

Działania niepożądane statyn

Renata Głównyńska, Wojciech Paluch, Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie

Statyny (inhibitory 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A [HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*]) stanowią najważniejszą i najczęściej obecnie stosowaną na świecie grupę leków hipolipemizujących. Tolerancja statyn jest znacznie lepsza niż innych leków hipolipemizujących. Działania niepożądane mają na ogół charakter łagodny i przemijający. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w trakcie leczenia statynami są niezbyt nasilone, odwracalne objawy dyspeptyczne, bóle brzucha i wzdęcia. Najpoważniejsze działania niepożądane — zwiększenie aktywności osoczowych transaminaz oraz ryzyko rozwoju rabdomiolizy — wydają się dotyczyć wszystkich statyn, chociaż w przypadku ceriwastatyny — z nieznanym bliżej przyczyn — ryzyko to było szczególnie duże.

W niniejszym artykule przedstawiono wybrane zagadnienia dotyczące działań niepożądanych statyn, z podziałem na układy narządów i narządy, na które leki te mogą niekorzystnie oddziaływać, oraz omówiono raportowane dotychczas działania niepożądane poszczególnych statyn. Artykuł oparto zarówno na publikowanej w 2001 roku monografii dotyczącej tych leków, jak i na nowej monografii statyn, przygotowywanej do druku w 2007 roku [1, 2].

Słowa kluczowe: statyny, działania niepożądane, toksyczność

POTENCJALNE I RZECZYWISTE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE STATYN — WYBRANE ZAGADNIENIA

Bezpieczeństwo i tolerancja leku stanowią jeden z najważniejszych aspektów klinicznego zastosowania go w praktyce [3]. Z metanalizy 18 badań obejmujących 71 108 osób i 301 374 osobołat obserwacji wynika, że terapia statynami podwyższa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o 39% (iloraz ryzyka [OR, *odds ratio*] = 1,4; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,09–1,80; $p = 0,008$), ale oczywiście liczne korzyści zdecydowanie przeważają. Najczęstsze raportowane działania niepożądane, bo aż 2/3 wszystkich zgłaszanych, dotyczą wzrostu stężenia enzymów wątrobowych [4]. Nie oznacza to jed-

nak, że jest to działanie najczęstsze. Z punktu widzenia częstości zdarzeń niepożądanych statyny wywołują najczęściej działania dyspeptyczne w zakresie przewodu pokarmowego. Poniżej przedstawiono narządowy zakres działań niepożądanych raportowany dla poszczególnych statyn.

Toksyczny wpływ na wątrobę

Określono szczegółowo prawdopodobieństwo zaburzeń funkcji wątroby przy stosowaniu statyn. Działanie to dotyczy około 1–3% pacjentów [5]. W Rejestrze Działań Niepożądanych Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), obejmujących lata 1999–2006, zarejestrowano kilkadziesiąt przypadków uszkodzenia wątroby związanych z przyjmowaniem statyn, co oznacza częstość około 1 przypadku na milion pacjentów otrzymujących leki z tej grupy [6].

Zaburzenia wątrobowe zwykle pojawiają się podczas 3 pierwszych miesięcy leczenia. Działanie hepatotoksycz-

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak
I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa
tel.: 0 22 599 19 58, faks: 0 22 599 19 57
e-mail: krzysztof.filipiak@amwaw.edu.pl

ne stwierdza się na ogół, gdy aktywność aminotransferaz asparaginianowej i alaninowej (AspAT [*aspartate aminotransferase*] i AlAT [*alanine aminotransferase*]) 3-krotnie przekroczy wartości prawidłowe w dwóch kolejnych badaniach. W takiej sytuacji lek należy odstawić — aktywność aminotransferaz w osoczu zazwyczaj powraca do wartości wyjściowych w ciągu 2–3 miesięcy.

Trzykrotne przekroczenie górnej granicy normy zdarza się u 1% pacjentów w trakcie terapii początkowej lub terapii średnimi dawkami statyn i u 2–3% osób otrzymujących atorwastatynę w dawce 80 mg/dobę lub poddanych terapii skojarzonej statyną i ezetimibem [7]. Niewielki, nieistotny wzrost aktywności aminotransferaz obserwuje się często u chorych leczonych wszystkimi statynami [8]. Zjawisko to zwykle jest przejściowe, a w 70% przypadków stan chorych spontanicznie powraca do normy, nawet przy kontynuacji terapii tą samą dawką [3, 6].

Dotychczas rutynowo zalecano oznaczanie aktywności aminotransferaz wątrobowych w surowicy przed rozpoczęciem leczenia. Na ogół oznaczenie powtarza się po miesiącu terapii, co 3 miesiące w pierwszym roku leczenia, a później co 6 miesięcy. W innych, nowszych zaleceniach proponuje się wykonanie oznaczeń enzymów wątrobowych przed rozpoczęciem terapii, 6 i 12 tygodni po jej rozpoczęciu, a następnie co 6 miesięcy [9]. Obecnie amerykański panel ekspertów zaleca monitorowanie stężenia transaminaz przed włączeniem leczenia hipolipemizującego, po 12 tygodniach i w trakcie terapii, zależnie od zwiększania dawki leku [10].

Należy zwracać szczególną uwagę na pojawienie się żółtaczki, ogólnego zmęczenia i senności jako objawów potencjalnego hepatotoksycznego działania statyn. Dowodem hepatotoksyczności są żółtaczka, powiększenie wątroby, podwyższone stężenie bilirubiny i wydłużenie czasu protrombinowego (rzadziej niż podwyższenie stężeń enzymów wątrobowych). W każdym takim przypadku konieczna jest diagnostyka przyczyn uszkodzenia wątroby. Należy wówczas przerwać leczenie statynami. W niektórych przypadkach wskazana jest konsultacja gastroenterologiczna lub hepatologiczna. W przypadku podwyższenia stężenia aminotransferaz ponad 3-krotnie w stosunku do górnej granicy normy należy powtórzyć badania. Jeśli potwierdzą one podwyższenie aktywności AspAT i AlAT, wówczas wskazane jest rozważenie bezpieczeństwa kontynuowania leczenia, przerwania terapii statynami lub zmniejszenia ich dawki. Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby i niealkoholowym stłuszczeniem wątroby mogą bezpiecznie przyjmować leki z tej grupy [11].

Panel ekspertów hepatologicznych podkreśla, że przewlekła choroba wątroby oraz wyrównana marskość wątroby nie stanowią przeciwwskazań do stosowania statyn. Nie ma dowodów na konieczność przerwania terapii lekami z tej grupy u pacjentów bez objawów z podwyższonymi stężeniami transaminaz. Konieczne wydaje się zakończenie terapii u pacjentów z podwyższonymi stężeniami bilirubiny, żółtaczką, nieprawidłowościami koagulogramu, hepatomegalią. Trzeba rozpocząć właściwą diagnostykę w celu określenia etiologii patologii wątroby i skierować chorego do gastroenterologa lub hepatologa. Panel ekspertów nie zaleca rutynowego badania aktywności transaminaz u wszystkich pacjentów bez objawów w trakcie długotrwałej terapii statynami z uwagi na rzadko występujące przypadki uszkodzenia wątroby [7].

Metaanaliza 13 badań z udziałem 49 275 pacjentów potwierdziła, że podwyższenie aktywności transaminaz jest efektem klasy i dotyczy wszystkich statyn [12]. Obecnie nie ulega wątpliwości, że wzrost stężenia transaminaz jest wysoce dawkozależny. Przykładowo, utrzymujące się podwyższone stężenia AspAT i AlAT do wartości 3-krotnie przekraczających górną granicę normy obserwowano łącznie u 0,7% pacjentów stosujących atorwastatynę w badaniach klinicznych. Działanie to zależało od dawki i w przypadku tego leku występowało przy dawkach: 10, 20, 40 i 80 mg/dobę odpowiednio u: 0,2%; 0,2%, 0,6% i 2,3% pacjentów. W badaniu *Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin study* (EXCEL) częstość ponad 3-krotnie podwyższonego stężenia AspAT lub AlAT wynosiła: w grupie leczonej lowastatyną w dawce 20 mg/dobę — w 0,1% przypadków (identycznie jak w grupie przyjmującej placebo), w grupie leczonej dawką 40 mg/dobę — w 0,9% przypadków i w 1,5% przypadków u pacjentów otrzymujących lowastatynę w dawce 80 mg/dobę. W badaniu *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study* (AFCAPS/TexCAPS), w którym stosowano lowastatynę w dawce 20–40 mg/dobę, częstość ponad 3-krotnie podwyższonego stężenia AspAT lub AlAT nie różniła się istotnie między grupą leczoną a grupą otrzymującą placebo i wynosiła odpowiednio: 0,6% i 0,3% przypadków. Patologiczne podwyższenia wartości transaminaz obserwowano u pacjentów stosujących fluwastatynę w dawkach 20, 40 i 80 mg/dobę odpowiednio w: 0,2%; 1,5% i 2,7% przypadków. Utrzymujące się podwyższenia aktywności transaminaz do wartości 3-krotnie przekraczających górną granicę normy obserwowano u pacjentów stosujących ceriwastatynę przez średnio 14 miesięcy odpowiednio dla dawek: 0,2 mg, 0,3 mg i 0,4 mg/dobę w 0,2%, 0,3% i 0,4% przypadków.

W większości przypadków nie stwierdzano żadnych klinicznych objawów towarzyszących podwyższonej aktywności transaminaz. Patologiczny wzrost aktywności tych enzymów ustępował zazwyczaj po zaprzestaniu terapii lub zmniejszeniu dawki przyjmowanej statyny. Tylko 3 osoby (w tym 2 przyjmujące ceriwestatynę) z grupy 51 741 pacjentów wymagających transplantacji wątroby w latach 1990–2002 w Stanach Zjednoczonych przyjmowały uprzednio statynę i tylko w odniesieniu do nich sugerowano, że ten fakt mógł być przyczyną ostrej niewydolności wątroby [13]. W literaturze opisywano również przypadek ostrego zapalenia wątroby występującego wtórnie do zwiększenia dawki atorwastatyny u 72-letniej kobiety, które ustąpiło po odstawieniu leku z wyrównaniem parametrów klinicznych i laboratoryjnych [14].

Uszkodzenie wątroby może wynikać z reakcji idiosynkrazji, która rzadko występuje u pacjentów przyjmujących statyny. W literaturze opisywane są przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby, autoimmunologicznego zapalenia wątroby, piorunującego zapalenia wątroby i marskości wątroby na tle terapii statynami [15–17]. Badanie populacji 23 000 osób stosujących leki z tej grupy ujawniło ponad 10-krotne przekroczenie górnej granicy aktywności transaminaz u 62 (0,3%) pacjentów. Spośród nich jedynie w 17 przypadkach stwierdzono związek przyczynowy ze stosowaniem statyn, w tym w 13 przypadkach na skutek interakcji lekowych, a w 4 przypadkach — u osób ze współistniejącą niewydolnością serca i cukrzycą. U 16 z 17 chorych uzyskano obniżanie stężeń enzymów wątrobowych po zaprzestaniu terapii statynami, a jedna z opisanych osób, 80-letnia kobieta z ciężką niewydolnością serca, zmarła krótko po włączeniu statyn do leczenia [18].

W badaniu *Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering* (MIRACL), w grupie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, spośród 38 osób otrzymujących atorwastatynę w dawce 80 mg/dobę, 3 osoby hospitalizowano z powodu podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych z rozpoznaniem zapalenia wątroby [19].

W badaniu typu *head-to-head* (badanie, w którym porównuje się kilka leków w obrębie klasy) o akronimie STELLAR (*Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin*) nie wykazano żadnych różnic w aktywności enzymów wątrobowych u 2431 pacjentów z hipercholesterolemią, otrzymujących rosuwastatynę, atorwastatynę, simwastatynę lub prawastatynę w różnych dostępnych dawkach. Podczas 2. wizyty po 6 tygodniach od początku terapii ponad 3-krotny wzrost aktyw-

ności transaminaz stwierdzono tylko u 5 uczestników badania: u 1 otrzymującego atorwastatynę w dawce 80 mg/dobę, u 2 przyjmujących atorwastatynę w dawce 20 mg/dobę, u 1 leczonego simwastatyną w dawce 80 mg/dobę i u 1 przyjmującego simwastatynę w dawce 40 mg/dobę. Nie stwierdzono podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych u żadnego pacjenta stosującego rosuwastatynę lub prawastatynę. Nie zaobserwowano zależności między podwyższeniem aktywności transaminaz a obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL, szczególnie, że największe efekty w tym zakresie uzyskano po zastosowaniu rosuwastatyny w dawce 40 mg/dobę [20].

Sugeruje się zależność podwyższenia aktywności transaminaz od dawki statyn, a nie od stopnia obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL [1]. Nie wykazano zależności między wzrostem stężenia transaminaz a obniżaniem stężenia cholesterolu frakcji LDL. Trzykrotny wzrost aktywności transaminaz zależy od dawki i częściej występuje przy większych dawkach leków z tej grupy. Podkreśla się, że samo podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych nie świadczy bezspornie o uszkodzeniu wątroby. Na polekową niewydolność wątroby może wskazywać podwyższone stężenie bilirubiny [10].

Co interesujące, wykazano zmienność stężeń enzymów wątrobowych w czasie w populacji pacjentów otrzymujących placebo. Ponadto, około 50% osób z hiperlipidemią wykazuje cechy niealkoholowego stłuszczenia wątroby, co dodatkowo wiąże się z podwyższeniem aktywności transaminaz [21]. Należy zwrócić uwagę, że osoby z grupy wysokiego ryzyka rozwoju choroby wieńcowej często mają nadwagę lub otyłość i cukrzycę, co stanowi predyspozycję do stłuszczenia wątroby, w którym również dochodzi do wzrostu aktywności enzymów wątrobowych [22].

Warto dodać, że niejasny pozostaje mechanizm powodowania ostrej niewydolności wątroby przez statyny. Spekuluje się, że ma to związek z nakładaniem się stosowania leków z tej grupy z patologią wątroby na tle autoimmunologicznym u osób genetycznie predysponowanych. Uwzględnia się również reakcję idiosynkrazji.

Toksyczny wpływ na mięśnie

Do 2001 roku powszechne było przekonanie, że wszystkie statyny są na ogół dobrze tolerowane i nie stwierdza się istotnych klinicznie różnic między nimi pod względem bezpieczeństwa stosowania [23]. Z analizy badań porejestacyjnych wynikało, że u 1–2% chorych leczonych statynami działania niepożądane zmuszają do odsta-

wienia leku; najczęściej dotyczą one zmian aktywności enzymów wątrobowych.

Podjęcie zwiększonego ryzyka rhabdmiolizy przy stosowaniu najpóźniej wprowadzonej statyny — **ceriwestatyny** — wysunięto po raz pierwszy w 1999 roku. Lek, zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych w 1997 roku, 2 lata później, na prośbę producenta, opatrzono dodatkowym ostrzeżeniem przed jego łącznym stosowaniem z **gemfibrozilem**. Agencja FDA zatwierdziła nową ulotkę leku w 2000 roku. Na początku 2001 roku producent ceriwestatyny — firma Bayer® — rozpoczęła akcję promocyjną przypominającą lekarzom, że terapię należy rozpoczynać od małej dawki. W czerwcu 2001 roku producent opublikował ostrzeżenie przed łącznym stosowaniem gemfibrozilu i ceriwestatyny. W lipcu 2001 roku ukazał się kolejny komunikat. Mimo tego nadal napływały raporty o przypadkach miopatii i rhabdmiolizy po zastosowaniu ceriwestatyny, zwłaszcza przy jej jednoczesnym podawaniu z gemfibrozilem. W przypadku 1,5% recept przepisanych na ceriwestatynę w Stanach Zjednoczonych oraz 0,3% takich recept w Europie, przepisywano je również na gemfibrozil. Zwiększała się również liczba przypadków zgonów związanych z zastosowaniem tego leku.

Od czasu wprowadzenia ceriwestatyny na rynek leków w Stanach Zjednoczonych do jej wycofania przez producenta — w latach 1997–2001 — odnotowano łącznie 31 przypadków zgonów związanych z ciężką rhabdmiolizą u osób przyjmujących ceriwestatynę, w tym 12 przypadków terapii skojarzonej ceriwestatyną i gemfibrozilem. Spośród 31 zmarłych 19 osób rozpoczęło terapię ceriwestatyną w dawce większej niż zalecana 0,4 mg/dobę. W Kanadzie, w latach 1998–2001, odnotowano 31 przypadków miopatii (na 1,33 mlna przepisanych recept), w tym 8 przypadków uszkodzenia nerek i 1 zgon [24]. W Polsce nie stwierdzono żadnego przypadku rhabdmiolizy związanego z jednoczesnym stosowaniem ceriwestatyny i gemfibrozilu. Zgony odnotowywano najczęściej w przypadku leczenia większymi dawkami ceriwestatyny oraz podawania leku osobom starszym.

W obliczu tych doniesień producent ceriwestatyny — firma Bayer® — w sierpniu 2001 roku zdecydował o jej wycofaniu we wszystkich krajach, w których zarejestrowany był także gemfibrozil. Decyzja ta nie objęła Japonii. W chwili ogłoszenia decyzji lek stosowano w 80 krajach, a liczbę przyjmujących go osób oceniano na około 6 milionów.

Agencja FDA — po decyzji producenta leku — zalecała zmianę ceriwestatyny na inny lek hipolipemizujący

u wszystkich leczonych nią dotąd pacjentów, przypominając o możliwości zastosowania innej z 5 dostępnych statyn. Agencja ta przypomniała jednocześnie, że ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdmiolizy istnieje przy stosowaniu wszystkich statyn, zwłaszcza w połączeniu z fibratami — szczególnie gemfibrozilem. Wydaje się jednak, że ryzyko to jest istotnie większe w przypadku ceriwestatyny.

Obecnie standardy leczenia opublikowane przez europejskie towarzystwa kardiologiczne zachęcają do terapii skojarzonej statynami i innymi lekami hipolipemizującymi (w tym, preferencyjnie, fenofibratem) we wszystkich uzasadnionych przypadkach. Rhabdmioliza jest zjawiskiem kazuistycznym, można jej zapobiegać, stosując mniejsze dawki kojarzonych leków oraz pamiętając o dodatkowych czynnikach ryzyka związanego z jej podawaniem (inne interakcje lekowe, niewydolność nerek, niedoczynność tarczycy, podeszły wiek).

Potencjalny wpływ na stężenie hormonów steroidowych

Przed wprowadzeniem na rynki farmaceutyczne statyn wyrażano obawy dotyczące długotrwałego wpływu tych leków na biosyntezę hormonów steroidowych, w której substratem pozostaje cholesterol.

W małej 24-osobowej obserwacji opublikowanej w formie listu do redakcji w 1990 roku doniesiono, że pacjenci leczeni **simwastatyną** w dawce 40 mg/dobę mogą wykazywać zwiększone stężenia hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), przy niezmiennych stężeniach kortyzolu. Co więcej, miało by ich charakteryzować zmniejszenie maksymalnego wydzielania kortyzolu po stymulacji ACTH [25]. Doniesień tych nie potwierdzono jednak w kolejnych badaniach wskazujących na brak wpływu zarówno **simwastatyny**, jak i **prawastatyny** na oś hormonów nadnerczowych [26, 27]. **Fluwestatyna** w dawkach do 80 mg/dobę stosowana przez 24 i 28 tygodni nie powodowała obniżenia podstawowego osoczowego stężenia kortyzolu, nie zmniejszała jego rezerwy nadnerczowej. Nawet duża dawka (80 mg/d.) silnie hamującej reduktazę inhibitora 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*) — **atorwastatyny** o długim okresie półtrwania nie wpływa na stężenia hormonów steroidowych u osób z hipercholesterolemią [28].

Podkreśla się obecnie co najmniej 3 przyczyny sprawiające, że długotrwała terapia statynami nie wpływa na stężenia hormonów steroidowych. Po pierwsze, statyny nie

w pełni hamują enzym HMG-CoA — jego częściową aktywność, a zatem zachowana produkcja cholesterolu jest wystarczająca do prawidłowej steroidogenezy. Po drugie, efektem działania statyn jest nie tylko zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL, ale również wzrost ekspresji receptorów dla LDL na powierzchni komórek. Wzrost ten oraz związane z tym większe pobieranie cholesterolu frakcji LDL do wnętrza komórek kompensuje obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy. Po trzecie, wielokrotnie wykazywano preferencyjne właściwości oddziaływania statyn na komórki wątroby, co istotnie zmniejsza ingerencję tych leków w inne, pozawątrobowe szlaki steroidowe wykorzystujące w syntezie cholesterol [25].

Mimo zaprezentowanych faktów i obecnego stanu wiedzy wskazującego na brak istotnych klinicznie oddziaływań statyn na syntezę hormonów steroidowych sugeruje się potrzebę zachowania ostrożności w przypadku ich stosowania z innymi lekami, mogącymi wpływać na metabolizm hormonów steroidowych, na przykład ketokonazolu, spironolaktonu czy cimetidyny.

Potencjalna neurotoksyczność

W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach stwierdzano neurotoksyczne właściwości statyn w przypadku ich stosowania w bardzo dużych dawkach. Obserwowano między innymi przypadki występowania krwawień do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz epizody drgawek toniczno-klonicznych w grupie psich samic poddanych przez 3 miesiące działaniu **atorwastatyny** w dawkach rzędu 120 mg/kg mc. Dawki takie korelują ze stężeniami 16-krotnie przewyższającymi stężenia w grupie pacjentów stosujących atorwastatynę w dawce 80 mg/dobę. Przy dawkach 280 mg/kg mc. w tej samej grupie zwierząt doświadczalnych obserwowano degenerację nerwu wzrokowego. Nie stwierdzano natomiast uszkodzeń układu nerwowego u myszy przez 2 lata poddawanych działaniu atorwastatyny w dawkach do 400 mg/kg mc. i szczurów poddawanych działaniu tego leku w dawkach do 100 mg/kg mc. [29].

Ośrodkowe zmiany naczyniowe, w postaci okołonaczyniowych wylewów, obrzęków, wysięku komórek jednojądrzastych, odkładania włókniaka i nekrozy komórek drobnych naczyń, obserwowano w wypadku innych leków z tej grupy, stosowanych w dużych dawkach u różnych zwierząt eksperymentalnych. Zmiany takie stwierdzano między innymi u psów poddawanych działaniu **prawastatyny** w dawce 25 mg/kg mc./

/dobę. Uzyskiwane w tych doświadczeniach osoczowe stężenia prawastatyny 50-krotnie przekraczały maksymalne stężenia obserwowane u osób przyjmujących prawastatynę w dawce 40 mg/dobę.

Potwierdzono wystąpienie objawów uszkodzenia OUN u zwierząt doświadczalnych poddanych działaniu dużych dawek **fluwastatyny**. W grupie myszy poddawanych działaniu fluwastatyny w dawce 5000 mg/kg mc. przez 6 miesięcy stwierdzano wyraźną wakuolizację w obrębie istoty białej rdzenia kręgowego. Nie donoszono o podobnych zjawiskach w przypadku stosowania statyn u ludzi. Wydaje się jednak, że w bardzo dużych stężeniach — nieuzyskiwanych w terapii — statyny mogą wykazywać właściwości neurotoksyczne.

Opisano kilkanaście przypadków klinicznych neuropatii obwodowej związanej z włączeniem statyny w ciągu ostatnich 2 miesięcy od zastosowania terapii, z objawami ustępującymi po zaprzestaniu leczenia. Doniesienia te budzą jednak kontrowersje i przez niektórych badaczy są uznawane za idiomatyczne i niepowiązane przyczynowo-skutkowo z przyjmowaniem tych leków [30].

W badaniu *Heart Protection Study* (HPS) stwierdzono neuropatię obwodową u 11 pacjentów otrzymujących simwastatynę i u 8 pacjentów z grupy przyjmującej placebo spośród ponad 20 000 osób włączonych do badania. W żadnym dużym randomizowanym badaniu — ani w badaniu HPS, ani w badaniu *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk* (PROSPER) (prawastatyna vs. placebo — 5 804 pacjentów w wieku 70–82 lat) — nie wykazano wzrostu liczby przypadków neuropatii obwodowej u pacjentów przyjmujących statynę w okresie 5 lat obserwacji. O ewentualnym związku donoszą jedynie opisy przypadków i małe, niewystarczająco kontrolowane badania kliniczne [26].

Kilka opisów przypadków wskazuje na możliwość związku terapii statynami z pogorszeniem funkcji poznawczych i pamięci. Spośród 60 pacjentów, u których stwierdzono pogorszenie pamięci, 36 otrzymywało simwastatynę, 23 — atorwastatynę i 1 osoba — prawastatynę. U połowy chorych zaburzenia funkcji poznawczych wystąpiły po 2 miesiącach terapii hipolipemizującej. Czternastu (56%) pacjentów zaobserwowało poprawę po zaprzestaniu stosowania statyn. Istnieją jednak przeciwstawne doniesienia o pozytywnym wpływie statyn na funkcje kognitywne. W kilku pracach wykazano pozytywny wpływ stosowania statyn na zmniejszenie ryzyka demencji. Brakuje jednak jednoznacznych dowodów, pochodzących

z wielośrodkowych i prospektywnych prac, na temat związku między terapią statynami a funkcją poznawczą, działaniem przeciw produkcji białka amyloidowego w OUN [31].

W badaniu z udziałem 71 pacjentów z chorobą Alzheimera, którzy otrzymywali atorwastatynę w dawce 80 mg/dobę lub placebo przez 3 miesiące, wykazano istotną statystycznie poprawę funkcji kognitywnych u pacjentów stosujących atorwastatynę [32]. Istnieją inne pojedyncze doniesienia z udziałem osób z chorobą Alzheimera, łagodnego i umiarkowanego stopnia, wskazujące na poprawę funkcji poznawczych w trakcie terapii atorwastatyną [33].

Próbowano również powiązać wystąpienie depresji ze stosowaniem statyn. Z jednej strony, depresja w trakcie terapii lekami z tej grupy mogłaby, według części badaczy, wynikać z obniżenia stężenia cholesterolu, co jest związane ze zwiększeniem ryzyka samobójstw [34, 35]. Z drugiej strony, wiele chorób układu sercowo-naczyniowego, na przykład zawał serca czy udar mózgu, które stanowią wskazania do włączenia statyn do leczenia, bardzo często prowadzą do rozwoju depresji. Jednak taką zależność wykluczono w randomizowanych, przeprowadzonych z udziałem wielu tysięcy pacjentów, badaniach kontrolowanych z zastosowaniem statyn *vs.* placebo.

Potencjalne działanie niepożądane dotyczące narządu wzroku

Szczególnie dużo uwagi poświęcono wpływowi statyn na narząd wzroku. Degenerację nerwu wzrokowego stwierdzano u psów doświadczalnych poddawanych działaniu **lowastatyny** w dawkach 60 mg/kg mc./dobę, które odpowiadały wystąpieniu maksymalnych osoczowych stężeń 30-krotnie przekraczających stężenia terapeutyczne u ludzi. Podobne efekty obserwowano również u psów doświadczalnych poddawanych działaniu **simwastatyny** w dawkach 180 mg/kg mc./dobę przez 14 tygodni, które 12-krotnie przekraczały maksymalne stężenia występujące u osób przyjmujących simwastatynę w dawce 80 mg/dobę. Lowastatyna wywoływała również degenerację nerwu przedstonkowo-ślimakowego u psów otrzymujących ten lek przez 14 tygodni w dawce 180 mg/kg mc./dobę.

Obserwowano również przypadki zaćmy u psów poddawanych przez 11 i 28 tygodni działaniu lowastatyny w dawce 180 mg/kg mc./dobę oraz po rocznej ekspozycji na dawki rzędu 60 mg/kg mc.

Stwierdzano występowanie wielośrodkowych krwawień z degeneracją ścian naczyń krwionośnych w splotach

naczyniówkowych i ciała rzęskowego oka w przypadku stosowania **ceriwastatyny** w dawce 0,1 mg/kg mc. u myszy. Dawki te powodowały u zwierząt doświadczalnych wystąpienie osoczowych stężeń leku 20-krotnie przekraczających maksymalne stężenia terapeutyczne osiągnięte u ludzi przy stosowaniu ceriwastatyny w dawce 0,4 mg/dobę.

Szeroko zakrojone badania bezpieczeństwa i tolerancji statyn nie ujawniły działań niepożądanych tych leków ze strony narządu wzroku u ludzi [36].

Statyny a kancerogeneza i mutageneza

Niektóre z badań przeprowadzonych na zwierzętach przyniosły niejednoznaczne wyniki w zakresie kancerogenności i mutagenności właściwości statyn w przypadku osiągnięcia wysokich stężeń tych leków.

W badaniu na myszach poddanych działaniu **atorwastatyny** w dawkach 100, 200 i 400 mg/kg mc. (uzyskiwane osoczowe stężenia atorwastatyny przy dawce 400 mg/kg mc. 6-krotnie przewyższały maksymalne stężenia terapeutyczne u ludzi) obserwowano istotne zwiększenie częstości gruczolaków wątroby wśród samców poddanych działaniu dużych dawek leku oraz wzrost częstości raków wątroby u samic poddanych działaniu takich dawek. Również **ceriwastatyna** i **lowastatyna** mogły sprzyjać rozwojowi gruczolaków wątroby.

Podobne obserwacje dotyczyły także **prawastatyny** i **simwastatyny**. W przypadku podawania dużych dawek tych leków w modelu mysim stwierdzano zwiększenie częstości złośliwych chłoniaków, gruczolaków płuc, gruczolaka pęcherzykowego tarczycy oraz gruczolaków w obrębie narządu Harderiana (gruczoł okołogałkowy u gryzoni).

W przypadku **fluwastatyny** dawkowanej u myszy w sposób umożliwiający osiągnięcie osoczowych stężeń 9–35-krotnie przekraczających stężenia terapeutyczne obserwowano występowanie brodawczaków żołądka oraz przypadki raka żołądka.

Nie stwierdzano jednak działania mutagennego 6 dostępnych klinicznie statyn w testach *in vitro*, nie obserwowano również uszkadzającego działania tych leków na materiał genetyczny szczurzych hepatocytów.

Dane z badania *Cholesterol And Recurrent Events* (CARE) z zastosowaniem **prawastatyny** okazały się kontrowersyjne w zakresie wpływu statyn na ryzyko rozwoju choroby nowotworowej. U 12 pacjentek w grupie aktywnie leczonej w trakcie trwania badania rozpoznano raka piersi, natomiast w grupie przyjmującej placebo wystąpił tylko

1 taki przypadek. Okazało się jednak, że u 3 kobiet z 12-osobowej grupy nowotwór piersi wystąpił przed włączeniem do badania, a u kolejnej rozpoznano go 6 tygodni po randomizacji, co również przeczy związkowi przyczynowo-skutkowemu z rozpoczęciem przyjmowania statyn. W innych wielkich badaniach lipidowych nie obserwowano podobnych zdarzeń.

Przypadek zwiększonej liczby raków piersi w badaniu CARE należy uznać za losowe zdarzenie, tym bardziej, że inne badania wskazują na potencjalne przeciwnowotworowe działanie statyn. **Simwastatyna, lowastatyna i prawastatyna** hamują rozwój komórek białaczkowych [37]. **Lowastatyna** przyspiesza zjawisko apoptozy w innych komórkach nowotworowych [38, 39]. W niektórych modelach doświadczalnych **lowastatyna** hamuje rozwój nowotworów sutka [40].

Niezaprzeczalnych dowodów na odległe onkologiczne bezpieczeństwo stosowania statyn przyniosły również przedłużone do 8 lat obserwacje chorych z badania *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S). W grupie przyjmujących **simwastatynę** zaobserwowano tendencję do zmniejszenia zapadalności na choroby nowotworowe w porównaniu z osobami, u których terapię tym lekiem podjęto dopiero po zakończeniu badania i wdrożeniu terapii simwastatyną u osób dotychczas otrzymujących placebo (ok. 80% pacjentów z grupy przyjmującej placebo otrzymywało lek od dnia zakończenia badania; podobny odsetek kontynuował terapię simwastatyną w grupie pierwotnie leczonej aktywnie). Całkowita liczba zgonów z powodu raka wynosiła 68 przypadków (3,1%) w jednej grupie (grupa przyjmująca placebo w trakcie badania, a następnie simwastatynę w przedłużonej obserwacji) w stosunku do 52 zgonów (2,3%) w drugiej grupie (grupa pierwotnie poddana randomizacji i przydzielona do grupy leczonej simwastatyną, otrzymująca ten lek także po zakończeniu programu). Oznacza to, że względne zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn nowotworowych wyniosło 27%, a wynik pozostawał na pograniczu istotności statystycznej ($p = 0,087$).

W 2006 roku na łamach „*New England Journal of Medicine*” opublikowano retrospektywną pracę wskazującą na możliwość bardzo istotnego zmniejszenia ryzyka nowotworu jelita grubego w trakcie długotrwałej terapii statynami.

Zaburzenia funkcji rozrodczych

Wiele uwagi na wczesnym etapie badań przedrejestracyjnych statyn poświęcono kwestii ich potencjalnego

wpływu na czynności rozrodcze. W badaniach na szczurach z wykorzystaniem **atorwastatyny** w dawce powodującej 15-krotnie wyższe stężenia niż u ludzi nie obserwowano zaburzeń funkcji rozrodczej. Stwierdzono jednak cechy aspermii u szczurów poddawanych działaniu dawek atorwastatyny rzędu 100 mg/kg mc. W innym badaniu z wykorzystaniem tych samych dawek występowały zaburzenia w obrazie mikroskopowym spermy. Atorwastatyna nie powodowała zaburzeń płodności i zmian w obrazie histologicznym jąder w grupie psów poddanych działaniu tego leku w dawkach 10, 40 i 120 mg/kg mc. przez 2 lata [28].

W badaniu, w którym podawano szczurom **prawastatynę** w dawkach dochodzących do 500 mg/kg mc., nie stwierdzano negatywnego wpływu tego leku na płodność i czynności rozrodcze. W innym badaniu obserwowano jednak zmiany w obrazie mikroskopowym jąder (nekroza komórek nabłonka kanalików). Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest znane [26].

Obserwowano zaburzenia płodności szczurzych samców poddanych przez 34 tygodnie działaniu **simwastatyny** w dawce 25 mg/kg mc. Nie występowały jednak zmiany w mikroskopowym obrazie jąder. U poddawanych badaniom psów stwierdzano zależną od dawki atrofię jąder, zmniejszenie spermatogenezy, degenerację spermatoocytów i komórek olbrzymich. Jak dotąd, nie ustalono klinicznego znaczenia powyższych odkryć [27].

Stwierdzano zmniejszenie wielkości pęcherzyków nasiennych i jąder u chomików poddanych działaniu **fluwastatyny** w dawce 20 mg/kg mc. przez 3 miesiące. Donoszono także o wystąpieniu zapalenia i obrzęku jąder szczurów poddanych działaniu tego leku w dawce 18 mg/kg mc. przez 2 lata. W trakcie badań klinicznych fluwastatyny u ludzi stwierdzano niewielkie obniżenie stężenia testosteronu, nie obserwowano jednak jednoczesnego wzrostu stężenia gonadotropiny przysadkowej (LH, *luteinizing hormone*).

W jądrach psów poddanych działaniu **ceriwastatyny** w dawkach 0,008 mg/kg mc./dobę stwierdzano zmiany zanikowe. W innym trwającym rok badaniu, w którym psy poddawano działaniu dawek ceriwastatyny 20-krotnie przewyższających maksymalne dopuszczalne dawki u ludzi, zaobserwowano zmniejszenie objętości ejakulatu i znaczny spadek libido. W badaniu nasienia stwierdzano morfologicznie zmienione plemniki, zmiany te ustępowały jednak po zaprzestaniu stosowania leku. W badaniach klinicznych wykazano, że ceriwastatyna nie wywiera dzia-

łań niepożądanych na spermatogenezę u ludzi. Wpływu tego leku na płodność mężczyzn nie badano jednak w wystarczająco dużych grupach chorych.

Lowastatyna w dawkach 20 mg/kg mc. lub większych wywoływała u psów atrofię jąder, zaburzenia spermatogenezy i degenerację komórek olbrzymich. Lek nie powodował obniżenia osoczowego stężenia kortyzolu ani stężenia testosteronu. Jednak w małych grupach mężczyzn stwierdzano, że lowastatyna w dawce 40 mg/dobę mogła wywoływać niewielkie i nieistotne statystycznie obniżenie stężenia testosteronu. Uważa się zatem, że zarówno wpływ lowastatyny, jak i innych statyn na płodność w grupie mężczyzn nie został wystarczająco dobrze przebadany.

Ze względu na niewielką liczbę badań wpływ statyn na stężenia hormonów płciowych u kobiet w okresie premenopauzalnym nie jest znany.

Podobnie jak fibraty, statyny mogą powodować zaburzenia erekcji. Mechanizm działania nie został jeszcze poznany [41]. Ostatnio w literaturze pojawiło się doniesienie na temat występowania bólu jąder u 54-letniego mężczyzny z hipercholesterolemią. Ból występował po włączeniu kolejnych statyn, początkowo po prawastatynie, ale również po zastosowaniu simwastatyny i atorwastatyny, a ustępował po przerwaniu terapii statynami. Ból nasilał się w pozycji siedzącej i w ciasnym ubraniu. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany. Brakuje informacji na temat ewentualnego wpływu statyn na spermatogenezę u mężczyzn [42].

Zaburzenia ze strony układu moczowego

Sugeruje się korzystny wpływ statyn na funkcję nerek. Białkomocz i krwiomocz opisywano w literaturze jako rzadkie działania niepożądane w wyniku stosowania każdej statyny [1].

Dowodem na pozytywny aspekt działania statyn jest duże badanie, w którym 8135 pacjentów otrzymywało rosuwastatynę, 3793 — atorwastatynę, 2417 — simwastatynę, 1278 — prawastatynę, a 382 osoby — placebo. Po 8 tygodniach białkomocz i krwiomocz wystąpiły łącznie u 0–0,3% uczestników badania, bez różnic między rodzajem statyny i wielkością przyjmowanej dawki. Nie wykazano zmian w zakresie klirensu kreatyniny. W 3,8-letniej obserwacji z udziałem 1929 chorych na cukrzycę i 8722 pacjentów bez cukrzycy, którzy stosowali rosuwastatynę, nie wykazano postępującego pogorszenia funkcji nerek. U pacjentów przyjmujących rosuwastatynę uzyskano poprawę klirensu kreatyniny [43]. Analiza badania CARE [44] i *Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation*

(GREACE) [45] wykazała, że prawastatyna poprawia przesączanie kłębuszkowe u pacjentów przyjmujących statynę *vs.* placebo.

Wystąpienie białkomoczu opisywano natomiast u pacjentów otrzymujących 80 mg rosuwastatyny dziennie w porównaniu z placebo [46]. Wydaje się, że cewkowy białkomocz może być działaniem niepożądanym wynikającym ze stosowania wszystkich statyn, ale nie był rozpoznawany przed wprowadzeniem na rynek rosuwastatyny [10]. Statyny nie prowadzą do ostrej niewydolności nerek bez rabdomiolizy. Nie opisywano również białkomoczu w zakresie zespołu nerczykowego.

Opisano 1 przypadek kliniczny z ostrym śródmiąższowym zapaleniem nerek na skutek terapii statynami [47]. Metaanaliza dużych randomizowanych badań statynowych nie wykazała związku między stosowaniem statyn a ostrą niewydolnością nerek [48]. Nie obserwowano żadnych histologicznych zmian w kłębuszkach związanych z podawaniem leków z tej grupy. Po przeanalizowaniu opisywanych przypadków Agencja FDA oświadczyła, że ani rosuwastatyna, ani inne statyny nie powodują szczególnych cech uszkodzenia nerek [1].

Statyny a ciąża i laktacja

Cholesterol i inne produkty szlaku przemian prowadzącego do jego powstania są niezbędne do prawidłowego rozwoju płodu — produkcji hormonów steroidowych i syntezy błon komórkowych. Ponieważ inhibitory reduktazy HMG-CoA osłabiają produkcję cholesterolu i najprawdopodobniej substancji pochodnych, teoretycznie można zakładać, że ich stosowanie u kobiet ciężarnych może doprowadzić do uszkodzenia płodu.

Badania w modelach zwierzęcych dowiodły potencjalnie teratogennych działań statyn, ale tylko w przypadku niektórych statyn, wybranych modeli zwierzęcych i na ogół w bardzo dużych — nieosiągniętych w praktyce klinicznej — stężeniach leku w osoczu.

Fluwastatyna podawana ciężarnym szczurzycom w dawce 12 mg/kg mc. powodowała opóźnienie rozwoju szkieletu u płodów. Podobny efekt obserwowano w przypadku ciężarnych królików (10 mg/kg mc.). Dawki fluwastatyny stosowane w tych badaniach powodowały wystąpienie stężeń 2–5-krotnie przekraczających stężenia terapeutyczne u ludzi. W innym przeprowadzonym w grupie ciężarnych szczurzycom badaniu stwierdzano istotny wzrost śmiertelności okołoporodowej zarówno matek, jak i noworodków. Badano również wpływ fluwastatyny w dawkach

12 i 24 mg/kg mc. z jednoczesną suplementacją kwasu mewalonowego (produktu redukcji HMG-CoA). Podawanie tego związku zapobiegało zwiększeniu śmiertelności okołoporodowej, stwierdzano jednak istotną redukcję masy urodzeniowej noworodków przy dawce 24 mg/kg mc.

Atorwastatyna przechodzi przez barierę łożyskową u szczura i osiąga w krążeniu płodowym stężenie równe stężeniu w krążeniu matki. Nie wykazano teratogennego działania tego leku u królików w dawkach rzędu 100 mg/kg mc. (stężenia 20-krotnie przewyższające stężenia u ludzi). Obserwowano jednak zwiększoną śmiertelność okołoporodową szczurzych noworodków, których matki poddano działaniu atorwastatyny w dawkach do 225 mg/kg mc. Rozwój pochodzących z tych cięż szczurów był znacznie spowolniony. Nie wykazano niekorzystnego działania **ceriwastatyny** na funkcje rozrodcze ani wśród samic, ani samców przy dawkach 0,1 mg/kg mc. (dawka wywołująca stężenia odpowiadające dawce 0,4 mg/d. u ludzi). Przy dawkach rzędu 0,3 mg/kg mc. (stężenie 2-krotnie przekraczające stężenia terapeutyczne uzyskiwane u ludzi) stwierdzono nieznaczne wydłużenie okresu ciąży, mniej urodzeń żywych oraz słabszą przeżywalność noworodków. Obserwowano również redukcję masy urodzeniowej oraz opóźnienie dojrzewania kostnego.

Lowastatyna powodowała wystąpienie wad rozwojowych układu kostnego u szczurzych płodów, których matki poddano działaniu tego leku w dawkach 40-krotnie przewyższających maksymalne dawki u ludzi. Efektu takiego nie obserwowano przy dawkach 4- i 8-krotnie przekraczających dawki podawane ludziom. Z kolei **prawastatyna** nie wykazywała działania teratogennego u szczurów, u których stosowano ją w dawkach do 1000 mg/kg mc. (240 razy większe stężenia niż u ludzi), i u królików — w dawkach do 50 mg/kg mc. (stężenia ok. 20 razy większe od stężeń terapeutycznych u ludzi). Również **simwastatyna** nie wykazywała działania teratogennego w dawkach do 25 mg/kg mc. u szczurów i do 10 mg/kg mc. u królików. Dawki te wywoływały stężenia 3-krotnie przewyższające stężenia terapeutyczne u ludzi.

W 1996 roku opublikowano raport dotyczący 134 przypadków niezamierzonego stosowania **simwastatyny** lub **lowastatyny** w ciąży — odnotowano zaledwie 9 przypadków wrodzonych zaburzeń rozwojowych różnego typu. Rozkład statystyczny tych zaburzeń nie odbiegał od występowania takich zdarzeń w ogólnej populacji ciężarnych. Wydaje się zatem, że statyny — przynajmniej statyny naturalne — nie powodują zaburzeń rozwojowych płodu w dawkach stosowanych terapeutycznie u ludzi [49].

Ze względów bezpieczeństwa przyjmuje się jednak, że statyny można stosować u kobiet w wieku rozrodczym tylko wtedy, gdy istnieje niewielkie ryzyko zajścia w ciążę, a kobietę poinformowano o potencjalnych działaniach niepożądanych związanych z terapią. Nie ustalono ostatecznie bezpieczeństwa stosowania statyn u kobiet w ciąży — podawanie im tych leków jest przeciwwskazane.

Nie ustalono ostatecznie bezpieczeństwa stosowania statyn w grupach kobiet karmiących, co więcej — w przypadku kilku statyn nie wiadomo, czy są wydalane z ludzkim mlekiem. Badania wskazują na obecność **atorwastatyny** w mleku. Osoczowe stężenia atorwastatyny w grupie szczurów karmionych przez matki poddane działaniu tego leku sięgały 50% jego stężenia w mleku. W modelach eksperymentalnych stwierdzano również obecność **fluwastatyny** w mleku w stężeniu 2-krotnie przekraczającym stężenia w osoczu. Ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia wielu działań niepożądanych stosowanie statyn przez matki karmiące jest przeciwwskazane.

Zmiany dermatologiczne

Trwają badania nad potencjalnym wpływem statyn na ujawnienie się układowego tocznia rumieniowatego. Toczyń wywołany lekami ustępuje po kilku tygodniach od zaprzestania stosowania danego leku. Średnia wieku występowania tego rodzaju tocznia jest 2-krotnie wyższa niż w toczniu idiopatycznym. Wyższy jest również odsetek chorych mężczyzn [50].

Francuscy badacze zwrócili jednak uwagę, że u 76-letniej kobiety fluwastatyna wywołała zapalenie skórno-mięśniowe w ciągu 2 miesięcy po włączeniu leczenia. Zapalenie wielomięśniowe również obserwowano w kilku przypadkach [51]. W literaturze są także doniesienia, że prawastatyna może powodować zmiany lichenoidalne [52].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE — CZY STATYNY RÓŻNIĄ SIĘ ISTOTNIE MIĘDZY SOBĄ?

Różnice farmakokinetyczne statyn przekładają się na różny profil działań niepożądanych i bezpieczeństwo długoterminowego stosowania.

Wycofanie z rynku farmaceutycznego **ceriwastatyny** w sierpniu 2001 roku dodatkowo uświadomiło konieczność porównywania statyn między sobą, zwłaszcza pod względem ich profilu bezpieczeństwa. Czy dostępne — po wycofaniu ceriwastatyny — inne leki z tej grupy różnią się w zakresie częstości działań niepożądanych?

W jedynym badaniu typu *head-to-head* obejmującym 5 statyn w różnych dawkach — wszystkie poza ceriwastatyną — badaniu *Comparative Study of HMG-CoA Reductase inhibitor, atorvastatin, Versus Equivalent dose strengths of Statins (CURVES)* dowiedziano porównywalnego profilu bezpieczeństwa badanych statyn [53]. Spośród 534 chorych leczonych przez 8 tygodni wystąpienie działań niepożądanych, mogących mieć związek z przyjmowaniem statyn, odnotowano u 52 osób (< 10%). Najczęściej były to: bóle mięśniowe (1,5%), bóle brzucha (1,3%), biegunka (1,1%), nudności (1%). Zaledwie 8 osób zrezygnowało z tych powodów z uczestnictwa w badaniu (odpowiednio: 2 osoby z grupy przyjmującej atorwastatynę, 4 z grupy leczonej simwastatyną, po jednej osobie z grup otrzymujących prawastatynę i lowastatynę).

Wnioski o porównywalnym profilu działań niepożądanych statyn potwierdzono również w innych badaniach. Przykładowo, w obejmującym 2856 chorych badaniu **TARGET TANGIBLE** („praktycznie istotny cel”) oceniano bezpieczeństwo i skuteczność atorwastatyny w porównaniu z simwastatyną, stosowanych w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL poniżej 100 mg/dl [54]. Po 14 tygodniach terapii jedną z dwóch statyn w dawkach 10–40 mg/dobę częstość zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupach chorych leczonych simwastatyną (35,7%) i atorwastatyną (36,3%). Obydwa leki były dobrze tolerowane; z powodu działań niepożądanych z badania wycofano poniżej 5% osób z obu grup. Łącznie poważne działania niepożądane wystąpiły u 2% przyjmujących atorwastatynę i u 3% leczonych simwastatyną.

W trwającym rok badaniu, porównującym profil bezpieczeństwa atorwastatyny w dawce 10 mg i lowastatyny w dawce 20 mg stosowanych w grupie 789 pacjentów, nie wykazano statystycznej różnicy częstości działań niepożądanych w obu grupach [55]. Podobne wnioski wypływały również z badania Bertoliniego i wsp. [56], którzy porównywali profil bezpieczeństwa atorwastatyny w dawce 10–20 mg/dobę w stosunku do prawastatyny w dawce 20–40 mg/dobę podawanych grupie 305 chorych. Częstość zgłaszanych działań niepożądanych w trakcie terapii atorwastatyną lub prawastatyną nie była statystycznie różna i wynosiła odpowiednio: zatwardzenia — 0% i 3%, biegunki — mniej niż 1% i 0%, objawy dyspeptyczne — 2% i 3%, wzdęcia — 1% i 1%, bóle brzucha — 4% i 3%, bóle głowy — poniżej 1% i 1%, bezsenność — 3% i 3%, nudności — 1% i 1%, bóle mięśniowe — mniej niż 1% i 0% oraz wysypki skórne — 0% i 1%.

W obliczu kontrolowanych badań klinicznych należy więc domniemywać, że ryzyko działań niepożądanych przy stosowaniu poszczególnych, dostępnych w praktyce klinicznej, statyn jest podobne. Warto jednak pamiętać, zwłaszcza w kontekście ujawnienia się większej częstości rhabdomyolizy w trakcie terapii **ceriwastatyną**, że bardziej optymalny profil bezpieczeństwa może zapewnić przepisywanie statyn lepiej przebadanych i dłużej stosowanych w praktyce klinicznej (**statyny naturalne: simwastatyna, prawastatyna, lowastatyna**). Obecnie, w perspektywie 2007 roku, reguła ta, traktowana w kategorii statyn najlepiej przebadanych w prospektywnych, randomizowanych badaniach klinicznych, dotyczy **atorwastatyny i simwastatyny**.

PRZEGLĄD OPISYWANYCH DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH PRZY STOSOWANIU STATYN

Lowastatyna

W przypadku lowastatyny — najdłużej na świecie stosowanej statyny — istnieje szeroka baza opisywanych kazuistycznie działań niepożądanych, które mogą się wiązać z przyjmowaniem tego leku. Przykładowo, w Stanach Zjednoczonych baza ta jest prowadzona od momentu zarejestrowania lowastatyny, czyli od 1987 roku.

W jednym z szerszych badań poświęconych profilowi bezpieczeństwa lowastatyny doniesiono o 21 przypadkach (3%) działań niepożądanych leku, które w grupie 745 osób zmusiły pacjentów do jej odstawienia w trakcie średnio 5-letniej terapii [57]. Były to: bezobjawowe podwyższenie wartości aminotransferaz wątrobowych (10 chorych), działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (3 chorych), wysypka alergiczna (2 chorych), miopatia (2 przypadki), bóle mięśniowe (1 osoba), bóle stawowe (1 osoba), bezsenność (1 osoba), istotny przyrost masy ciała (1 osoba). Dodatkowo u 12 osób zaobserwowano bezobjawowy wzrost aktywności aminotransferaz, który po przejściowym zaprzestaniu przyjmowania lowastatyny lub zmniejszeniu jej dawki umożliwił pacjentom dalsze przyjmowanie leku.

W badaniu *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFACPS/TexCAPS)* w grupie 6605 osób potwierdzono bardzo dobrą tolerancję leku. W obu grupach — zarówno leczonej aktywnie, jak i przyjmującej placebo — odnotowano podobną liczbę działań niepożądanych. Z ich powodu z uczestnictwa w programie zrezygnowało 449 pacjentów z grupy aktywnie leczonej

(13,6%) oraz 445 osób (13,8%) z grupy otrzymującej placebo [58].

Jeśli chodzi o doniesienia kazuistyczne, opisywano przypadek anemii hemolitycznej po zastosowaniu lowastatyny u osoby, która dotąd dobrze tolerowała przyjmowanie simwastatyny [59].

W wynikach badania z 1988 roku donoszono o 13 przypadkach zmętnienia soczewki w grupie 101 chorych przyjmujących przez 18 tygodni lowastatynę [60]. Nie obserwowano jednak pogorszenia stanu wzroku u 11 z 13 pacjentów z tym domniemanym działaniem niepożądanym w trakcie dalszej 26-miesięcznej terapii lowastatyną. Opisane działanie niepożądane wywołało jednak spore zamieszanie z uwagi na podobieństwo działań niepożądanych ze strony narządu wzroku, obserwowanych wcześniej w badaniach na zwierzętach. W przeprowadzonych w 1990 roku w znacznie większej grupie — 8245 chorych — kontrolowanym badaniu tolerancji lowastatyny w trakcie 48-tygodniowej terapii nie wykazano znamiennych różnic w zakresie czynności narządu wzroku i morfologii soczewki między grupą leczoną lowastatyną a grupą przyjmującą placebo [61].

Donoszono o przypadku polineuropatii obwodowej u 47-letniej kobiety po 2 latach terapii lowastatyną. Objawy ustąpiły kilka tygodni po odstawieniu leku i powróciły 2 tygodnie po wdrożeniu terapii inną statyną — prawastatyną. Kilka tygodni po odstawieniu prawastatyny dolegliwości ponownie ustąpiły [62].

Przyjmowanie lowastatyny powiązano również z jednym przypadkiem zmniejszenia liczby plemników w ejakulacie [63]. Opisywano również — podobnie jak w przypadku simwastatyny — zaburzenia snu u chorych przyjmujących lowastatynę.

Stwierdzano także przypadki miopatii, w tym także miopatii z rhabdomyolizą, w przypadku przyjmowania lowastatyny z lekami wchodzącymi w interakcje z izoenzymem CYP3A4 cytochromu P450.

Simwastatyna

Simwastatyna jest jedną z najlepiej przebadanych — pod kątem bezpieczeństwa lekowego — statyn. Najczęstsze działania niepożądane simwastatyny, podobnie jak innych leków z tej grupy, dotyczą dolegliwości w obrębie przewodu pokarmowego.

Inne działania niepożądane leku obejmują: bóle głowy, wysypki skórne, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, bezsenność, odwracalne zaburzenia czynności wątroby.

Opisywano również przypadki zapalenia trzustki i wątroby czy uczulenia na simwastatynę przebiegające nawet pod postacią obrzęku naczyniowo-ruchowego. Przykładem jest 54-letnia kobieta hospitalizowana w szpitalu Uniwersytetu w Oklahomie z powodu idiopatycznego ostrego zapalenia trzustki, które pojawiło się w ciągu 4 miesięcy od rozpoczęcia terapii simwastatyną. Pacjentka przy wypisie otrzymała simwastatynę, ale przerwała jej stosowanie ze względu na bóle kończyn górnych. Inne przyczyny ostrego zapalenia trzustki wykluczono [64].

Simwastatyna odznacza się bardzo dobrym profilem tolerancji. W badaniu 4S u 4444 włączonych do niego chorych odnotowywano identyczną 6-procentową częstość działań niepożądanych zmuszających do zakończenia udziału w programie badawczym, zarówno w grupie aktywnie leczonej, jak i w grupie przyjmującej placebo. Przypadki rhabdomyolizy, wzrostu stężenia kinazy kreatynowej (CPK, *creatine phosphokinase*) 10-krotnie powyżej górnej normy wartości prawidłowych oraz wzrostu stężenia aminotransferaz 3-krotnie powyżej górnej normy wartości prawidłowych również nie różniły się istotnie statystycznie między grupą leczoną simwastatyną a grupą otrzymującą placebo.

W 1992 roku podsumowano brytyjskie dane na temat bezpieczeństwa simwastatyny w trakcie pierwszych 3 lat jej stosowania w tym kraju (1989–1992). W tym okresie wypisano około 257 000 recept na ten lek, a Komitet Działań Niepożądanych Leków (UK CSM, *the United Kingdom Committee on Safety of Medicines*) otrzymał łącznie 738 zgłoszeń o prawdopodobnych działaniach niepożądanych tego leku [65]. Wśród nich 20% zgłaszanych działań niepożądanych dotyczyło zaburzeń z układu pokarmowego, 15% — odczynów skórnych, mięśniowo-szkieletowych i neurologicznych, 10% — zaburzeń w obrębie OUN, 7% — zaburzeń czynności wątroby i 4% — zaburzeń wzroku. Według danych UK CSM zidentyfikowano i potwierdzono 48 przypadków bólów mięśniowych związanych z przyjmowaniem simwastatyny, 36 przypadków istotnego zaburzenia czynności wątroby, w tym 5 przypadków zapalenia wątroby i 2 przypadki cholestatycznego uszkodzenia wątroby. W zakresie działań niepożądanych dotyczących układu mięśni szkieletowych obserwowano również przypadki miopatii (10 zgłoszeń) oraz bezobjawowe wzrosty stężenia CPK (7 zgłoszeń).

Ze stosowaniem simwastatyny kazuistycznie powiązano przypadki odczynów hematologicznych [66].

W Australii raportowano o 15 przypadkach wyłysienia lub przerzedzenia włosów, co mogło mieć związek przy-

czynowy z przyjmowaniem simwastatyny, obserwowanych między 3. dniem a 15. miesiącem od rozpoczęcia terapii [67].

W 1990 roku doniesiono o 10 przypadkach proteinurii występującej u chorych leczonych simwastatyną w dawce 40 mg/dobę, jednak tylko w 2 przypadkach z opisanych 10 proteinura zanikała po odstawieniu simwastatyny i pojawiała się ponownie w trakcie powtórnej próby zastosowania leku [68].

Opisano kilka przypadków rozwoju depresji u chorych leczonych simwastatyną lub prawastatyną [69]. Objawy występowały w ciągu kilku tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia terapii. W randomizowanym, kontrolowanym z użyciem placebo badaniu, zakończonym w 1996 roku, w którym uczestniczyło łącznie 600 osób, nie potwierdzono jednak wpływu simwastatyny na nastrój [70].

W Australii opisano 22 przypadki polineuropatii obwodowej mogącej mieć związek z przyjmowaniem simwastatyny. Objawy dotyczyły najczęściej: twarzy, potylicy, języka, kończyn i miały charakter zaburzeń odczuwania intensywności bodźców [71]. Działanie to występowało bezpośrednio po rozpoczęciu terapii simwastatyną lub też mogło się pojawiać później — nawet do roku po rozpoczęciu leczenia. Objawy ustępowały w krótkim czasie po zaprzestaniu przyjmowania leku. W 5 przypadkach odnotowano powrót objawów w czasie ponownej próby włączenia terapii.

Obserwowano 5 przypadków wystąpienia impotencji w trakcie stosowania simwastatyny. W 4 z tych 5 przypadków objawy ustąpiły, gdy simwastatynę zamieniono na fluwastatynę [72].

Przypadki miopatii związanej z przyjmowaniem simwastatyny z reguły wiązały się z równoczesnym stosowaniem innych leków metabolizowanych w układzie cytochromu P450 CYP3A4.

Wśród pacjentów przyjmujących simwastatynę — podobnie jak w grupie chorych otrzymujących lowastatynę — opisywano przypadki zaburzeń snu [73]. Sugerowano brak podobnych działań niepożądanych w przypadku hydrofilnej, nieprzechodzącej do OUN, prawastatyny, nie potwierdzono jednak bezspornie takiej zależności [74].

Prawastatyna

W badaniu *West Of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS), obejmującym 6595 chorych, liczba osób, które przerwały udział w programie z uwagi na wystąpienie działań niepożądanych, nie różniła się statystycznie między

grupą leczoną prawastatyną a przyjmującą placebo w okresie 5-letniej obserwacji.

W badaniu CARE u 4159 chorych obserwowano nawet wyższą częstość działań niepożądanych w grupie otrzymującej placebo niż w grupie leczonej prawastatyną. Z powodu domniemyanych działań niepożądanych terapię przerwały 74 osoby z grupy przyjmującej placebo (3,6% badanych) oraz 45 osób z grupy leczonej aktywnie (2,2% badanych).

Uważa się, że prawastatyna może również — podobnie jak inne statyny — wywoływać przypadki miopatii. Jednak z uwagi na jej hydrofilny charakter oraz nieistotny metabolizm w układzie cytochromu P450 CYP 3A4 ryzyko to, teoretycznie, wydaje się być zmniejszone. Potwierdzeniem tej tezy są na przykład obserwacje, w których w grupie 100 pacjentów po transplantacji (24 nerki, 76 serc) leczonych cyklosporyną i prawastatyną w dawce 10–40 mg/dobę nie obserwowano przypadków miopatii ani istotnego wzrostu stężenia CPK. Niektórych z tych pacjentów dodatkowo leczono immunosupresyjnie. Miopatii nie obserwowano także w badaniu z zastosowaniem prawastatyny (40 mg/d.) i gemfibrozilu (1200 mg/d.), choć w przypadku 4 na 75 pacjentów stwierdzono podwyższenie stężenia CPK, w porównaniu z 1 takim przypadkiem na 73 pacjentów otrzymujących placebo.

Kazuistycznie, w przypadku prawastatyny — podobnie jak simwastatyny — donoszono o możliwym związku zachowań depresyjnych z zastosowaniem leku [75]. Analiza części materiału badania *Long-term intervention with pravastatin in ischemic disease* (LIPID) (673 pacjentów spośród 9014 leczonych prawastatyną lub otrzymujących placebo, a następnie przebadanych i obserwowanych pod kątem depresji co najmniej 2 lata po zakończeniu badania) nie wykazała wpływu tego leku na częstość depresji [76].

Podobnie jak w przypadku lowastatyny opisywano przypadki zapalenia trzustki w trakcie przyjmowania prawastatyny, które mogły się wiązać z przyjmowaniem leku.

Opisano również specyficzny rodzaj zapalnej miopatii przypominającej obrazem zapalenie skórno-mięśniowe u kobiety leczonej przez 5 miesięcy prawastatyną [77].

Fluwastatyna

Fluwastatyna jest lekiem dobrze tolerowanym. Objawy niepożądane były zazwyczaj łagodne i miały przejściowy charakter. W grupie 2969 pacjentów objętych kontrolowanymi badaniami klinicznymi około 1% (32 osoby)

przerwało terapię z powodu ich wystąpienia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były objawy dyspeptyczne, zaparcia, wzdęcia i bóle w nadbrzuszu.

Najczęstsze opisywane działania niepożądane fluwastatyny dotyczyły: bólów głowy, objawów dyspeptycznych, biegunki, bólów brzucha, nudności i bezsenności.

Podwyższona aktywność transaminaz (ponad 3-krotnie powyżej górnej granicy normy) oraz bezobjawowe podwyższenie CPK (ponad 10-krotnie powyżej górnej granicy normy) opisywano w dużych grupach chorych leczonych fluwastatyną, odpowiednio w 1,3% i 0,3% przypadków. Przypadki miopatii opisywano niezwykle rzadko w przypadku stosowania tej statyny [78].

Atorwastatyna

Atorwastatyna jest lekiem dobrze tolerowanym. Objawy niepożądane były zazwyczaj łagodne i miały charakter przejściowy. W grupie 2502 pacjentów objętych kontrolowanymi badaniami klinicznymi poniżej 2% przerwało terapię z powodu ich wystąpienia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zaparcia, wzdęcia, objawy dyspeptyczne i bóle w nadbrzuszu. W powyższej grupie chorych, przyjmujących atorwastatynę w dawkach 10–80 mg/dobę, częstość istotnego klinicznie podwyższenia aktywności transaminaz wątrobowych oceniono na 0,7% przypadków. Żaden z pacjentów nie doświadczył miopatii. Co więcej, leczenie atorwastatyną nie wywoływało żadnych działań niepożądanych nawet w małej 20-osobowej grupie chorych, w której obniżono stężenie cholesterolu frakcji LDL do wartości tak niskich jak 50 mg/dl [79].

W badaniu *Atorvastatin Versus Revascularisation Treatments* (AVERT) również obserwowano dobrą tolerancję atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę, powodującej obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL średnio do około 77 mg/dl. W grupie leczonej atorwastatyną istotne podwyższenie aktywności transaminaz obserwowano u 4 z 164 pacjentów (2,4%); w okresie obserwacji u nikogo z badanej grupy nie doszło do podwyższenia wartości CPK 10-krotnie powyżej górnej granicy normy.

W metaanalizie 49 badań z udziałem 14 236 pacjentów trwale podwyższone stężenia transaminaz wątrobowych 3-krotnie powyżej normy obserwowano u 0,1%, 0,6% i 0,2% pacjentów przyjmujących atorwastatynę w dawce 10 mg, 80 mg i w grupie stosującej placebo. Częstość działań niepożądanych była porównywalna w grupie pacjentów otrzymujących placebo i atorwastatynę w małej i du-

żej dawce. Lek ten wykazuje dobry profil bezpieczeństwa, nawet gdy podaje się go w dużej dawce [80].

Opisano 1 przypadek trombocytopenii mogący mieć związek z przyjmowaniem atorwastatyny [81]. Trombocytopenia nie występowała, jeśli pacjent przyjmował wcześniej simwastatynę.

W przypadku atorwastatyny opisano również — niewystępujący dotąd po stosowaniu innych statyn — przypadek ciężkich powikłań skórnych, z martwicą naskórka [82].

Opisywano kazusityczny przypadek pacjenta, u którego długotrwałe podawanie atorwastatyny prawdopodobnie wiązało się z rozwojem choroby śródmiąższowej płuc [83]. Natomiast 41-letnią kobietę po 3 miesiącach terapii atorwastatyną w dawce 20 mg/dobę przyjęto do szpitala z powodu ostrej choroby wrzodowej żołądka bez cech infekcji *Helicobacter pylori* [84].

Ze względu na doniesienia na temat ewentualnego negatywnego wpływu atorwastatyny na kontrolę glikemii, badacze japońscy porównywali działanie atorwastatyny (76 pacjentów) i prawastatyny (78 pacjentów) na gospodarkę węglowodanową w okresie 3 miesięcy obserwacji. U 62 osób z grupy otrzymującej atorwastatynę i u 68 chorych z grupy otrzymującej prawastatynę nie zaistniała potrzeba zmiany dawki leków przeciwcukrzycowych. W ciągu 3 miesięcy glikemia wzrosła z 147 ± 50 mg/dl do 177 ± 70 mg/dl w grupie leczonej atorwastatyną, a z 140 ± 38 mg/dl do 141 ± 32 mg/dl w grupie leczonej prawastatyną. W tym samym okresie stężenie hemoglobiny glikowanej podwyższyło się z $6,8 \pm 0,9\%$ do $7,2 \pm 1,1\%$ w grupie przyjmującej atorwastatynę oraz nie zmieniło się ($6,9 \pm 0,9\%$ do $6,9 \pm 1,0\%$) w grupie otrzymującej prawastatynę. Wyniki tego badania dowodzą pogorszenia kontroli glikemii u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych atorwastatyną [85]. Wymagają jednak poszerzenia badanej grupy oraz przetestowania tej zależności wśród osób innych ras niż żółta.

Rosuwastatyna

Rosuwastatyna pojawiła się stosunkowo niedawno na rynkach farmaceutycznych, dlatego doniesienia o jej działaniach niepożądanych pozostają nieliczne. W związku z jej najsilniejszym działaniem hipolipemizującym zwraca się uwagę na potencjalnie większe ryzyko rhabdomyolizy.

Do FDA napłynęła zresztą oficjalna petycja w sprawie wycofania z rynku rosuwastatyny. Agencja ta nałożyła obowiązek na firmę farmaceutyczną, produkującą rosuwastatynę, aby przedstawiła dowody bezpieczeństwa sto-

sowania dużych dawek tego leku. Rosuwastatyna w dawce 80 mg/dobę nie uzyskała zezwolenia FDA na dopuszczenie na rynek amerykański, ze względu na zwiększone ryzyko nefrotoksyczności i działania niepożądane ze strony mięśni [86].

Rosuwastatyna w dawce 80 mg prowadziła do białkomoczu u 12–15% pacjentów zdecydowanie częściej niż pozostałe dawki tego leku. Krwiomocz wystąpił u 12% przyjmujących rosuwastatynę w dawce 80 mg/dobę. U 6,1% pacjentów stwierdzono jednocześnie białkomocz i krwiomocz [87]. W 3,8-letniej obserwacji z udziałem 1929 chorych na cukrzycę i 8722 pacjentów bez cukrzycy, którzy stosowali rosuwastatynę, nie wykazano postępującego pogorszenia funkcji nerek [43].

Ceriwastatyna

W przypadku ceriwastatyny — statyny stosunkowo późno wprowadzonej na rynki farmaceutyczne; w Stanach Zjednoczonych zarejestrowanej w 1997 roku — jest stosunkowo najmniej danych o działaniach niepożądanych.

W populacji chorych uczestniczących w badaniach klinicznych nad tym lekiem stwierdzano, że w 2,8% przypadków działania niepożądane były przyczyną przerwania terapii (w porównaniu z 2,2% w grupie otrzymującej placebo). Działania te były zazwyczaj słabo nasilone i ustępowały po zaprzestaniu terapii.

Opisywano między innymi działania niepożądane dotyczące układu kostno-szkieletowego (ból mięśniowy i stawowy, kurcze mięśniowe, rabdomiolizę, miopatie), układu nerwowego (osłabienie, ból i zawroty głowy, zaburzenia smaku, zaburzenia funkcji okoruchowych, parestezje, neuropatie obwodowe, bezsenność, koszmary senne, depresję).

W trakcie terapii ceriwastatyną pojawiały się również: wzrost aktywności transaminaz, CPK, bilirubiny, ból brzucha, wzdęcia, wzmożona potliwość, zaparcia, nudności, niestrawność, zmiany skórne, zaburzenia widzenia. Występowały również reakcje nadwrażliwości na ceriwastatynę, między innymi anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy.

W niektórych badaniach donoszono, że działania niepożądane ceriwastatyny — w odróżnieniu od innych statyn — dotyczą najczęściej: bólów głowy, zapalenia gardła, błony śluzowej nosa i dźwięka [88].

Przypadki ciężkiej rabdomiolizy podczas stosowania ceriwastatyny — będące podstawą jej wycofania z rynków

farmaceutycznych w 2001 roku — dotyczyły albo stosowania tego leku w maksymalnej dawce, albo łączenia go z fibratem (gemfibrozilem) w terapii skojarzonej.

STOSOWANIE STATYN W WYBRANYCH GRUPACH CHORYCH — SYTUACJE WYMAGAJĄCE SZCZEGÓLNEJ OSTROŻNOŚCI

Chorzy z niewydolnością nerek

Choroby nerek pozostają bez wpływu na osoczowe stężenia atorwastatyny. Nie prowadzono szerszych badań nad farmakokinetyką atorwastatyny w grupie dializowanych chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Nie wydaje się jednak, aby dializa istotnie wpływała na klirens atorwastatyny. W grupie chorych z różnego stopnia niewydolnością nerek nie obserwowano również istotnych zmian farmakokinetyki prawastatyny i jej głównego metabolitu po podaniu pojedynczej 20-miligramowej dawki. Niewielkie zwiększenie pola pod krzywą stężeń (AUC, *area-under-the-curve*) i wydłużenie okresu półtrwania obserwowano w przypadku nieaktywnego metabolitu SQ 31945. Fluwastatyna jedynie w niewielkim stopniu (< 6%) jest wydalana przez nerki i dlatego wydaje się bezpieczną statyną w przypadku ich niewydolności. W grupie pacjentów z umiarkowaną (klirens kreatyniny: 31–60 ml/min/1,73 m²) i zaawansowaną (klirens kreatyniny: ≤ 30 ml/min/1,73 m²) niewydolnością nerek, którzy przyjmowali ceriwastatynę, stwierdzano wzrost wartości AUC o 60%, a stężenia maksymalne — do 23%. Okres półtrwania leku był istotnie dłuższy niż u osób bez upośledzenia funkcji nerek. W przypadku istotnej niewydolności nerek mogą również wystąpić podwyższone osoczowe stężenia lowastatyny i simwastatyny [23].

Chorzy z niewydolnością wątroby

Aktywna choroba wątroby lub nieznanego pochodzenia podwyższenie stężenia transaminaz jest przeciwwskazaniem do stosowania statyn. Zaleca się dużą ostrożność w przypadku ich podawania pacjentom z chorobami wątroby w wywiadzie bądź długotrwale nadużywających alkoholu. W uzasadnionych przypadkach u takich osób terapię należy rozpoczynać od małych dawek statyny. W grupie pacjentów z przewlekłą chorobą alkoholową i schorzeniami wątroby stwierdza się istotnie podwyższone wartości stężeń atorwastatyny.

Teoretyczna możliwość wystąpienia kumulacji leku w grupie chorych z niewydolnością wątroby dotyczy również stosowania fluwastatyny, a także prawdopodobnie innych statyn.

W przypadku **prawastatyny** istnienie dwóch dróg zrównoważonej eliminacji leku sugeruje możliwość kompensacyjnej eliminacji tego leku i jego metabolitów w przypadku niewydolności nerek lub wątroby. Ze względu na istnienie alternatywnych dróg wydalania prawastatyny wydaje się, że można ją stosować zarówno u pacjentów z chorobami nerek, jak i u osób z dysfunkcją wątroby.

Różnice płciowe a stosowanie statyn

W grupie kobiet stwierdza się wyższe (śr. o 10–20%) osoczowe stężenia **atorwastatyny** niż w grupie mężczyzn. Efekt hipolipemizujący jest jednak w obydwu grupach porównywalny. Podobny efekt stwierdzano również u leczonych **ceriwastatyną**, prawdopodobnie jednak znaczenie kliniczne tych obserwacji jest niewielkie.

Chorzy w podeszłym wieku

W grupie pacjentów powyżej 65. roku życia stwierdzano wyższe (śr. o 30–40%) osoczowe stężenia **atorwastatyny** niż w grupie młodszych chorych. Efekt hipolipemizujący leku był jednak porównywalny w obu grupach. Efektu takiego nie stwierdzano w przypadku **ceriwastatyny** — jej osoczowe stężenia w grupach mężczyzn powyżej 65. roku i poniżej 40. roku życia były porównywalne.

Dzieci

Doświadczenia kliniczne w zakresie stosowania statyn u dzieci są bardzo ograniczone. Przykładowo, opisywano ich podawanie w grupie kilkunastu dzieci z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią, leczonych przez 1 rok **atorwastatyną** w dawkach 80 mg/dobę. Nie obserwowano występowania jakichkolwiek klinicznych czy biochemicznych zaburzeń. Najmłodszy z pacjentów miał 9 lat.

Z uwagi na ograniczone dane na temat działania inhibitorów reduktazy HMG-CoA w populacji poniżej 20. roku życia, do początków XXI wieku nie zalecano stosowania tych leków u dzieci. Obecnie prawastatyna i atorwastatyna posiadają zezwolenie FDA na stosowanie u dzieci z rodzinną hipercholesterolemią. Nie powinno się ich jednak włączać u dzieci poniżej 9. roku życia (brak szerszych danych klinicznych).

PIŚMIENNICTWO

1. Filipiak K.J., Opolski G. (red.). Statyny — zarys farmakologii klinicznej. Wyd. Biblioteki Lekarza Praktyka, OIN, Warszawa 2001.
2. Banach M., Filipiak K.J., Opolski G. (red.). Statyny w chorobach układu krążenia. Warszawa 2007 (w przygotowaniu).

3. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data 2005. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97 (supl.): 6C–26C.
4. Silva M.A., Swanson A.C., Gandhi P.J., Tataronis G.R. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin. Ther.* 2006; 28 (1): 26–35.
5. Bradford R.H., Shear C.L., Chremos A.N. i wsp. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results I: efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 43–49.
6. Law M., Rudnicka A.R. Statin safety: evidence from the published literature. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97 (supl. 8A): 52C–60C.
7. Cohen D.E., Anania F.A., Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97 (supl. 8A): 77C–81C.
8. Illingworth D.R., Tobert J.A. A review of clinical trials comparing HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin. Ther.* 1994; 16: 366–385.
9. Taylor A.J., Grace K., Swiecki J. i wsp. Efficacy and safety of a formulary statin conversion program: prospective validation of the Department of Defense Pharmacoeconomic Centre Guidelines. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 1232.
10. Jacobson T.A. Statin safety: lessons from new drug applications for marketed statins. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97 (supl.): 44C–51C.
11. McKenney J.M., Davidson M.H., Jacobson T.A., Guyton J.R. Final Conclusions and Recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97 (supl.): 89C–94C.
12. de Denuis S., Spinler S.A., Miller K., Peterson A.M. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 584–591.
13. Russo M.W., Galanko J.A., Shrestha R., Fried M.W., Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl.* 2004; 10: 1018–1023.
14. de Castro M.L., Hermo J.A., Baz A. i wsp. Acute cholestatic hepatitis after atorvastatin reintroduction. *Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 29 (1): 21–24.
15. Wolters L.M., Van Buuren H.R. Rosuvastatin-associated hepatitis with autoimmune features. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 17: 589–590.
16. Graziadei I.W., Obermoser G.E., Sepp N.T., Erhart K.H., Vogel W. Drug-induced lupus-like syndrome associated with severe autoimmune hepatitis. *Lupus* 2003; 12: 409–412.
17. Heuer T., Gerards H., Pauw M., Gabbert H.E., Reis H.E. Toxic liver damage caused by HMG-CoA reductase inhibitor. *Med. Klin. (Munich)* 2000; 95: 642–644.
18. Charles E.C., Olson K.L., Sandhoff B.G., McClure D.L., Merenich J.A. Evaluation of cases of severe statin-related transaminitis within a large health maintenance organization. *Am. J. Med.* 2005; 118: 618–624.
19. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. i wsp. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–1718.
20. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. i wsp. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 152–160.
21. Mofrad P., Contos M.J., Haque M. i wsp. Sterling clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37: 1286–1292.
22. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology* 2005; 41: 690–695.
23. Maron D.J., Fazio S., Linton M.F. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101: 207–213.
24. Lipobay (cerivastatin) withdrawn from world market. Dostępne na: <http://www.docguide.com/drugs/registration.html>
25. Mol M.J.T.M., Stalenhoef A.F.H. Adrenocortical function in patients on simvastatin [list]. *Lancet* 1990; 335: 412.
26. Dobs A.S., Sarma P.S., Scheingart D. Long-term endocrine function in hypercholesterolemia patients treated with pravastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Metabolism* 1993; 42: 1146–1152.
27. Travia D., Flavia T., Near C. i wsp. Sustained therapy with statins does not impair steroidogenesis by adrenals and gonads. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 836–840.

28. Isaacsohn J.L., Bakker-Arkema R.G., Fayyad R. i wsp. Atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, does not affect glucocorticoid hormones in patients with hypercholesterolemia. *J. Cardiovasc. Pharm. Ther.* 1997; 2: 243–250.
29. Physicians' desk reference. Generics. Wyd. 4. Medical Economics Company, New Jersey 1998.
30. Brass L.M., Alberts M.J., Sparks L. An assessment of statin safety by neurologists. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97 (supl. 8A): 86C–88C.
31. Wagstaff L.R., Mitton M.W., Arvik B.M., Doraiswamy P.M. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 871–880.
32. Sparks D.L., Sabbagh M.N., Connor D.J. i wsp. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 753–757.
33. Davidson M.H., Clark J.A., Glass L.M., Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97 (supl.): 32C–43C.
34. Wysowski D.K., Gross T.P. Deaths due to accidents and violence in two recent trials of cholesterol-lowering drugs. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 2169–2172.
35. Lindberg G., Rastam L., Gullberg B., Eklund G.A. Low serum cholesterol concentration and short term mortality from injuries in men and women. *Br. Med. J.* 1992; 305: 277–279.
36. Santiago J.M., Dalen J.E. Cholesterol and violent behavior. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 1317–1321.
37. Newman A., Clutterbuck R.D., Powles R.L. i wsp. A comparison of the effect of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors simvastatin, lovastatin, and pravastatin on leukaemic and normal bone marrow progenitor. *Leuk. Lymphoma* 1997; 24: 533–537.
38. Macaulay R.J., Wang W., Dimitroulakos J. i wsp. Lovastatin-induced apoptosis of human medulloblastoma cell lines in vitro. *J. Neurooncol.* 1999; 42: 1–11.
39. Dimitroulakos J., Nohynek D., Backway K.L. i wsp. Increased sensitivity of acute myeloid leukemias to lovastatin-induced apoptosis: a potential therapeutic approach. *Blood* 1999; 93: 1308–1308.
40. Alonso D.F., Farina H.G., Skilton G. i wsp. Reduction of mouse mammary tumour formation and metastasis by lovastatin, an inhibitor of the mevalonate path of cholesterol synthesis. *Breast Cancer Res. Treat.* 1998; 50: 83–93.
41. Rizvi K., Hampson J.P., Harvey J.N. Do lipid-lowering drugs cause erectile dysfunction? A systematic review. *Fam. Pract.* 2002; 19 (1): 95–98.
42. Linnebur S.A., Hiatt W.H. Probable statin-induced testicular pain. *Ann. Pharmacother.* 2007; 41 (1): 138–142.
43. Vidt D.G., Cressman M.D., Harris S., Pears J.S., Hutchinson H.G. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology* 2004; 102: 52–60.
44. Tonelli M., Moyé L., Sacks F., Cole T., Curhan G.C., for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 1605–1613.
45. Athyros V.G., Mikhailidis D.P., Papageorgiou A.A. i wsp. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) study. *J. Clin. Pathol.* 2004; 57: 728–734.
46. Kasiske B.L., Wanner C., O'Neill W.C. An assessment of statin safety by nephrologists. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97 (supl. 8A): 82C–85C.
47. van Zyk-Smit R., Firth J.C., Duffield M., Marais A.D. Renal tubular toxicity of HMG-CoA reductase inhibitors. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 3176–3179.
48. Cheung B.M., Lauder I.J., Lau C.P., Kumana C.R. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 15: 640–651.
49. Manson J.M. Postmarketing surveillance of lovastatin and simvastatin exposure during pregnancy. *Reprod. Toxicol.* 1996; 10: 439–446.
50. Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Capsoni F., Lubrano E., Doria A. Drug-induced lupus erythematosus. *Autoimmunity.* 2005; 38 (7): 507–518.
51. Thual N., Penven K., Chevallier J.M., Dompormartin A., Leroy D. Fluvastatin-induced dermatomyositis. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2005; 132 (12 Pt 1): 996–999.
52. Pua V.S., Scolyer R.A., Barnetson R.S. Pravastatin-induced lichenoid drug eruption. *Australas J. Dermatol.* 2006; 47 (1): 57–59.
53. Jones P., Kafonek S., Laurora I. i wsp. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 582–587.
54. Maerz W., Wollschlaeger H., Klein G. i wsp. Safety of low-density lipoprotein cholesterol reduction with atorvastatin versus simvastatin in a coronary heart disease population (the TARGET TANGIBLE). *Am. J. Cardiol.* 1999; 84: 7–13.
55. Davidosn M., McKenney J., Stein E. i wsp. Comparison of one-year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolemia: atorvastatin study group I. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 1475–1481.
56. Bertolini S., Bon G.B., Campbell L.M. i wsp. Efficacy and safety of atorvastatin compared to pravastatin in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1997; 130: 191–197.
57. Lovastatin study groups. Lovastatin 5-year safety and efficacy study: lovastatin study groups I through IV. *Arch. Intern. Med.* 1993; 153: 1079–1087.
58. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. i wsp. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFACAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615–1622.
59. Robbins M.J. Lovastatin-induced hemolytic anemia: not a class-specific reaction. *Am. J. Med.* 1995; 99: 328–329.
60. Hunninghake D.B. Lovastatin: follow-up ophthalmologic data. *JAMA* 1988; 259: 354–355.
61. Laties A.M. The human lens after 48 weeks of treatment with lovastatin. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 683–684.
62. Jacobs M.B. HMG-CoA reductase inhibitor therapy and peripheral neuropathy. *Ann. Intern. Med.* 1994; 120: 970.
63. Hildebrand R.D., Hepperlen T.W. Lovastatin and hypospermia. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112: 549–550.
64. Johnson J.L., Loomis I.B. A case of simvastatin-associated pancreatitis and review of statin-associated pancreatitis. *Pharmacotherapy* 2006; 26 (3): 414–422.
65. Committee on Safety of Medicines. Simvastatin. *Dostępne na stronie: <http://www.mhra.gov.uk>*
66. McCarthy L.J. Thrombotic thrombocytopenic purpura and simvastatin. *Lancet* 1998; 352: 1284–1285.
67. Anonymous. Simvastatin and alopecia. *Aust. Adverse Drug React. Bull* 1993; 12: 7.
68. Deslypere J.P. Proteinuria as complication of simvastatin treatment. *Lancet* 1990; 336: 1453.
69. Duits N., Bos F.M. Depressive symptoms and cholesterol-lowering drugs. *Lancet* 1993; 341: 114.
70. Wardle J. Randomised placebo controlled trial of effect on mood of lowering cholesterol concentration. *Br. Med. J.* 1996; 313: 75–78.
71. Anonymous. Paraesthesia and neuropathy with hypolipidaemic agents. *Aust. Adverse Drug React. Bull* 1993; 12: 6.
72. Jackson G. Simvastatin and impotence. *Br. Med. J.* 1997; 315: 31.
73. Schaefer E.J. HMG-CoA reductase inhibitors for hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 1222.
74. Rossenson R.S., Goranson N.L. Lovastatin-associated sleep and mood disturbances. *Am. J. Med.* 1993; 95: 548–549.
75. Kaplan J.R., Muldoon M.F., Manuck S.B. i wsp. Assessing the observed relationship between low cholesterol and violence-related mortality: implications for suicide risk. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1997; 836: 57–80.
76. Weyers J., Colquhoun D., Stewart R. i wsp. Prevalence of depression is not increased by long-term pravastatin therapy in patients with coronary heart disease [streszczenie]. *JACC* 2001; 37: P1007.
77. Schalke B.B. Pravastatin-associated inflammatory myopathy. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 649–650.
78. Langtry H.D., Markham A. Fluvastatin — a review of its use in lipid disorders. *Drugs* 1999; 57: 583–606.
79. Black D.M., Bakker-Arkema R.G., Nawrocki J.W. An overview of the clinical safety profile of storvastatin (Lipitor), a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 577–584.
80. Newman C., Tsai J., Szarek M., Luo D., Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97 (1): 61–67.

81. Gonzales-Ponte M.L. Atorvastatin-induced severe thrombocytopenia. *Lancet* 1998; 352: 1284.
82. Pfeiffer C.M. Toxic epidermal necrolysis from atorvastatin. *JAMA* 1988; 279: 1613–1614.
83. Veyrac G., Cellierin L., Jolliet P. A case of interstitial lung disease with atorvastatin (Tahor) and a review of the literature about these effects observed under statins. *Therapie* 2006; 61 (1): 57–67.
84. El-Hajj I.I., Mourad F.H., Shabb N.S., Barada K.A. Atorvastatin-induced severe gastric ulceration: a case report. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11 (20): 3159–160.
85. Takano T., Yamakawa T., Takahashi M., Kimura M., Okamura A. Influences of statins on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Atheroscler. Thromb.* 2006; 13 (2): 95–100.
86. US Food and Drug Administration. FDA Rejection of Citizen Petition. Cited March 11, 2005. Docket No. 2004P-01131CP1. [US Food and Drug Administration Web site]. Dostępne na: http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/rosuvastatin/crestor_CP.pdf. Accessed August 30, 2005
87. US Food and Drug Administration. Crestor Advisory Committee Briefing Document. Cited June 11, 2003. [US Food and Drug Administration Web site]. Dostępne na: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3968B1_02_A-FDA_Clinical%20Review.pdf. Accessed August 30, 2005.
88. McClellan K.J., Wiseman L.R., McTavish D. Cerivastatin. *Drugs* 1998; 55: 415–420.