

VOJENSKÉ ZDRAVOTNICKÉ LISTY

ROČNÍK LXXVI

SRPEN 2007

ČÍSLO 4

RIZIKO TERAPIE STATINY

¹Miroslav BRNDIAR, ¹Lucie CHADIMOVÁ, ¹Ladislav JEBAVÝ, ¹Jan M. HORÁČEK, ²Martina PRIXOVÁ

¹Univerzita obrany, katedra válečného vnitřního lékařství Fakulty vojenského zdravotnictví, Hradec Králové

²II. interní klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK v Hradci Králové

Souhrn

V retrospektivní studii byl sledován výskyt nežádoucích účinků terapie statiny. V celém souboru ($n = 120$) se nežádoucí účinky objevily u 18 nemocných, tj. v 15 % případů. Většina z nich byla jen mírná a nevyžadovala přerušení terapie. Nebyl prokázán významný rozdíl ve výskytu nežádoucích účinků mezi simvastatinem ($n = 60$) a lovastatinem ($n = 60$). Dále byla sledována účinnost obou typů statinů na lipidové spektrum. Ani v tomto případě nebyl prokázán významný rozdíl v účinnosti mezi těmito typy statinů na celkový cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol a triacylglyceroly. Vzhledem k prakticky stejné účinnosti obou typů statinů je ekonomicky výhodné zahajovat terapii hyperlipoproteinémie lovastatinem.

Klíčová slova: Statiny; Hyperlipoproteinémie; Nežádoucí účinky.

Risk of the Statin Therapy

Summary

In the retrospective study an incidence of undesirable effects of the statin therapy was observed. In the whole group ($n = 120$) undesirable effects appeared in 18 ill people, i.e. in 15 % of the cases. Most of them were only slight and it was not necessary to interrupt the therapy. Significant difference in incidence of undesirable effects between simvastatin ($n = 60$) and lovastatin ($n = 60$) was not proved. Further the effectiveness of both types of statins on the lipid spectrum was observed. Not even in this case the significant difference in effectiveness among these types of statins on general cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and triacylglycerols was proved. Considering almost the same effectiveness of both types of statins it is economically advantageous to begin the therapy of the hyper-lipoproteinemia with lovastatin.

Key words: Statins; Hyperliproteinemia; Undesirable effects.

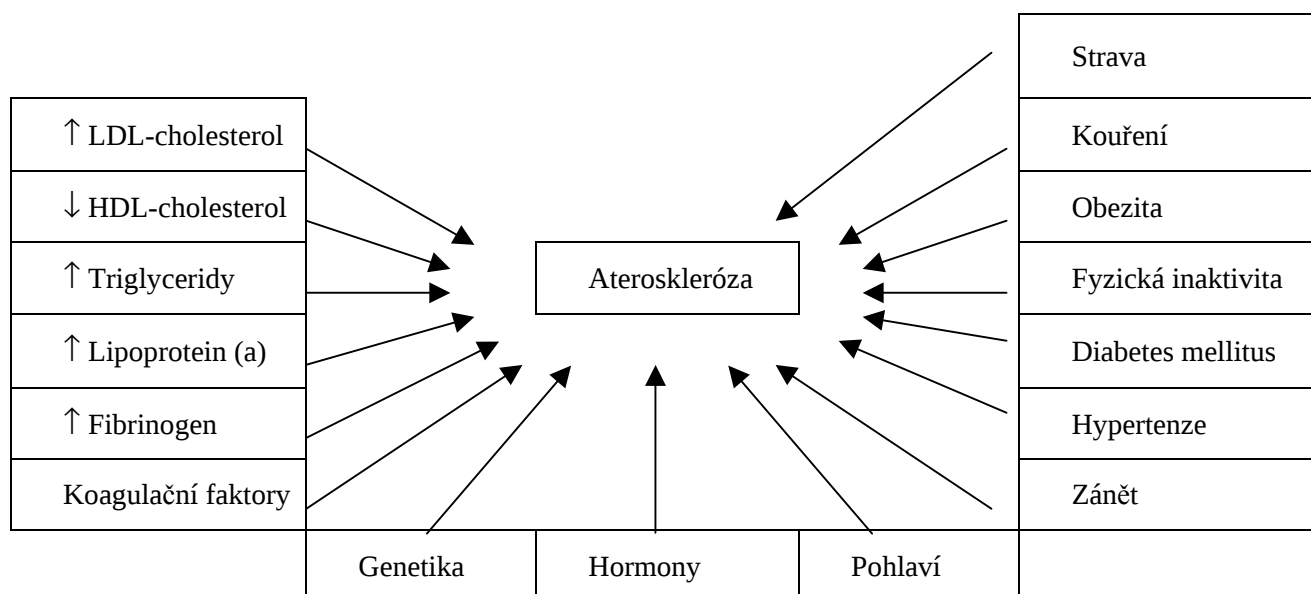
Úvod

Moderní civilizace a její životní styl vedou ve svém důsledku k závažným zdravotním komplikacím, velmi často i smrtícím, hlavně k ateroskleróze a nádorům. Cílem lidského snažení byla vždy dlouhověkost a aktivní život až do stáří, čemuž v současné době brání hlavně ateroskleróza se svými komplikacemi. Má na svědomí nejvíce úmrtí ve vyspělých průmyslových zemích. Jejimi nejčastějšími for-

mami jsou: ischemická nemoc srdeční, cévní mozková příhoda, ischemická nemoc tepen dolních končetin, některá cévní onemocnění ledvin apod. Vzhledem k rozšíření je nákladná diagnosticky i léčebně, proto každý poznatek o její etiopatogenezi, diagnostice i léčbě má zásadní dopad na lidskou populaci. Úzký vztah k ateroskleróze má celá řada tzv. rizikových faktorů (tab. 1). Některé z nich jsou známy již delší dobu, jiné se stále upřeshňují a některé ještě neznáme.

Tabulka 1

Rizikové faktory aterosklerózy



Jedním z nejdůležitějších rizikových faktorů aterosklerózy jsou hyperlipoproteinémie (HLP). Podle hladiny cholesterolu (CH), triacylglycerolů (TG) a jiných parametrů se dělí do 5 typů (podle Fredricsona), z nichž je nejčastější typ IIa (hypercholesterolémie) a typ IV (hypertriacylglycerolémie). Většina z nich je lehce laboratorně prokazatelná a dobře léčebně ovlivnitelná. Tyto skutečnosti vedly k velkému rozšíření farmakoterapie a tím i ke zvýšení pravděpodobnosti vzniku nežádoucích účinků (2, 4).

Cílem práce bylo v retrospektivní studii zjistit a porovnat výskyt nežádoucích účinků lovastatinu a simvastatinu a zároveň porovnat účinnost obou těchto druhů statinů I. generace.

Tabulka 2

Základní charakteristika souboru

- ◆ 120 nemocných s HLP Ø věk 60,13 (40–77)
- ◆ **lovastatin 20mg** – 60 nemocných Ø věk 60,33 (41–75)
30 mužů Ø věk 60,63 (43–75)
30 žen Ø věk 60,03 (41–73)
- ◆ **simvastatin 20mg** – 60 nemocných Ø věk 59,94 (40–77)
30 mužů Ø věk 59,83 (40–77)
30 žen Ø věk 60,06 (48–72)
- ◆ předtím neléčení hypolipidemikem

Tabulka 3

Spektrum diagnóz v souboru nemocných

- ◆ Hyperlipoproteinémie II. typu (41)
- ◆ Arteriální hypertenze (AH) + HLP (24)
- ◆ Ischemická nemoc srdeční (ICHS) + HLP (35)
- ◆ ICHS + AH + HLP (20)

Materiál a metodika

Do studie bylo zahrnuto celkem 120 nemocných s hyperlipoproteinémií typu IIa (hypercholesterolémie), rozdělených do 2 skupin. Šedesát nemocných (30 mužů a 30 žen) bylo léčeno lovastatinem a 60 nemocných (30 mužů a 30 žen) bylo léčeno simvastatinem. Oba preparáty byly podávány v dávce 20 mg po večeri po celou dobu sledování. Před zahájením této terapie nebyli nemocní léčeni jiným hypolipidemikem. Po celou dobu sledování nebyl statin kombinován s jiným preparátem snižujícím hladinu cholesterolu (tab. 2).

Jednačtyřicet nemocných mělo samotnou HLP, u 24 nemocných byla HLP kombinována s arteriální hypertenzí, 35 nemocných mělo HLP současně s ischemickou nemocí srdeční a 20 nemocných mělo trojkombinaci (HLP + hypertenze + ischemická nemoc srdeční). Kontrolní vyšetření bylo prováděno po 1. a 3. měsíci terapie (tab. 3).

Tabulka 4

Sledované nežádoucí účinky terapie statiny

- ◆ myogenní (svalové křeče, myalgie, CK, ALT, AST)
- ◆ gastrointestinální (dyspepsie, břišní křeče, zácpa, průjem, ALT, AST)
- ◆ neurologické (cefalea, závratě, poruchy visu, perif. neuropatie)
- ◆ alergické (exantém, pruritus)

V tabulce 4 jsou uvedeny sledované klinické a laboratorní vedlejší účinky terapie statiny. Z laboratorních hodnot byl sledován vzestup kreatinikiny (CK), alaninaminotransferázy (ALT) a asparátaminotransferázy (AST). Klinické vedlejší účinky byly rozděleny do 4 skupin podle převažujícího orgánového postižení.

Dále byla hodnocena účinnost terapie oběma typy statinů. Vyšetřen byl celkový cholesterol (CH), HDL-cholesterol (HDL-CH), LDL-cholesterol (LDL-CH) a hladina triacylglycerolů (TG). Výsledky byly hodnoceny párovým t-testem.

Výsledky

Nežádoucí účinky (NÚ) statinové terapie se objevily u 18 nemocných, tj. u 15 % celého souboru (tab. 5). U jedenácti nemocných vedly vedlejší účinky k přerušení terapie statiny. Při následné kontrole za 1 měsíc byli již tito pacienti bez klinických potíží a hodnota CK se normalizovala. U sedmi nemocných byly potíže jen přechodné a nevedly k přerušení terapie. Nebyl rozdíl ve výskytu NÚ mezi lovastatinem a simvastatinem.

Tabulka 5

Nežádoucí účinky terapie statiny

Nežádoucí účinky	Simvastatin	Lovastatin	Přerušení terapie
Vysoká CK	1x (8,3 µkat/l)	1x (7,8 µkat/l)	1,66 %
Myalgie bez zvýš. CK	2	1	2,5 %
Diplopie	1	1	1,66 %
Křeče v břiše	2	2	3,33 %
Zácpa, průjem	1	1	1,66 %
Mírné zvýš. ALT, AST	2	2	3,33 %
Přech. cefalea	0	1	0,83 %
CELKEM	9	9	
	18 (15 %)		

ky k přerušení terapie statiny. Při následné kontrole za 1 měsíc byli již tito pacienti bez klinických potíží a hodnota CK se normalizovala. U sedmi nemocných byly potíže jen přechodné a nevedly k přerušení terapie. Nebyl rozdíl ve výskytu NÚ mezi lovastatinem a simvastatinem.

Tabulka 6

Účinek statinů na lipidové spektrum

	Lovastatin			Simvastatin		
	před	1. měsíc	stat. význ.	před	1. měsíc	stat. význ.
CH	6,33	4,40	p < 0,001	6,42	5,10	p < 0,001
HDL	2,19	1,14	p < 0,001	0,84	1,24	p < 0,001
LDL	3,75	2,80	p < 0,01	4,91	3,35	p < 0,01
TG	0,97	1,0	p = 0	2,92	1,10	p < 0,001

Diskuse

Úmrtnost na nemoci kardiovaskulární soustavy je spolu s nádory hlavním faktorem ovlivňujícím délku života naší populace. Snížení koncentrace cholesterolu a ovlivnění dalších rizikových faktorů aterosklerózy vede k významnému poklesu kardiovaskulární nemocnosti a úmrtnosti (18).

Další studie potvrdily zejména přínos snížené koncentrace LDL-cholesterolu na výskyt onemocnění kardiovaskulární soustavy (8, 17).

Začátek masivního podávání hypolipidemik, zejména statinů, narostl počátkem 90. let 20. století, kdy byly předloženy výsledky skandinávské simvastatinové studie (13). V ní Pedersen a spol. prokázali až 30% pokles celkové úmrtnosti a nižší výskyt infarktu myokardu, a to při užívání 20 až 40 mg simvastatinu denně. Další studie potvrdily přínos terapie statiny také u jiných skupin nemocných, a dokonce i jako preventivní podávání této skupiny hypolipidemik (14, 12). Ve studii IDEAL bylo prokázáno, že intenzivnější léčba statiny (80 mg atorvastatinu denně) vedla k 11% snížení úmrtnosti na ischemickou chorobu srdeční oproti léčbě simvastatinem v dávce 20–40 mg denně (9).

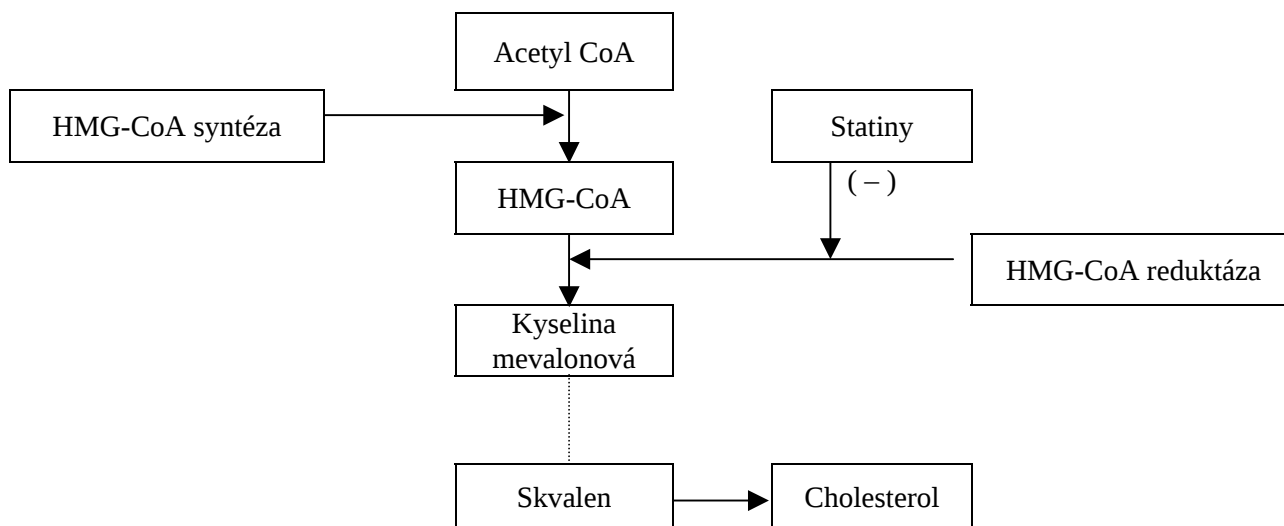
Mechanismus účinku statinů je znám od roku 1976, kdy Endo a spol. (5) prokázali kompetitivní inhibici enzymu 3-HMG-CoA reduktázy při synté-

ze cholesterolu, a to produktem plísně *Penicilium citricum* (tab. 7). Tím se snižuje nitrobuněčná syntéza cholesterolu, v buňce je cholesterolu nedostatek, což vede k nadměrné expresi LDL-receptorů

hlavně na buněčné membráně hepatocytů a dochází k zvýšenému vychytávání LDL-cholesterolu z plazmy.

Tabulka 7

Syntéza cholesterolu a mechanismu účinku statinů



(HMG-CoA – hydroxymetylglutaryl koenzym A)

Masivní rozšíření terapie statiny však v sobě skrývá nebezpečí vedlejších účinků, zejména při nedodržení racionální a bezpečné farmakoterapie. To se projevilo začátkem našeho století, kdy několik desítek nemocných léčených cerivastatinem, často kombinovaným s fibrátem, zemřelo pod obrazem rhabdomyolýzy. Tento statin, u nás distribuovaný pod firemním názvem Cholstat, byl následně stažen z trhu. Nicméně je tu nutné poznamenat, že při správném dávkování a častějších kontrolách nemocných, je i terapie tímto preparátem bezpečná (naše zkušenost se 150 nemocnými). Navíc byl tento statin jeden z nejúčinnějších v efektu na pokles CH i LDL-CH.

Bezpečností terapie statiny se zabývala jak metaanalýza CTT zahrnující 90 000 nemocných, tak i výše uvedená studie IDEAL (1, 9). Tyto studie neprokázaly během 5 let zvýšení rizika rozvoje maligních onemocnění ani úmrtí v jejich důsledku nebo z jiných nekarđiovaskulárních příčin (10). Nepotvrdila se ani obava z rizika toxického působení statinů na játra a svaly, s odpovídajícím přechodným vzestupem jaterních enzymů a kreatinkinázy zjištěné u 13 % pacientů léčených statiny a u 1–2 % nemocných s placebem (3, 7). Po snížení dávky statinu nebo jeho vysazení došlo k normalizaci labo-

ratorních hodnot. Nejednalo se tedy o nevratné poškození buněk, ale jen o změny metabolické. Nejčastější poškození svalů (rhabdomyolýza) je při správném dávkování statinů vzácné a v uvedené metaanalýze CTT se vyvinulo jen u 9 z cca 40 000 nemocných, tj. u 0,023 % (1). V tabulce 8 je znázorněna četnost výskytu rhabdomyolýzy na 1 milion receptů u jednotlivých typů statinů.

Tabulka 8

Četnost výskytu rhabdomyolýzy po statinech v USA v letech 1995–2000

Statin	Počet/miliony receptů
Cerivastatin	88,7
Simvastatin	3,6
Atorvastatin	1,4
Lovastatin	1,2
Pravastatin	1,2
Fluvastatin	0,6

Nejrizikovějším preparátem byl cerivastatin, výskyt vedlejších účinků ostatních statinů byl řádově nižší (16).

Mechanismus toxicity statinů není ještě zcela objasněn. Jejich mytoxicta je někdy dávána do souvislosti s lipofilitou statinů. Soudí se, že tyto statiny mohou lépe vstupovat do svalové buňky než hydrofilní. Je zde také souvislost se současným užíváním léků blokujících odbourávání statinů. Jejich

koncentrace se tím zvyšuje až 20krát a tím vzniká riziko myopatie. Statiny se biotransformují v játrech cestou izoenzymu cytochromu P 450 a některé léky (verapamil, felodipin, některá antibiotika a antimykotika) a také grapefruitový džus kompetitivně blokují jeden z jeho izoenzymů, a to 3A4 (11) (tab. 9).

Tabulka 9

Rozdělení statinů podle generace, lipofility a metabolismu CYP 450

Název	Generace	Lipofilní (+) Hydrofilní (–)	Metabolizován CYP 450	3A4
Simvastatin	I. produkt plísní	(+)	ano	+ + +
Lovastatin		(+)	ano	+ + +
Fluvastatin	II. semisyntetický racemát	(–)	ano	(+)
Atorvastatin	III. plně syntetický	(+)	ano	+ + +

V naší práci jsme srovnávali výskyt nežádoucích účinků dvou statinů I. generace, a to staršího lovastatinu a novějšího simvastatinu. U obou bylo celkem zaznamenáno 18 nežádoucích účinků, což je 15 % celého souboru, z toho 11krát byla terapie přerušena (6krát simvastatin, 5krát lovastatin). Ostatní nežádoucí účinky (zácpa, průjem, přechodná cefalea, mírné zvýšení jaterních enzymů) nevedly k přerušování terapie (tab. 5). U těchto dvou statinů 1. generace není výrazný rozdíl ve výskytu nežádoucích účinků. Rhabdomyolýza nebyla zaznamenána ani v jednom případě. Nicméně téměř trojnásobné zvýšení kreatinínázy po jednoměsíční terapii u dvou pacientů (1,66 % souboru) nutí k opatrnosti. Proto by měly být laboratorní kontroly po nasazení statinů častější, a to nejméně 1krát měsíčně. Jinak obecně platí, že statiny jsou léky dobře tolerované a mají minimum nežádoucích účinků. Účinným způsobem snižují hladinu cholesterolu, prodlužují život a léčebný přínos vysoko převyšuje riziko podávání (15).

Účinnost srovnávaných statinů I. generace (lovastatin a simvastatin) je v naší studii prakticky stejná, což je v souladu i s literárními údaji (6). Hladinu celkového cholesterolu snížili po jednoměsíčním podávání oba typy velmi významně ($p < 0,001$), i když starší lovastatin byl v této studii účinnější (pokles celkového CH o 30,49 %) než simvastatin (pokles CH o 20,56 %). Simvastatin však snížil LDL-cholesterol o 31,77 %, na rozdíl od lovasta-

tinu (25,33 %), nicméně oba statiny byly účinné na hladině významnosti $p < 0,01$. Podle klinických zkušeností snižuje 20 mg lovastatinu LDL-cholesterol asi o 27 %, kdežto 20 mg simvastatinu o 38 %. Hladinu triacylglycerolů snížil simvastatin významně ($p < 0,001$), kdežto u lovastatinu nebyla zaznamenána žádná významnost ($p = 0$), nicméně jejich hladina byla u obou sledovaných skupin v normě.

V této studii, která probíhala v letech 2003 až 2004 byla také hodnocena ekonomická stránka terapie statiny. Vzhledem k tomu, že lovastatin i simvastatin měly prakticky stejné vedlejší účinky a obdobný efekt v poklesu sledovaných lipidů, vyvstává otázka prvotního podávání cenově levnějšího preparátu. Cena denní dávky lovastatinu byla totiž nižší o 7,66 Kč než u simvastatinu, čímž vznikla u jednoho nemocného úspora 2795 Kč za rok terapie. V celé ČR je počet nemocných léčených statiny asi 250 000. Z přepočtu vyplývá, že kdybychom terapii hyperlipoproteinémie zahajovali u všech nemocných levnějším lovastatinem a na tomto preparátu by zůstala 1/3 nemocných, byla by roční úspora jen oproti simvastatinu cca 223 milionů Kč.

Závěry

1. Terapie statiny je při dodržování pravidelných kontrol relativně bezpečná.
2. Nezjistili jsme statisticky významný rozdíl me-

zi výskytem nežádoucích účinků lovastatinu a simvastatinu.

3. Účinek obou typů statinů na lipidové spektrum je téměř stejný (rozdíly jsou statisticky nevýznamné).
4. Cena denní dávky lovastatinu je nižší o 7,66 Kč než simvastatinu; úspora za rok činí asi 2795 Kč na jednoho nemocného.
5. Terapie HLP by tudíž z ekonomických důvodů měla být zahájena lovastatinem.
6. Počet nemocných v ČR léčených statiny je cca 250 000. Kdyby na lovastatinu zůstala 1/3 nemocných, byla by roční úspora oproti simvastatinu cca 223 milionů Kč.

Literatura

1. BAIGENT, C. – KEECH, A. – KEARNEY, PM., et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet*, 2005, vol. 366, p. 1267–1278.
2. BALLANTYNE, CM. – KORSINI, A. – DAVIDSON, MH., et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch. Intern. Med.*, 2003, vol. 10, p. 553–564.
3. CANNON, CP. – BRAUNWALD, E. – McCABE, CH., et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2004, vol. 250, p. 1495–1504.
4. DAUGIRD, AJ. – CROWELL, K. – SASSEN, J. Do statins cause myopathy? *J. Fam. Pract.*, 2003, vol. 12, p. 973–975.
5. ENDO, A. – KURODA, M. – TANZAWA, K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase by ML-236 A and ML-236 B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett.*, 1976, vol. 72, p. 323–326.
6. ILLINGWORTH, DR., et al. Comparative hypolipidemic effects of lovastatin and simvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 1992, vol. 96, p. 53–64.
7. LAROSA, JC. – GRUNDY, SM. – WATERS, DD., et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin patients with stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.*, 2005, vol. 352, p. 1425–1435.
8. Lipid research clinics program. *JAMA*, 1984, vol. 252, p. 2545–2548.
9. PEDERSEN, TR. – FAERGEMAN, O. – KASTELEIN, JJP., et al. High-dose atorvastatin versus usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005, vol. 294, p. 2437–2445.
10. POYNTER, JN. – GRUBER, SB. – HIGGINS, PDR., et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2005, vol. 352, p. 2184–2192.
11. ROSENSEN, RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am. J. Med.*, 2004, vol. 116, p. 408–416.
12. SEVER, PS. – DAHLOF, B. – POULTER, NR., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average of lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multiple randomized controlled trial. *Lancet*, 2003, vol. 361, p. 1149–1158.
13. Scandinavian simvastatin survival study group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet*, 1994, vol. 344, p. 1383–1389.
14. SHEPHERD, J. – COBBE, SM. – FORD, I., et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.*, 1995, vol. 333, p. 1301–1307.
15. SHEPHERD, J. – HUNNINGHAKE, DB. – BARTER, P. Guidelines for lowering lipids to reduce coronary artery disease risk: A comparison of rosuvastatin with atorvastatin, pravastatin and simvastatin for achieving lipid-lowering goals. *Am. J. Cardiol.*, 2003, vol. 91, p. 11C–19C.
16. STAFFA, JA. – GREEN, L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N. Engl. J. Med.*, 2002, vol. 346, p. 539–540.
17. STEINBERG, D. – GOTTO, AM. Jr. Preventing coronary artery disease by lowering cholesterol levels: fifty years from bench to bedside. *JAMA*, 1999, vol. 282, p. 2043–2050.
18. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT): a national study of primary prevention of coronary heart disease. *JAMA*, 1976, vol. 235, p. 825–827.

Korespondence: Doc. MUDr. Miroslav Brndiar, CSc.
Univerzita obrany
Fakulta vojenského zdravotnictví
Katedra válečného vnitřního lékařství
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: miroslav.brndiar@seznam.cz

Do redakce došlo 12. 3. 2007