśniowe w wywiadzie, źle kontrolowana cukrzyca, jak również przyjmowanie leków, które mogą wchodzić w interakcję ze statynami). Najcięższa postać miopatii, tj. rhabdomyoliza, dotyczy 0,04–0,2% leczonych, a zgony w tym powikłaniu następują u 7,8% pacjentów [1, 17].

Ze względu na fakt, że wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy u danego pacjenta nie da się przewidzieć, obecnie ani Food and Drug Administration (FDA), ani European Society of Cardiology (ESC) [18], ani American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ASC) [19] nie zalecają

rutynowych pomiarów stężenia CK w czasie terapii, tylko przed jej rozpoczęciem oraz gdy pacjent zgłasza objawy mięśniowe.

Ryzyko objawów mięśniowych w związku z przyjmowaniem statyn jest wyższe u kobiet, osób starszych (> 80 lat), osób z wątłą budową ciała, chorujących na nerki lub wątrobę, w niedoczynności tarczycy (jeśli pozostaje niewyrównana), u osób z niedoborem witaminy D, nadużywających alkohol, pijących duże ilości soku grejpfrutowego, wykonujących nadmierny wysiłek fizyczny, a także z podatnością genetyczną [16]. Jak wynika z badania PRIMO, do czynników sprzyjających wystąpieniu objawów mięśniowych należą: miopatia przebyta uprzednio podczas innej terapii hipolipemizującej (najsilniejszy niezależny czynnik ryzyka), niewyjaśnione kurcze mięśniowe, wzrost stężenia CK w wywiadzie, objawy mięśniowe w rodzinie i nieleczone niedoczynność tarczycy [13]. Ponadto wiele leków przyjmowanych jednocześnie ze statyną predysponuje do wystąpienia dolegliwości mięśniowych, zwiększając jej biodostępność. Należą do nich azolowe leki przeciwgrzybicze, klarytromycyna, erytromycyna, dilitiazem, werapamil,

antyretrowirusowe inhibitory proteazy, pochodne kwasu fibrowego (szczególnie gemfibrozil), amiodaron, cyklosporyna, fenytoina, klopidogrel, sulfonamidy, sfermentowany czerwony ryż [14].

W badaniach, w których porównywano występowanie miałgii u osób otrzymujących statyny, jako klasę leków, i przyjmujących placebo nie wykazano znamiennej różnicy, natomiast miałgię znamiennej częściej obserwowano u leczonych atorwastatyną niż u leczonych simwastatyną [9]. Nie znaleziono w tej metaanalizie znamiennej zależności występowania miałgii od dawek poszczególnych statyn.

W odniesieniu do statyn, jako klasy leków, nie stwierdzono znamiennej różnicy pod względem wzrostu stężenia CK o znaczeniu klinicznym (0,6% uczestników) w porównaniu z placebo, jednak — biorąc pod uwagę poszczególne statyny — wzrost tego stężenia w następstwie leczenia pitawastatyną był znamiennej większy niż podczas terapii kontrolnej [9]. U osób przyjmujących fluwastatynę zwiększenie stężenia CK występowało rzadziej w porównaniu z innymi statynami, z wyjątkiem lowastatyny. W odniesieniu do dawki obserwowano zależność wzrostu CK w przypadku stosowania lowastatyny i simwastatyny, to znaczy im większa była dawka, tym bardziej wzrastała wartość CK. Leczenie simwastatyną w dawce ponad 40 mg/dobę łączyło się ze znamiennej częstszym występowaniem zwiększonego stężenia CK o znaczeniu klinicznym niż leczenie kontrolne.

WZROST STĘŻENIA AMINOTRANSFERAZ

Wątroba jest narządem całkowicie odpowiedzialnym za metabolizm wielu leków, w tym statyn, w szczególności atorwastatyny, simwastatyny i lowastatyny, za pośrednictwem cytochromu P450 3A. Statyny mogą powodować wzrost wartości ALAT i ASpaT. Jest to efekt klasy i zależy od dawki. Jako specyficzny marker uszkodzenia wątroby uznaje się raczej ALAT niż ASpaT, gdyż ta druga, poza wątrobą, występuje także w innych narządach. Najczęściej wzrost stężenia enzymów wątrobowych jest bezobjawowy i przemijający, a za miernik szkodliwego wpływu statyn na wątrobę przyjęto wzrost stężenia aminotransferaz ponad 3-krotność górnej granicy normy (ULN, *upper limit of normal*). Takie zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych rzadko występuje podczas leczenia małymi i umiarkowanymi dawkami statyn — częstość tego zjawiska ocenia się na mniej niż 1% [20]. Duże dawki statyn (np. atorwastatyna 80 mg/d.) częściej powodują wzrost stężeń ALAT i ASpaT (1–3% leczonych) [21, 22].

Klinicznie istotna hepatotoksyczność związana z leczeniem statyną jest bardzo rzadkim działaniem niepożądanym i niemożliwym do przewidzenia u konkretnego pacjenta. Dlatego ostatnio FDA [23] i *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC) [19] nie zalecają rutynowych pomiarów ALAT i ASpaT w czasie leczenia, tylko przed jego zastosowaniem. Według AHA/ACC stężenie enzymów należy zbadać, jeśli u pacjenta wystąpią kliniczne objawy ze strony wątroby, takie jak niezwykłe zmęczenie i osłabienie, utrata łaknienia, bóle w górnej części brzucha, ciemny mocz, zażółcenie skóry i/lub białkówki oczu.

Stosowanie statyn w wyrównanej przewlekłej chorobie wątroby ogólnie uznaje się za bezpieczne. Dotyczy to niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD, *non-alcoholic fatty liver disease*), przewlekłego zapalenia wątroby typu B i C, pierwotnej żółciowej marskości wątroby oraz pacjentów po transplantacji wątroby [7, 24]. Eksperci z amerykańskiego *National Lipid Association* zwracają jednak uwagę na możliwość interakcji lekowych między statynami a lekami stosowanymi w zapaleniu wątroby [7]. Bezwzględnym przeciwskazaniem do stosowania statyny są: ostre wirusowe zapalenie wątroby, niewyrównana marskość wątroby, ostra niewydolność wątroby [7, 24].

Jak wynika z metaanalizy badań nad statynami, leki te w porównaniu z placebo znamiennej zwiększają stężenia ALAT i ASpaT [9]. W próbach klinicznych, w których porównywano prawastatynę i atorwastatynę, osoby przyjmujące prawastatynę cechowało znamiennej niższe ryzyko klinicznie istotnego wzrostu stężenia tych enzymów ($> 3 \times$ wartość wyjściowa). W porównaniach *head-to-head* przyjmowanie prawastatyny, rosuwastatyny i simwastatyny powodowało znamiennej mniejsze zagrożenie niebezpiecznym wzrostem stężenia ALAT i ASpaT niż leczenie atorwastatyną. Fluwastatyna była pod tym względem „gorszym” lekiem niż prawastatyna, rosuwastatyna i simwastatyna. Ponadto większe dawki atorwastatyny, fluwastatyny i simwastatyny łączyły się z częstszym zwiększeniem wartości ALAT i ASpaT 3-krotnie lub więcej ponad ULN niż w grupie kontrolnej.

CUKRZYCA

Statyny, podobnie jak niacyna, diuretyki tiazydowe i leki beta-adrenolityczne, są lekami diabetogennymi. Z metaanalizy obejmującej 13 dużych badań klinicznych nad statynami, kontrolowanych placebo, wynika znamiennej wzrost ryzyka cukrzycy o 9% [25]. W badaniu

SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), w którym oceniano wpływ atorwastatyny (80 mg/d.) na wystąpienie udarów mózgu u pacjentów po udarze lub przemijającym niedokrwieniu mózgu, 34% przyjmujących statynę, w porównaniu z placebo, zachorowało na cukrzycę w ciągu 4,9 roku (mediana) [26]. Wynik ten jest znamieny. Diabetogenne działanie statyn zależy także od dawki, na co wskazuje metaanaliza 5 badań klinicznych, w których porównano intensywną terapię statyną (dobowa dawka 80 mg atorwastatyny lub simwastatyny) z umiarkowaną (dobowa dawka 10–20 mg atorwastatyny, 40 mg prawastatyny i 20–40 mg simwastatyny) [27]. Ryzyko nowych przypadków cukrzycy było znamiennie o 12% wyższe podczas intensywnej terapii. W przypadku simwastatyny i atorwastatyny w dawkach 80 mg/dobę zagrożenie tą chorobą było podobne. Autorzy wyliczyli, że z jednej strony na 498 pacjentów intensywnie leczonych przez rok przypada jeden przypadek cukrzycy, a z drugiej strony spośród 155 pacjentów poddanych intensywnej, trwającej rok terapii jeden uniknie głównego epizodu sercowo-naczyniowego. Oznacza to, że intensywne leczenie zamiast umiarkowanego może zapobiec 3,2 przypadku CVD w zestawieniu z wystąpieniem jednego przypadku cukrzycy.

Ważna jest świadomość, kto jest narażony na wystąpienie cukrzycy podczas leczenia statyną. W trzech dużych badaniach klinicznych (TNT [*Treating to New Targets*], IDEAL [*Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering*] i SPARCL) do tej choroby predysponowały te same cztery czynniki, tj. stężenie glukozy na czczo przekraczające 100 mg/dl, stężenie triglicerydów powyżej 150 mg/dl, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) ponad 30 kg/m² i nadciśnienie tętnicze w wywiadzie [28]. Są one podobne do prognozujących wystąpienie cukrzycy u osób nieprzyjmujących statyn. „Ryzyko rozwoju cukrzycy w ciągu 5 lat było niższe niż 2% w każdym badaniu u pacjentów bez żadnego z tych czterech czynników zagrożenia i wynosiło 25% u pacjentów obarczonych wszystkimi czynnikami” [25].

W badaniu JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*; rosuwastatyna *v.* placebo w prewencji pierwotnej) oceniono zależność rozwoju cukrzycy od obecności nieco innych czynników ryzyka, tj. zespołu metabolicznego, zwiększonego stężenia glukozy na czczo, BMI powyżej 30 kg/m² i odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) przekraczającego 6% [29]. W porównaniu z przyjmującymi

placebo, u pacjentów leczonych rosuwastatyną przez 1,9 roku, obciążonych jednym lub większą liczbą wymienionych czynników ryzyka cukrzycy, przypadków tej choroby było znamiennie więcej o 28%. Należy jednak podkreślić, że ograniczenie zagrożenia CVD wyniosło 39% i również było znamienne. U pacjentów nieobarczonych czynnikami ryzyka cukrzycy leczonych rosuwastatyną nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania tej choroby, a ryzyko CVD było znamiennie niższe o 51%.

Oprócz poznania czynników predysponujących do rozwoju cukrzycy u osób leczonych statynami klinicznie ważna jest wiedza, czy leki te nie pogarszają kontroli cukrzycy. Wyniki prób klinicznych z zastosowaniem statyn u pacjentów z tą chorobą (CARDS, ASPEN — atorwastatyna 10 mg/d. *v.* placebo) nie wykazały znamienego wpływu leku na wartość HbA_{1c} [30, 31]. Z kolei w badaniu HPS (*Heart Protection Study*) w dużej podgrupie chorych na cukrzycę (n = 5963) wzrost HbA_{1c} był nieco większy (ale nieznamienne) u przyjmujących simwastatynę w dawce 40 mg/dobę niż u otrzymujących placebo (0,15% *v.* 0,12%) [32].

Niedawno Zhou i wsp. [33] opublikowali metaanalizę 26 randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem statyn, w porównaniu z placebo, oceniając zmiany wskaźników kontroli glikemii. Leczenie trwało od 4 tygodni do 4 lat. Nie stwierdzono znamienego wpływu terapii statynowej na wartość HbA_{1c}, stężenia glukozy oraz insuliny na czczo, jak również na insulinooporność. Jednak atorwastatyna spowodowała umiarkowany znamieny wzrost HbA_{1c} o 0,20%, natomiast simwastatyna — umiarkowany znamieny spadek o 0,26% [33].

Z dotychczasowych badań wynika, że „(...) wpływ leczenia statyną na glikemię jest mały (średni wzrost o 0,3% lub mniej) i może być osłabiony poprzez dostosowanie postępowania dotyczącego kontroli glikemii” [5].

Ostatnio ukazała się drukiem praca [34], w której oceniano ryzyko wystąpienia nowych przypadków cukrzycy w porównaniu z redukcją głównych epizodów sercowo-naczyniowych u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym leczonych statyną. Ryzyko cukrzycy u przyjmujących statynę było znamiennie o 20% wyższe w porównaniu z nieprzyjmującymi leku z tej grupy, a ryzyko głównych epizodów sercowo-naczyniowych — znamiennie o 30% niższe. Wcześniejsze i bardziej stałe leczenie korelowało ze znacznie większym wzrostem ryzyka nowych przypadków cukrzycy, czemu towarzyszyła większa redukcja epizodów sercowo-naczyniowych.

Według metaanalizy [9], w której porównywano tolerancję i szkodliwe działanie poszczególnych statyn, biorąc te leki pod uwagę jako klasę, zwiększają one znacznie ryzyko cukrzycy o 9%, jednak w odniesieniu do poszczególnych statyn nie ma między nimi różnicy pod tym względem.

NOWOTWORY

Ewentualne obawy o to, że statyny i/lub obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL zwiększają ryzyko nowotworów, nie znajdują potwierdzenia w badaniach klinicznych. W metaanalizie *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* na podstawie indywidualnych rejestrów oceniono związek obniżenia wartości cholesterolu frakcji LDL w wyniku stosowania statyn z występowaniem nowotworów (przewodu pokarmowego, układu moczowego-płciowego, układu oddechowego, raka sutka, hematologicznych, czerniaka i in.) [35]. Poszczególne rejestry obejmują 134 537 uczestników 22 randomizowanych prób klinicznych z zastosowaniem statyn w porównaniu z grupą kontrolną (mediana obserwacji 4,8 roku) oraz 39 612 uczestników 5 prób klinicznych, w których intensywną terapię porównano z mniej intensywną (mediana obserwacji 5,1 roku). Obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL w następstwie stosowania statyn nie wpływało na ryzyko wystąpienia nowotworu lub zgonu z tej przyczyny ani w badaniach z udziałem grupy kontrolnej, ani w badaniach z zastosowaniem intensywnej terapii w porównaniu z terapią umiarkowaną. Ponadto nie znaleziono zależności z jakimkolwiek typem nowotworu.

Również w cytowanej kilkakrotnie w tym artykule metaanalizie Naci i wsp. [9] nie stwierdzono, by statyny jako klasa leków zwiększały ryzyko nowotworów. Jak wiadomo, ta metaanaliza była ukierunkowana na ocenę wpływu poszczególnych statyn na zagrożenie wystąpieniem nowotworów bez ich specyfikacji. Nie wykazano różnic między pojedynczymi statynami i leczeniem kontrolnym ani między poszczególnymi lekami w porównaniach *head-to-head*.

POSTĘPOWANIE W CELU UNIKNIĘCIA NIETOLERANCJI

W związku z zachowaniem bezpieczeństwa leczenia statynami, w odniesieniu do miopatii, eksperci europejscy zalecają każdorazowe oznaczenie CK przed rozpoczęciem terapii [18]. Nie ma natomiast potrzeby wykonywania rutynowych pomiarów, z wyjątkiem wystąpienia objawów mięśniowych. Eksperci amerykańscy uznają

potrzebę wyjściowego oznaczenia CK tylko wtedy, gdy istnieje ryzyko epizodów mięśniowych stwierdzone na podstawie: nietolerancji statyny u pacjenta w przeszłości lub w jego rodzinie, obecności choroby mięśni lub jednoczesnego stosowania leków wpływających na metabolizm statyn, choroby nerek lub wątroby, niewyjaśnionego wzrostu stężenia ALAT ponad 3-krotność ULN, wieku powyżej 75 lat [19]. Jak już uprzednio wspomniano, podobnie jak w wytycznych europejskich, nie zalecono rutynowych pomiarów CK, wychodząc z założenia, że wystąpienie miopatii może się zdarzyć w każdym czasie, to znaczy jest nie do przewidzenia, natomiast oznaczenie jest konieczne, gdy pacjent zgłasza objawy mięśniowe.

Według wytycznych europejskich leczenie należy przerwać, gdy wartość CK przekracza 5-krotność ULN, a także jeśli wartość ta jest prawidłowa, a pacjent ma dolegliwości, których nie toleruje. Leczenie przerywa się aż do czasu ustąpienia objawów. Należy poszukać przyczyn ich wystąpienia, takich jak na przykład zastosowanie nowej terapii lekiem, który wchodzi w interakcję ze statyną, niecodzienny wysiłek fizyczny. Eksperci amerykańscy uważają, że po ustąpieniu dolegliwości trzeba zastosować tę samą statynę, by sprawdzić zależność i jeśli się potwierdzi, to jest zalecana inna statyna, początkowo w mniejszej dawce. W przypadku powrotu dolegliwości trzeba zastosować inny lek hipolipemizujący. Eksperci europejscy zalecają, by po ustąpieniu objawów wrócić do leczenia statyną (ta sama lub inna w mniejszej dawce). Jeśli dolegliwości wracają, to należy zastosować terapię innym lekiem hipolipemizującym.

Pomocą przy wyborze statyny i dawki w przypadku stosowania leków, które wchodzi w interakcję ze statynami i mogą powodować miopatię, służy tabela 2 [36].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że strategia postępowania w przypadku nietolerancji statyn ze względu na miopatię sprowadza się do zmiany statyny i/lub dawki bądź zastosowania niestatynowego leku hipolipemizującego, (ezetimib, lek przerywający krążenie kwasów żółciowych). W przypadku dużego stężenia cholesterolu frakcji LDL i wysokiego ryzyka serowo-naczyniowego (np. choroba układu sercowo-naczyniowego) niewykluczona jest także afereza LDL. Trzeba zmaksymalizować postępowanie dietetyczne.

W obu stanowiskach, tj. europejskim [18] i amerykańskim [19], zaleca się oznaczenie ALAT przed zastosowaniem statyny i nierozpoczynanie leczenia, jeśli stężenie 3-krotnie przekracza ULN. Różnica między wyżej wymienionymi stanowiskami polega na tym, że eksperci

Tabela 2. Wybór statyn i ich dawek w czasie terapii lekami wchodzącymi z nimi w interakcję (źródło [36], zmodyfikowano)

Klasy leków wchodzących w interakcję ze statynami	Zalecane statyny i ich dawki	Klasy leków wchodzących w interakcję ze statynami	Zalecane statyny i ich dawki
Antybiotyki makrolidowe	Prawastatyna < 40 mg/d. Fluwastatyna w każdej dawce Atorwastatyna ≤ 20 mg/d. Rosuwastatyna w każdej dawce	Ranolazyna	Prawastatyna, fluwastatyna, atorwastatyna, rosuwastatyna w każdej dawce Simwastatyna ≤ 20 mg/d.
Amiodaron	Prawastatyna, fluwastatyna, atorwastatyna i rosuwastatyna w każdej dawce Simwastatyna < 20 mg/d. Lowastatyna < 40 mg/d.	Dronedaron	Prawastatyna, fluwastatyna, atorwastatyna, rosuwastatyna w każdej dawce Simwastatyna ≤ 10 mg/d.
Werapamil i diltiazem	Prawastatyna, fluwastatyna, atorwastatyna i rosuwastatyna w każdej dawce Simwastatyna ≤ 10 mg/d. Lowastatyna ≤ 20 mg/d.	Kolchicyna	Każda statyna, ale potrzeba monitorowania miopatii i rozważenia zmniejszenia dawki
Amlodipina	Prawastatyna, fluwastatyna, rosuwastatyna w każdej dawce Simwastatyna ≤ 20 mg/d.	Dazatynib	Każda statyna, ale potrzeba monitorowania miopatii, szczególnie jeśli są stosowane simwastatyna, lowastatyna i atorwastatyna
Leki przeciwgrzybicze (azolowe)	Prawastatyna w każdej dawce Fluwastatyna ≤ 20 mg/d. Rosuwastatyna w każdej dawce	Trabektedyna	Każda statyna, ale potrzeba monitorowania miopatii i rozważenia zmniejszenia dawki
Cyklosporyna	Prawastatyna ≤ 20 mg/d. Fluwastatyna ≤ 20 mg/d. Rosuwastatyna ≤ 20 mg/d.	Cyproteron	Prawastatyna i rosuwastatyna w każdej dawce

Europejcy uznają potrzebę monitorowania stężenia enzymu w trakcie terapii, natomiast według ekspertów amerykańskich nie ma potrzeby rutynowych badań, chyba że wystąpią opisane wcześniej objawy sugerujące hepatotoksyczność. W odniesieniu do cukrzycy eksperci *National Lipid Association* radzą ocenić czynniki ryzyka tej choroby oraz CVD i u osób, które cechuje zwiększone zagrożenie cukrzycą, zbadać stężenie glukozy na czczo lub HbA_{1c} przed zastosowaniem statyny [5]. Podkreślają też znaczenie utrzymania prawidłowej masy ciała i aktywności fizycznej oraz potrzebę uzyskania przez pacjenta porady dietetycznej i dotyczącej stylu życia.

PODSUMOWANIE

Statyny są dziś lekami niezbędnymi w prewencji CVD na tle miażdżycy, a bezpieczeństwo ich stosowania jest bardzo duże. Korzyści związane z przyjmowaniem statyn przeważają nad ich ewentualną szkodliwością. Przed ich zastosowaniem niezbędna jest ocena prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych, w szczególności mięśniowych, gdyż to one głównie są

przyczyną zaprzestawania terapii. Ponadto pacjenta trzeba uprzedzić, że gdy pojawią się takie dolegliwości, powinien niezwłocznie zgłosić je lekarzowi, który albo zmniejszy dawkę, albo zastosuje inną statynę bądź inny lek hipolipemizujący (ezetimib lub żywica przerywająca krążenie kwasów żółciowych).

Autorzy przedstawionych wyżej wyników pierwszej metaanalizy badań, w których porównano działania niepożądane poszczególnych statyn z placebo, statyn między sobą oraz statyn w różnych dawkach, wyciągnęli z nich następujące wnioski: „Działania niepożądane statyn jako klasy nie są częste. Statyny nie są związane ze zwiększonym ryzykiem raka, zwiększają natomiast ryzyko wystąpienia cukrzycy. Spośród poszczególnych statyn simwastatyna i prawastatyna wydają się bezpieczniejsze i lepiej tolerowane niż inne statyny” [9]. W przypadku simwastatyny, mimo korzystnych dla niej wyników tej metaanalizy, należy jednak wziąć pod uwagę niezalecanie jej w dawce 80 mg/dobę oraz niekojarzenie większych dawek niż 10–20 mg/dobę z niektórymi lekami, na przykład z antagonistami wapnia.

PIŚMIENNICTWO

1. Mancini J.G.B., Tashakkor A.Y., Baker S. i wsp. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus Update. *Can. J. Cardiol.* 2013; 29: 1553–1568.
2. Jacobson T.A. NLA Task Force on statin safety — 2014 update. *J. Clin. Lipidol.* 2014; 8: 51–54.
3. Guyton J.R., Bays H.E., Grundy S.M., Jacobson T.A. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014. *J. Clin. Lipidol.* 2014; 8: S72–S81.
4. Royas-Fernandez C.H., Goldstein L.B., Levey A.I. i wsp. A assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update. *J. Clin. Lipidol.* 2014; 8: S5–S16.
5. Maki K.C., Ridker P.M., Brown W.V. i wsp. An assessment by Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. *J. Clin. Lipidol.* 2014; 8: S17–S20.
6. Kellick K.A., Bottorf M., Toth P.P. A clinicians guide to statin drug — drug interactions. *J. Clin. Lipidol.* 2014; 8: S30–S45.
7. Bays H., Cihon D.E., Chalasani N., Harrison S.A. An assessment by Statin Liver Safety Task Force : 2014 update. *J. Clin. Lipidol.* 2014; 8: S47–S57.
8. Rosenson R.S., Baker S.K., Jacobson T.A. i wsp. An assessment by Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J. Clin. Lipidol.* 2014; 8: S58–S71.
9. Naci H., Brughes J., Adeo T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circulation* 2013; 6: 390–399.
10. Pasternak R.C., Smith S.C., Bairey-Merz C.N. i wsp. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 567–578.
11. Seweright K.A., Clarkson P.M., Thompson P.D. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Curr. Atheroscler. Res.* 2007; 9: 389–396.
12. Nichols G.A., Koro C.E. Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? An observational study of 32 225 diabetic and nondiabetic patients. *Clin. Ther.* 2007; 29: 1761–1770.
13. Bruckert E., Hayem G., Dejager S. i wsp. Mild to moderate muscular symptoms with high dosage statin therapy in hyperlipidemic patients — the PRIMO study. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2005; 19: 403–414.
14. Bhardwaj S., Selvarajah S., Schneider E.B. Muscular effects of statins in the elderly female: a review. *Clin. Interv. Aging* 2013; 8: 47–59.
15. Bays H. Statin safety: an overview and assessment data — 2005. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 6C–26C.
16. Bitzur K., Kamari Y., Cohen H., Harats D. Intolerance to statins: mechanisms and management. *Diabetes Care* 2013; 36 (supl 2): S325–S330.
17. Thompson P.D., Clarkson P., Karas R.H. Statin — associated myopathy. *JAMA* 2003; 289: 1681–1690.
18. Rainer Ž., Catapano A.L., De Backer G. i wsp. ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1769–1818.
19. Stone N., Robinson J., Lichtenstein A. i wsp. 2013 ACC/AHA Guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation* 2014; 129 (supl. 2): S1–S45.
20. De Denus S., Spinler S.A., Miller K., Peterson A.M. Statins and liver toxicity: a metaanalysis. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 584–591.
21. Beltowski J., Wójcicka G., Jamroz-Wiśniewska A. Adverse effects of statins — mechanisms and consequences. *Curr. Drug Saf.* 2009; 4: 209–228.
22. Grover H.S., Luthra S., Maroo S. Are statins wonder drugs? *J. Formos. Med. Assoc.* 2013; Nov. 11 [złożone do druku].
23. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. Dostępne na <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm>. Dostęp: 29.01.2014.
24. Cybulska B., Kłosiewicz-Latoszek L. Jak bezpiecznie leczyć statynami? *Chor. Serca Naczyń* 2012; 9: 199–207.
25. Saltar N., Preiss D., Murray H.M. i wsp. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–742.
26. Walters D.D., Ho J.E., De Micco D.A. i wsp. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin. Results from 3 large randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 1535–1545.
27. Preiss D., Seshasai S.R., Welsh P. i wsp. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared to moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 305: 2556–2264.
28. Leung K., Barter P.J., Waters D.D. Cardiovascular drugs that increase the risk of new-onset diabetes. *Am. Heart J.* 2014; 167: 421–428.
29. Ridker P.M., Pradhan A., MacFadyen I.G. i wsp. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012; 380: 565–571.
30. Newman C.B., Szarek M., Colhoun H.M. i wsp. The safety and tolerability of atorvastatin 10 mg in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2008; 5: 177–183.
31. Knopp R.H., d'Emden M., Smilde I.G. i wsp. Efficacy and safety of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1478–1485.
32. Collins R., Armitage J., Parish S. i wsp. Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016.
33. Zhou Y., Yuan Y., Cai R.R. i wsp. Statin therapy on glycemic control: a meta-analysis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2013; 14: 1575–1584.
34. Wang K.-L., Liu C.-J., Chao T.-F. i wsp. Risk of new-onset diabetes mellitus versus reduction in cardiovascular events with statin therapy. *Am. J. Cardiol.* 2014; 113: 631–636.
35. Newman C., Reith C., Bhala N. i wsp. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175 000 people in 27 randomized trials of statin therapy. *Plos One* 2012; 7: e29849.
36. Ahmad Z. Statin intolerance. *Am. J. Cardiol.* 2014; 113: 1765–1771.