REVIJSKI ČLANAK/REVIEW ARTICLE

Statini – neželjena dejstva i interakcije

APSTRAKT

„Statini se načelno dobro podnose, teška neželjena dejstva su retka, i znatno su manje važna od koristi zbog smanjenja mortaliteta i morbiditeta“ – je fraza koja se ponavlja kao opšte mesto u tekstovima o statinima, ili plašt koji pokriva veliki deo populacije bolesnika među kojima se nalaze značajne grupe: stari, mršavi, žene, osobe sa bolestima bubrega, jetre, tireoideje i alkoholičari – koji su bili izbegavani ili u malom broju uključivani u randomizirane kontrolisane studije, na osnovu kojih se formira profil neželjenih dejstava pojedinih statina. Međutim, ovi bolesnici se ne ostavljaju bez statina, te se može očekivati mnogo veća incidenca neželjenih dejstava od deklariranih. To je glavni naučni oslonac za tvrdnju da su neželjena dejstva statina nepotpuno procenjena. U medicinskoj praksi zasnovanoj na kliničkim studijama trajanja od 2 do 5 godina, i kod bolesnika sa visokim KV rizikom tj. u studijama sekundarne prevencije, najveća pažnja se posvećuje efikasnosti tj. smanjenju morbiditeta i mortaliteta, a u oblasti neželjenih dejstava simptomatskim tegobama usled oštećenja mišića: mijalgija, miozitis, miopatija, rabdomioliza (koje prate povišene vrednosti CK), i asimptomatskim povišenjima nivoa jetrih enzima transaminaza ALT i AST, koje su nagoveštaj hepatotoksičnosti. Ovi tipovi neželjenih dejstava su zajednički za statine kao grupu, zavise od doze – a doze se povećavaju zbog snižavanja ciljnih vrednosti LDL-H – i pouzdano su reverzibilne posle prekida terapije. Očekuje se da bolesnici uzimaju statine barem 20-30 godina, za koje vreme nema pouzdanih podataka ni o efektivnosti niti o neželjenim dejstvima. Upotreba statina u primarnoj prevenciji KV rizika u razvijenom svetu je već uzela neslućene razmere. Na nastalu euforiju slabo deluju izolovana upozorenja Preporuka ili sistematskih revija da propisivanju statina bolesnicima sa malim KV rizikom treba pristupati oprezno. Kod proučavanja neželjenih dejstava upotrebe statina u primarnoj prevenciji nailazi se na veliki nesklad između rezultata pojedinačnih studija i meta-analiza. Pojedine studije argumentovano ukazuju da statini mogu izazvati anksioznost, depresiju, samoubistva, slabljenje memorije, dijabetes i deluju kancerogeno, a neznatno smanjuju KV rizik – iako znatno snižavaju nivo LDL-H. Nasuprot tome, meta-analize tvrde da statini i u primarnoj prevenciji smanjuju mortalitet i KV rizik (mada u manjem procentu) bez povećanja incidence neželjenih dejstava. U našim krajevima upotreba statina još nije velika kao u nekim bogatim delovima sveta.

KLJUČNE RIJEČI

Statini, prevencija KV rizika, neželjena dejstva, miopatija, hepatotoksičnost, interakcije

(Scr Med 2011;42:84-91)

Tomislav Kažić

Beograd

Submitted: August 5, 2011

Accepted: August 15, 2011

U toku protekle decenije traje velika ekspanzija upotrebe statina, primarno kao lekova za bolesnike velikog KV rizika – u tzv. sekundarnoj prevenciji – posle preležanog infarkta miokarda, sa potvrđenom ishemijskom bolesti srca, i posle ishemijskog šloga ili sa bolestima perifernih arterija. U ovim populacijama, mnoge randomizirane kliničke studije i meta-analize su pokazale da statini smanjuju KV mortalitet i morbiditet srazmerno sniženju nivoa LDL-holesterola (LDL-H), tako da se može generalizovati stav da sniženje LDL-H za 1 mmol/l (40 mg%) smanjuje KV mortalitet i morbiditet za 22-25%.

U ovim studijama, neželjena dejstva jesu bila praćena, ali sa mnogo manje entuzijazma (s obzirom da su sponzori studija uglavnom firme proizvođači), ali se ipak saopštava da su ona raznovrsna (Tabela 1), da su dozno-zavisna, da je incidenca mala, a intenzitet uglavnom blag, te da je šteta po zdravlje neznatna u odnosu na korist od smanjenja KV rizika. Ipak, 5.2% bolesnika u kontrolisanim kliničkim studijama je prekinulo lečenje zbog neželjenih dejstava atorvastatina, a 4% u placebo grupama.

Tabela 1 Neželjena dejstva statina – prema dokumentaciji proizvođača (SPC)

Lokalizacija	Česta (1/100 - 1/10)	Nisu česta (1/1,000 - 1/100)	Retka (1/10,000 - 1/1,000)	Vrlo retka (< 1/10,000)
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis			
Krv i limfni sistem	Trombocitopenija			
Imuni sistem	Alergijske reakcije			Anafilaksa
Metabolizam i ishrana	Hiperglikemija	Hipoglikemija, dobijanje težine, anoreksija		
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica, košmarni snovi		Depresija
Neurološki poremećaji	Glavobolja	Vrtoglavica, parestezije, hipoestezije, disgeuzija	Periferna neuropatija	
Oko		Nejasan vid	Poremećaji vida	
Uho i labirint		Tinitus		Gubitak sluha
Respiratorni trakt i toraks	Bol u guši i grlu, epistaksa			
Gastrointestinalni trakt	Nauzeja, dispepsija, dijareja, opstipacija	Povraćanje, bolovi u abdomenu, podrigivanje, pankreatitis		
Hepatobilijarni sistem		Hepatitis	Holestaza	Hepatička insuficijencija
Koža i potkožno tkivo		Urtikarija, ospa, svrab, alopecija	Angioedem, dermatitis, eritema multiforme, Stevens-Johnson sindrom, toksična nekroliza epiderma	
Mišići, kosti i vezivno tkivo	Mijalgija, artralgiya, bol u eks-tremitetima, spazmi mišića, otok zglobova, bolovi u kičmi	Bol u vratu, zamor mišića	Miopatija, rabdomioliza, miozitis, tendinopatija do rupture	
Reproduktivni sistem i dojke				Ginekomastija
Opšte stanje		Slabost, bol u grudima, periferni edemi, zamor, povišena temperatura		
Laboratorijski nalazi	Poremećaj testova jetre: transaminaze 0.8%. CPK 0.4%	Leukociti u mokraći		

Tipovi i učestalost neželjenih dejstava su zajednički za sve statine, mada se na tom planu vodi velika i ne uvek poštena konkurentna bitka u kojoj se jedni hvalje većom jačinom i brzinom dostizanja ciljnih nivoa LDL-H, a rivali ih otpužuju za veću incidencu opasnih neželjenih dejstava. U tim okružajima prvi je stradao cerivastatin, koji je bio oko 100 puta jači od ostalih statina, a napušten je 2001., posle samo godinu dana primene zbog 52 smrtna slučaja

usled rabdomiolize posle interakcije sa gemfibrozilom. Sada, 2011. na udar je došao simvastatin, zapravo visoke doze simvastatina, takođe zbog veće incidence miopatije. Kako se grupa statina povećava uvođenjem rosuvastatina i pitavastatina, ona počinje gubiti monolitnost, ukazuje se potreba za diferencijaciju na slabe i jake, na dobre i još bolje, i ne treba se iznenaditi ako se pitavastatin uskoro promoviše kao statin koji ne izaziva miopatiju.

Najčešće jesu nespecifične gastrointestinalne tegobe i alergijske reakcije: nadutost stomaka, opstipacija, dijareja i ospe, hepatotoksičnost i miopatija, i o vim poslednjim se jedino opširno razmatra ne samo u preglednim člancima posle prve decenije, već i u najnovijim Preporukama iz 2011.¹

Na talasima marketinške euforije statini se proglašavaju čudotvornim lekovima “koji spasavaju hiljade života”, progresivno se povećava propisivanje statina toliko da oni postaju ne samo najviše korišćena grupa lekova za terapiju dislipidemija, već i najviše propisivana grupa lekova uopšte, i svakako grupa lekova koja najviše puni kase firmi proizvođača i najviše prazni fondove socijalnog osiguranja.

Nekontrolisana upotreba statina zahvatila je i inače racionalne Britance; nastaje stanje u kojem: 7 miliona ljudi uzima neki statin ili jedna od tri osobe starije od 40 godina, svake godine se za 30% povećava broj recepata za statine jer se stimuliše propisivanje statina svakom muškarcu starijem od 50 i ženi starijom od 60 godina bez obzira na KV rizik, a male doze simvastatina se mogu kupiti i bez recepta.²

U SAD je situacija još dramatičnija, jer oko 40 miliona Amerikanaca svakodnevno uzima statine, sa trendom stalnog porasta. Prema izveštaju Centra za kontrolu bolesti za 2010, u periodu 1988-2008. upotreba statina se povećala 10 puta, tako da sada jedna od četiri osobe uzima statine odnosno svaki drugi muškarac stariji od 45 godina, i jedna od tri žene u godinama od 65 do 74.³ Međutim, SAD su poseban slučaj, nepogodan za poređenje, jer su iz te države svi proizvođači statina, i dozvoljeno je slobodno reklamiranje lekova koji se propisuju na recept uključujući statine, tako da su svi mediji puni hvale za ove čudotvorne lekove, mada ima i osporavanja.

U Evropi se nalazi u prometu pet statina: lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin i rosuvastatin, a u SAD još i pitavastatin. Međutim, daleko najviše se koriste simvastatin i atorvastatin, i uz male varijacije čine oko 90% ukupne potrošnje. Procene o efikasnosti i podnošljivosti se uglavnom donose analizom rezultata kliničkih studija ova dva leka.

Upotreba statina u svetu nije uravnotežena, jer postoje velike regionalne razlike. U Norveškoj su statini najviše propisivani lekovi sa preko 100 DDD/1000 stanovnika/dan, a u Italiji 3-5 puta manje, zavisno od godine iz koje su podaci. Između njih su ostale države EU. Prema proceni Euro-Med-Stat grupe iz 2005.⁴, upotreba statina raste za oko 35% godišnje, delom zbog medicinskih, ali većim delom zbog nemedicinskih razloga koji uključuju i ekonomske, tj. nedostupnost zbog visokih cena. Pri tome se konstatuju dva nepovoljna trenda: nedovoljna je upotreba statina u sekundarnoj prevenciji – koja je dokazano korisna, a povećava se upotreba u primarnoj prevenciji – koja je dokazano štetna i nema dokaza da je korisna.

U Srbiji statini su 2009. bili tek na šestom mestu po prodaji; propisivalo se ukupno 26 DDD/1000 stanovnika/dan (13 simvastatin, 11 atorvastatin). U Republici Srpskoj statini se propisuju još ređe.

U primarnoj prevenciji, efektivnost statina se dokazuje vrlo teško ili nikako, jer vrlo veliki broj inače zdravih osoba sa malim KV rizikom treba da uzima statine da bi samo jedna od njih bila pošteđena nekog KV događaja (NNT = 250-500) (NNT = number needed to treat). Nasuprot tome, milioni ljudi se nepotrebno izlažu riziku od pojave nekog neželjenog dejstva. Zato se otvaraju ozbiljne sumnje u efektivnost statina i izražavaju strahovi od niza neželjenih dejstava o kojima se nije vodilo mnogo računa u studijama sekundarne prevencije KV rizika. Raspravlja se o tome da li statini prouzrokuju depresiju, slabljenje mentalnih funkcija, perifernu neuropatiju, dijabetes, kancer i povećanje mortaliteta. Ove teme zaslužuju veću pažnju posle saznanja da se statini koriste već oko 30 godina, a da su profili neželjenih dejstava formirani na osnovu studija koje su trajale 2-5 godina.

Uostalom, ako je u studijama sekundarne prevencije primarni cilj dokazivati efikasnost i smanjivati mortalitet i morbiditet po principu *Primum optime curare*, u primarnoj prevenciji treba da bude primarna bezbednost upotrebe lekova po starom terapijskom principu: *Primum non nocere*. Otuda sazreva svest da je upotreba statina dosad najveći eksperiment na ljudima koji impresionira smanjenjem KV rizika kod jedne grupe bolesnika i enormnim profitima, ali ostavlja bez odgovora mnoga pitanja.

Miopatija i rhabdomioliza

Miopatija se standardno definiše kao povišenje nivoa kreatin kinaze (CK) u serumu za deset puta u odnosu na gornje granice normale (GGN ili engl. upper limits of normal = ULN), uz neobjašnjivu slabost mišića ili bol. U novije vreme, uključujući Preporuke Evropskih udruženja za kardiologiju i aterosklerozu prihvataju kao podnošljivo povišenje za pet puta u odnosu GGN/ULN. Rhabdomioliza se definiše kao teški oblik miopatije koji prate neobjašnjiv bol ili slabost mišića uz povišenje nivoa CK u serumu za više od četrdeset puta u odnosu na GGN/ULN. Povišenje CK se prihvata kao primarni marker za oštećenje ćelija mišića koje je u toku i smrt ćelije, a oslobođeni mioglobin direktno oštećuje bubrege.¹

Uprkos nesporne i značajne KV efektivnosti, statini prouzrokuju miopatiju različitog intenziteta, od asimptomatskog povišenja serumske CK do bolova ili slabosti u mišićima sve do fatalne rhabdomiolize. Generalno, miopatija nastaje kod bolesnika sa kompleksnim zdravstvenim problemima i/ili koji uzimaju veći broj lekova – naročito ako ometaju transport ili katabolizam statina, kod starih osoba (starijih od 80 godina), kod disfunkcije jetre i bubrega, dijabetesa, nelečenog hipotireoidizma, nežne telesne građe i češće kod žena.

Mijalgija – bez povišenja CK – sreće se kod 5-19% bolesnika u kliničkoj praksi; njih treba upozoriti da se odmah jave lekaru, ali se terapija može nastaviti ako su tegobe blage i lako podnose. Jaki statini kao atorvastatin i rosuvastatin bi se mogli davati svaki drugi dan da se smanje tegobe.

Nedavno je došlo u žižu interesovanja nesrazmerno povećanje incidence miopatije izazvano visokim dozama simvastatina. Ostavljajući za ovu priliku po strani kliničku efektivnost, ovde se ističe da je u velikoj studiji SEARCH (12.064 bolesnika koji su preživeli akutni infarkt miokarda), miopatiju imalo 52 bolesnika koji su dobijali 80 mg simvastatina, a samo 1 koji je dobijao dozu od 20 mg. U skladu sa time, rabdomioliza je bila registrovana kod 22 bolesnika iz grupe 80 mg, a ni kod jednog iz grupe lečenih sa 20 mg simvastatina.⁵ Generalno, rabdomioliza može se završiti fatalno kod 1 od milion recepata.⁶

Analiza ostalih velikih studija u kojima su davane visoke doze statina, incidenca miopatije jeste bila vrlo mala za sve statine, ali je ipak bila tri puta češća kod bolesnika koji su dobijali 80 mg simvastatina nego kod upotrebe statina koji su čak i više snižavali LDL-H kao atorvastatin i rosuvastatin. U skladu sa time je nalaz da je prijava fatalne rabdomiolize bila češća kod bolesnika koji su dobijali 80 mg simvastatina nego kod onih koji su dobijali po 80 mg atorvastatina ili 20-40 mg rosuvastatina.

Uzroci ove pojave se ne traže u posebnostima strukture molekula simvastatina, već u činjenici da se on ekstenzivno metaboliše u sistemu enzima CYP3A4, zbog čega ulazi u interakcije sa lekovima koji se istovremeno primenjuju kao amiodaron, diltiazem i amlodipin – koje povećavaju rizik od miopatije. Zato se pretpostavlja da bi studiozna istovremena upotreba ostalih lekova sa nižim dozama simvastatina mogla smanjiti rizik od miopatije.

Bitno je da se zna da je rizik od simvastatinom izazvane miopatije i rabdomiolize najveći u prvoj godini terapije. Incidenca miopatije se smanjuje sa 5 na 1 1000 bolesnik-go-

dina, a rabdomiolize sa 2 na 0.4 bolesnik-godina posle 12 meseci terapije. Ovo smanjenje ukazuje da se u ranoj fazi terapije otkriva subpopulacija bolesnika sklonih razvoju miopatije i rabdomiolize, i da su to osobe sa varijacijama gena *SLCO1B1*, koji u hepatocitima kodira transporter za statine.⁷

Polazeći od činjenice da maksimalne doze simvastatina nose veći rizik od miopatije nego ostali lekovi, FDA nedavno predlaže sledeće nove modifikacije doziranja da bi se taj rizik smanjio: ⁶ dozu od 80 mg simvastatina mogu da nastave uzimati samo oni koji je već uzimaju duže vreme (npr. 12 meseci ili duže) bez znakova ili simptoma oštećenje mišića; bolesnicima koji uzimaju po 80 mg simvastatina dnevno bez neželjenih dejstava, ali treba da im se uključi u terapiju neki od lekova koji izazivaju interakcije i koji su kontraindikovani u kombinaciji sa simvastatinom (Tabela 2), treba zameniti simastatin nekim drugim statinom sa manjim potencijalom za interakcije; bolesnicima kod kojih se ciljani nivo LDL-H ne može postići sa 40 mg simvastatina treba dati neki od jačih statina sa manjim rizikom od miopatije, npr. atorvastatin ili rosuvastatin.

Hepatotoksičnost

Statini prouzrokuju česta, prolazna, asimptomatska i reverzibilna oštećenja hepatocita, koja se otkriju na promenjenim laboratorijskim nalazima funkcije jetre, kao povišeni nivoi transaminaza. U prvoj deceniji upotrebe statina u sekundarnoj prevenciji uz primenu doza od 10 do 40 mg statina, transaminaze su bile povišene kod 1-3% bolesnika, u odnosu na 1.1 % u placebo grupama.⁶ Mada je teška hepatotoksičnost retka pojava, ipak je bio registrovano 30 slučajeva ili 1 na milion bolesnik-godina. S obzirom da je realna incidenca mnogo veća od broja prijavljenih slučajeva, savetuje se kontrola transaminaza (ALT) neposredno pre uvođenja statina i kasnije prema kliničkoj potrebi. Međutim, ako se bolesnici leče maksimalnim dozama statina – npr. 80 mg atorvastatina i simvastatina ili 40 mg rosuvastatina – onda su potrebne kontrole svaka 3 meseca. Kad vrednosti dođu u granice normale,

Tabela 2 Interakcije simvastatina povezane sa povećanim rizikom za miopatiju i Preporuke FDA⁸

Lekovi koji izazivaju interakciju	Preporuke za propisivanje simvastatina
Azoli: Itrakonazol, Ketokonazol, Posakonazol	Kontraindikovani sa simvastatinom
Makrolidi: Eritromicin, Klaritromicin, Telitromicin	Kontraindikovani sa simvastatinom
Inhibitori HIV proteaze: Fosamprenavir, Lopinavir, Sakvinavir i drugi	Kontraindikovani sa simvastatinom
Ostali lekovi: Ciklosporin, Nefazodon, Gemfibrozil	Kontraindikovani sa simvastatinom
KV lekovi: Amiodaron, Diltiazem, Verapamil	Najviše 10 mg simvastatina dnevno
KV lekovi : Amlodipin, Ranolazin	Najviše 20 mg simvastatina dnevno
Sok od grejpfruta do 240 ml dnevno	Bez ograničenja u doziranju

određivanja ALT ne treba ponavljati, osim kada to zahteva klinička situacija.⁹

Nove preporuke ESC/EAS iz 2011.¹ navode malo niže procenat incidence povišenja transaminaza od 0.5 do 2% i naglašavaju njihovu zavisnost od doze, i potrebu da povišene vrednosti budu nađene u dva uzastopna merenja u kratkom periodu. Grupa autora Preporuka sumnja da su povišenja transaminaza odraz istinske hepatotoksičnosti, jer je izuzetno retka progresija do insuficijencije jetre. Smanjenje doze dovodi često do normalizacije nivoa transaminaza. Zato bolesnika sa povišenim vrednostima ALT i AST treba pratiti čestim određivanjem transaminaza do normalizacije. Ako bi se vrednosti preko 3 puta veće od GGN održavale, terapiju statinima treba prekinuti.

Postupaka za poboljšanje podnošljivosti statina i eliminaciju miopatije ima nekoliko:

- prelaz na drugi statin (po mogućnosti sa različitim putem metabolizma),
- doziranje svaki drugi dan ili jednom nedeljno statina dugog dejstva (npr. rosuvastatin),
- kombinovana terapija sa ezetimibom uz poredeno doziranje statina,
- zamena statina nestatinskim hipolipemikom: ezetimib, fibrat, holestiramin, nikotinska kiselina,
- pomena dijeta i dijetski suplementi.

Nedostatak ovih izmena lekova i doza je što nema dokaza da smanjuju KV rizik, iako mnoge od njih poboljšavaju podnošenje terapije.¹⁰

Depresija i drugi poremećaji psihe

Poremećaji psihe se javljaju u toku terapije statinima sa malom incidencom ali su prilično raznovrsni, od nesanicice i košmara, do anksioznosti, depresije, sklonosti samoubistvu, poremećaja memorije i mišljenja. Smatra se da su oni posledica smanjenja sinteze holesterola u mozgu, i da nedostatak holesterola remeti ove funkcije usled oštećenja membrana neurona, strukture serotoninskih receptora i inhibicije oslobađanja neurotransmitera u sinapsi. Koncept o nivoima holesterola "Što niže to bolje" (engl. the lower the better) koji se forsira kod bolesti srca, može biti štetan za funkcije mozga.^{2,11,12}

Dijabetes

Terapija statinima povećava rizik za pojavu novih slučajeva dijabetesa tip 2 na dozno-zavisan način, pokazala je nedavna meta-analiza pet studija u kojima je bilo 32.000 bolesnika.¹³ Rizik povećavaju i umerene doze statina, ali ga visoke doze – tzv. intenzivna terapija – povećava za još 2 nova slučaja na 1000 bolesnik-godina. Korist od lečenja visokim dozama statina je bila znatno veća od rizika, jer je NNT bio 155 za godinu, a NNH 498 za godinu.

U primarnoj prevenciji, kod osoba sa malim KV rizikom, kakvi su bili ispitanici u čuvenoj JUPITER studiji sa ro-

suvastatinom bilo je prijavljeno povećanje incidence novih slučajeva dijabetesa u odnosu na placebo za 25% (270 prema 216), te je verovatno zbog toga studija koja je trebalo da traje pet godina bila prekinuta posle samo 1.9 godina. Doduše, autori i sponzori tvrde da je razlog za prekid bila velika efikasnost rosuvastatina jer je KV rizik bio smanjen za 55%; međutim to je bilo smanjenje relativnog rizika, dok je apsolutni rizik bio smanjen samo za 0.2% ili 2 od 1000. Statistički to jeste bilo signifikantno, ali klinički irelevantno, što je izuzetno retko za studije sa statinima. NNT = 500, a cena za prevenciju 1 infarkta 683.000 US dolara.¹⁴

Evropske preporuke iz 2011., posvećuju samo četiri reda i jednu referencu riziku od novih slučajeva dijabetesa kod bolesnika koji uzimaju statine, ističući da je incidenca (nedefinisano) mala, i da je kod bolesnika sa visokim rizikom korist zbog smanjenja KV rizika preteže nad potencijalno malim rizikom vrlo malog povećanja incidence dijabetesa. Autori se pozivaju na veliku meta-analizu iz 2010., koja je obuhvatila preko 90.000 bolesnika iz 13 studija od kojih je u svakoj bilo više od 1.000 bolesnika, i u kojoj je terapija statinima povećavala rizik od dijabetesa za 9% uz minimalne varijacije između studija. Trebalo je lečiti 255 bolesnika prosečno 4 godine da se pojavi 1 novi slučaj dijabetesa; NNH = 1.020 (NNH = number needed to harm). Incidenca jeste mala, i autori ove meta-analize zaključuju da za bolesnike sa umerenim i visokim rizikom ili sa aktuelnom KV bolesti ne treba menjati terapiju statinima zbog rizika od dijabetesa.¹⁵

Za kritiku je, ili bar neobjašnjivo, da ni autori ove britanske meta-analize iz 2010. godine niti autori Preporuka ESC/EAS iz 2011.¹ bez komentara prelaze preko pomame za statinima (koja dominira u godinama pisanja ovih tekstova) u kojoj su nesumnjivo najbrojnije osobe sa malim KV rizikom, iz koje populacije se – prema statističkom paradoksu – regrutuje najveći broj stradalnika svake vrste. Dakle, ipak treba postaviti pitanje da li je kod osoba sa malim KV rizikom povećanje incidence dijabetesa za 9% toliko neznatno da ne zaslužuje komentar?

Statini i rizik od karcinoma

Kontraverze oko teze da duga upotreba statina povećava ili ne povećava rizik od pojave karcinoma traju više od 10 godina kako u rezultatima pojedinačnih studija tako i meta-analiza. Iznenađujući nalazi 2002. da pravastatin u studiji PROSPER povećava kod starijih osoba incidencu karcinoma za 25% nije se mogla prenebregnuti, ali se utopila u generalnu bazu podataka o pravastatinu, te se značajnost toga nalaza izgubila.¹⁶ Kasnije, u SEAS studiji sa simvastatinom i ezetimibom 2008., pokazalo se da intenzivno sniženje LDL-H kombinacijom ovih lekova povećava visoko signifikantno incidencu karcinoma čak i kada se ne ostvaruje sniženje KV događaja.¹⁷ To je zabrinulo promotere preparata VYTORIN (simvastatin + ezetimib), koji su obećali da će u većoj studiji IMPROVE-IT do 2011. razjasniti taj neprijatni nalaz. Međutim, 2011. se odlaže publikovanje rezultata ove

studije za 2013., jer je negde nešto zapelo, a na tržištu SAD je VYTORIN jedan od najbolje prodavanih preparata statina. Mnogo je rezigniranih komentara, a po sažetosti se izdvaja jedan koji objavljuje: *“Ova studija je toliko puta modificovana, da kakvi god bili rezultati, u njih se neće moći verovati.”*

Prve meta-analize iz 2001. su bile umirujuće i relativizujuće, tvrdeći da u periodima terapije do 5 godina nema dokaza za povećanje incidence karcinoma, ali da treba sačekati rezultate praćenja u dužem periodu, s obzirom da se očekuje da bolesnici uzimaju statine nekoliko decenija.¹⁸ Kasnije je bilo nekoliko meta-analiza koje su ukazivale da sniženje LDL-H statinima sistematski povećava rizik od karcinoma, ali se otvara nova dilema: da li je to posledica delovanja same molekule statina, ili niskih nivoa LDL-H koje oni prouzrokuju. Autori jedne od meta-analiza su ustanovili zakonomernost tj. doznu zavisnost rizika od karcinoma od sniženja LDL-H: za svakih 10 mg% sniženja LDL-H, rizik se povećava za 2.2 slučaja karcinoma na 1000 bolesnik-godina.¹⁹ Od mnogih komentara jedan je posebno zanimljiv jer tvrdi: *“Niski LDL je posledica, a ne uzrok kancera”*.²⁰ Lucidnost ove opaske smanjuje podatak da je njen autor zagovornik maksimalnih sniženja LDL-H do 50 mg%. Tako se formira klupko koje je teško rasplesti.

Pri tome, neki drugi eksperti oslobađaju odgovornosti statine i oslanjaju se na epidemiološke podatke WHO/SZO iz 164 države da je kod osoba sa vrlo niskim nivoima ukupnog holesterola visoka prevalenca karcinoma, te da je ukupni mortalitet najmanji ako je raspon 200-240 mg%.²¹

Najnovija Cochrane revija iz 2011. ukazuje da kod osoba sa malim KV rizikom: ispod 1% za smrtni ishod za godinu ili ispod 2% za KV događaj za godinu – nema dokaza za opravdanost upotrebe statina. Trebalo bi lečiti 1000 bolesnika godinu dana da jedan od njih ne umre; prekid pušenja i korekcija životnih navika je poželjnija i efektivnija.²

Rasprava o temi *Statini i rizik od kancera* se nastavlja i ne može joj se sagledati kraj jer su učesnici opterećeni predubeđenjima i/ili interesima, a pojedinačne studije i meta-analize donose kontradiktorne rezultate. Ipak, u ovom grmu je suviše dima, da ne bi bilo i vatre. Da situacija bude još manje jasna, ima podataka da upotreba statina smanjuje incidencu nekih vrsta kancera, npr. karcinoma prostate i jetre.

Interakcije

Statini su lekovi sa malim potencijalom za interakcije, i jedina prava briga jeste kako izbeći kombinacije lekova

Tabela 3 Farmakokinetičke interakcije lekova sa statinima (atorvastatin)

Lekovi koji se primenjuju istovremeno	Atorvastatin		
	Doza (mg)	Promena AUC	Klinička preporuka
Ciklosporin 5.2 mg/kg/dan stabilna doza	10 mg jednom dnevno	↑ 8.7 puta	Ne davati više od 10 mg atorvastatina
Klaritromicin 500 mg 2 puta dnevno, 9 dana	80 mg jedno dnevno	↑ 4.4 puta	Ne davati više od 10 mg atorvastatina, a ako se daje 20 mg dnevno, pojačati kontrolu
Itrakonazol 200 mg jednom dnevno, 4 dana	40 mg jedna doza	↑ 3.3 puta	Ne davati više od 10 mg atorvastatina, a ako se daje 20 mg dnevno, pojačati kontrolu
Eritromicin 500 mg 4 puta dnevno, 7 dana	10 mg jednom dnevno	↑ 33%	Smanjiti maksimalnu dozu i pojačati kontrolu
Rifampicin 600 mg jednom dnevno	40 mg jedna doza	↑ 30%	Uvesti kliničku kontrolu
Amlodipin 10 mg jednom dnevno	80 mg jedna doza	↑ 18%	Nema posebnih preporuka
Diltiazem 240 mg jednom dnevno, 28 dana	40 mg jedna doza	↑ 51%	Uvesti kliničku kontrolu bolesnika
Fenofibrat 160 mg jednom dnevno dnevno	40 mg jedna doza	↑ 3%	Smanjiti početnu dozu i uvesti kliničku kontrolu
Gemfibrozil 600 mg dva puta dnevno	40 mg jedna doza	↑ 35%	Smanjiti početnu dozu i uvesti kliničku kontrolu
Sok od grejpfruta 240 ml jednom dnevno	40 mg jedna doza	↑ 37%	Ne preporučuju se veće količike soka

koji povećavaju rizik od miopatije zbog inhibicije CYP3A4. Miopatija jeste retka pojava sa incidencom od 1 do 3%, ali se na nju ukazuje jer može biti potencijalno fatalna (Tabele 2 i 3). Na nju treba misliti kod svakog bolesnika koji dobije difuznu mialgiju, bolnu osetljivost i slabostu mišića i/ili veliko povišenje vrednosti CK. Kad se ustanove visoke vrednosti CK, statine treba obustaviti. Vrlo su retki slučajevi rabdomiolize sa akutnom renalnom insuficijencijom i fatalnim ishodom.

Zaključak

Statini su efektivni lekovi u sekundarnoj prevenciji – za bolesnike sa visokim KV rizikom. U toj populaciji je korist od sniženja KV rizika mnogo veća od potencijalne štete usled neželjenih dejstava. S obzirom da se daju visoke doze statina velikom broju bolesnika, neophodna je klinička i laboratorijska kontrola bolesnika, jer je rabdomioliza potencijalno fatalna.

U primarnoj prevenciji upotreba statina ima mnogo nedostataka, jer se sniženje LDL-H ne prenosi u smanjivanje KV rizika, oni ne deluju kod žena i ne poboljšavaju kvalitet života (već ga smanjuju neizbežnim neželjenim dejstvima: dijabetes, depresija, slabljenje memorije). Moguće je da statini povećavaju rizik od karcinoma.

Neželjena dejstva statina jesu manje česta i većinom manje opasna, ali se njima nepotrebno izlažu milioni ljudi. Tako je kod šteta od davanja statina zdravim osobama koje imaju nizak KV rizik izvesnija od koristi. Zato takve osobe dravi ljudi i osobe ne bi trebalo da uzimaju statine, već da vode zdrav život bez cigareta, da se hrane uravnoteženo i da imaju redovne fizičke aktivnosti.

Autor ovog članka nije deklarirao konflikt interesa u vezi s ovim istraživanjem.

Reference

1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011;32:1769-818.
2. Taylor F, Ward K, Moore THM et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2011;1(CD004816).
3. Nainggolan L. Statin use skyrockets in US, CV health mixed in CDC report. Heartwire 2011, Feb 17. WWW.theheart.org/article/1186565.do (accessed August 15, 2011)
4. Walley T, Folino-Gallo P, Stephens P et al for the EuroMedStat group. Trends in prescribing and utilization of statins and other lipid lowering drugs across Europe 1997–2003. Br J Clin Pharmacol 2005;60: 543–51.
5. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. Lancet 2010; 376:1658-69
6. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease and stroke. Systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;326:1423-1430.
7. The SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. NEJM 2008;359:789-99.
8. Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. NEJM 2011; 365:285-7.
9. Mahley RW, Bersot TP. Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th edition, Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (editors), McGraw Hill 2005:933-66.
10. Arca M, Pigna G. Treating statin intolerant patients. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targ Ther 2011;4:155-66.
11. Yeon-Kyun Shin. Cholesterol-reducing drugs (statins) may lessen brain function Biochem Biophys Molec Biol 2009;515: 2948-530.
12. Shrivastava S, Pucudyl TJ, Paila DP et al. Cholesterol depletion using statins impairs the function and dynamics of human serotonin 1A receptors. Biochemistry 2010;49:5426.
13. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA 2011;305:2556-64.
14. Ridker PM et al. on behalf of the JUPITER study group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. NEJM 2008;359:2195-207.
15. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010;375:735-42.
16. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. Lancet 2002;360:1623-30.
17. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. NEJM 2008;359:1343-56.
18. Bjerre LM, LeLorier J. Do statins cause cancer? A meta-analysis of large randomized clinical trials. Am J Med 2001;110:716-23.
19. Alsheikh-Ali AA, Trikalinos TA, Kent DM, et al. Statins, low-density lipoprotein cholesterol and risk of cancer. JACC 2008;52:1141-7.
20. Steinberg D. Statin treatment does not cause cancer. JACC 2008;52:1148-9.
21. www.heartstats.org/documents

Statins – Side Effects and Drug Interactions

Tomislav Kažić, Beograd

ABSTRACT

“Statins are generally well tolerated, their serious side effects are infrequent, and much less important than the reduction of mortality and morbidity”. This sentence is commonly used to describe the importance of efficacy over tolerability, particularly in clinical studies in secondary prevention of CV risk. This assumption belies the fact that many patients are not regularly included in, or were excluded from, randomized clinical trials (RCT) designed to provide relevant committees with side effect profiles for drugs under investigation. In the real life, however, patients such as the elderly, individuals with small body size, women, those with kidney and liver failure, hypothyroidism, multisystem disease and alcoholics are not left untreated where a statin may be indicated. As a result, one would expect a higher incidence of side effects than declared in the requisite SPCs (summaries of product characteristics). This is the main scientific standpoint for those who claim that the side effects are underestimated; the manipulations of marketing also serve to downgrade the side effects of statins. RCTs that address secondary prevention include high-risk patients. Their aim is to demonstrate the efficacy in reduction of hard clinical endpoints, morbidity and mortality, whereas any undesirable effects are of secondary importance. However, special attention is paid to symptomatic complaints due to muscle damage: myalgia, myositis, myopathy and rhabdomyolysis (when serum CK levels are elevated), and to asymptomatic elevation of hepatic enzymes ALT and AST levels, indicative of hepatotoxicity. A significant proportion of space in SPCs is devoted to *Special warnings and precautions for use* and to measures for the prevention of side effects. As with other effective drugs, side effects of statins should be taken seriously, even though some side effects are not regarded serious enough to restrict the use of these drugs. Many clinicians disregard the fact that patients may be expected to continue treatment with statins for 20-30 years, and that data for long-term tolerability are lacking. In primary prevention studies, there is a significant discrepancy between single clinical trials and meta-analyses regarding side effects. Some large and important clinical trials indicate that statins induce anxiety, depression, memory loss, suicidal behavior, diabetes and cancer – without significant reduction of CV risk – despite significant reductions of LDL-C levels. In contrast, meta-analyses are almost unanimous in claiming that statins significantly reduce both LDL-C levels and CV risk without toxicity. In some meta-analyses, the authors mention that side effects were not reported regularly, or they may indicate flaws in the inclusion criteria to justify indicating caution before prescribing a statin for primary prevention in low risk patients. The use of statins is not as high in Serbia and Republic of Srpska as in the some wealthier parts of the world. Before excessive use of these drugs prevail, a review of medical problems resulting from their uncontrolled use might help doctors to make an informed decision whether to include new patients into this large human medical experiment. A little foresight may thus prevent many undesirable effects, particularly in low risk patients.

KEY WORDS

Statins, CV risk prevention, side effects, myopathy, hepatotoxicity, drug interactions