

NEŽELENI UČINKI STATINOV

ADVERSE EFFECTS OF STATINS

AVTOR / AUTHOR:

Jurij Hanžel, dr. med.

prof. dr. Mišo Šabovič, dr. med.

*Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: miso.sabovic@kclj.si

1 UVOD

Statini oziroma zaviralci hidrosimetilglutaril-koencim A (HMG CoA)-reduktaze so temeljne učinkovine v primarni in sekundarni preventivi srčno-žilnih bolezni (1). Metaanaliza raziskav, v katere je bilo vključenih več kot 174.000 preiskovancev, je pokazala, da se je ob zmanjšanju koncentracije lipoproteina majhne gostote (LDL) za 1 mmol/l relativno tveganje za srčno-žilni dogodek zmanjšalo za 20 %, relativno tveganje za smrt pa za 10 % (2). Izsledki zadnjih raziskav potrjujejo osrednjo vlogo zniževanja vrednosti LDL v preprečevanju srčno-žilnih dogodkov (3).

Statini so varna zdravila. Ker jih prejema veliko število bolnikov, zdravljenje pa je dolgotrajno, lahko tudi neželeni učinki, ki se pojavijo v majhnem odstotku, prizadenejo veliko absolutno število bolnikov. Neželeni učinki so praviloma blagi, vzročno povezavo s statini pa je pogosto težko do-

POVZETEK

Statini so ena izmed najbolj predpisovanih skupin učinkovin v preventivi srčno-žilnih bolezni. Koristi zdravljenja s statini dobro poznamo in nobenega dvoma ni, da zdravljenje zmanjša število srčno-žilnih dogodkov pri ogroženih posameznikih. Kot vse učinkovine imajo tudi statini neželene učinke, ki pa so razmeroma redki. Najpogostejše so mišične težave, povezane z jemanjem statinov. Redkejši so povišanje jetrnih encimov, pojav sladkorne bolezni tipa 2 pri ogroženih bolnikov in prehodne kognitivne motnje. Vloga farmacevta pri seznanjanju bolnika s koristmi in tveganji jemanja statinov je izredno pomembna. Farmacevt bolnika seznanja z dejstvom, da je korist zdravljenja mnogo večja kot možnost pojava neželenih učinkov. Če bolnik navaja težave, ki bi bile lahko posledica neželenih učinkov, farmacevt bolnika napoti k izbranemu družinskemu zdravniku.

KLJUČNE BESEDE:

statini, neželeni učinki, zdravljenje

POVZETEK

Statins are the most commonly prescribed drugs for cardiovascular prevention. Benefits of statins are well known and there is no doubt that they reduce the incidence of cardiovascular events in individuals at risk. As all drugs, statins have adverse effects, which are relatively rare. Statin-associated muscle symptoms occur most frequently. Elevated liver enzymes, type 2 diabetes in at-risk individuals, and transient cognitive disorders occur rarely. The role of a pharmacist in presenting benefits and risks of statin treatment to patients is very important. A pharmacist should explain that benefits outweigh the risk of possible adverse effects. If the patient complains of symptoms, which could be the result of an adverse effect of statins, the pharmacist should refer them to their general practitioner.

KEY WORDS:

statins, adverse effects, treatment

kazati (4). Njihovi mehanizmi so večinoma nejasni, četudi domnevajo, da so posledica pomanjkanja stranskih produktov sintezne poti holesterola, ki zaradi inhibicije HMG-CoA-reduktaze ne nastajajo.



Možne neželene učinke moramo dobro poznati, saj so nemalokrat vzrok opustitve jemanja statinov, kar ima lahko ob visoki ravni srčno-žilne ogroženosti usodne posledice. Obenem moramo biti pozorni na razhajanja med podatki, pridobljenimi v randomiziranih kontroliranih raziskavah, in tistimi iz populacijskih registrov. Pogostost neželenih učinkov je v prvi skupini praviloma manjša. V teh raziskavah je težko predvideti in učinkovito beležiti vse neželene učinke, iz njih pa velikokrat izločijo nekatere podskupine, pri katerih je tveganje za pojav neželenih učinkov večje. Kljub naštetim pomanjkljivostim kontrolna skupina v teh raziskavah omogoča kritično presojo pogostosti posameznih neželenih učinkov. To je hkrati pomanjkljivost podatkov iz registrov, ki so boljši za spremljanje redkejših neželenih učinkov v celotni populaciji (5).

V prispevku predstavljamo trenutno vedenje o neželenih učinkih statinov, s poudarkom na mišicah, jetrih, sladkorni bolezni tipa 2 in kognitivnih motnjah. Predstavljamo posamezne neželene učinke, njihovo pogostost in ukrepe ob njihovem pojavu.

2 STATINI IN MIŠICE

Najpogosteje opisovani neželeni učinki statinov so simptomi, povezani z mišicami (4). Ocene o pogostosti se razlikujejo med randomiziranimi in opazovalnimi raziskavami: v prvih se ti simptomi pojavljajo pri 1 % bolnikov, v drugih pa pri približno 10 % (6). Iz randomiziranih raziskav so namreč izključeni bolniki z največjim tveganjem za pojav neželenih učinkov in tisti, ki so že imeli s statini povezane mišične težave. Bolniki čutijo bolečine v proksimalnih mišicah rok (ramenski obroč in nadlahti) in nog (stegna), lahko tožijo tudi o mišični šibkosti ali okorelosti. Natančne definicije se med posameznimi raziskavami sicer nekoliko razlikujejo, vendar v splošnem ločimo štiri oblike.

Miopatija je splošen pojem, ki obsega mišične težave, ki so ali niso povezane z jemanjem statinov in se klinično kažejo z mišično šibkostjo in ne z bolečinami. Pri s statini povzročenih mišičnih težavah z izrazom miopatija mislimo na vse pojavne oblike oz. katero koli od naštetih (mialgija, miozitis, rabdomioliza). Omenjene izraze pogosto uporabljajo neustrezno, kar včasih otežuje ustrezno vrednotenje, razlage in ukrepanje. Pri mialgiji bolniki navajajo bolečine, mišično sla-

bost ali mišično okorelost, stopnja serumske aktivnosti kreatin-kinaze pa je v normalnem območju ali blago povišana. Pri miozitisu bolečine spremlja povišana stopnja aktivnosti kreatin-kinaze, ki vsaj za desetkrat presega zgornjo mejno vrednost. Miozitis lahko zanesljivo potrdimo le z biopsijo mišice, saj gre za patohistološko in ne klinično diagnozo. Najresnejši neželeni učinek je rabdomioliza, pri kateri je stopnja aktivnosti kreatin-kinaze povišana za vsaj 40-krat, pridružena je tudi okvara ledvic, lahko pa tudi drugih organov (4). Na srečo gre za izjemno redek zaplet. Ugotavljajo, da so s statini povezane mišične težave pogostejše pri bolnikih, ki so seznanjeni s tem možnim zapletom. Te informacije bolniki običajno preberejo v navodilu za uporabo.

V metaanalizah randomiziranih kontroliranih raziskav je bilo tveganje za rabdomiolizo pri bolnikih, zdravljenih s statini, za 0,01 % večje kot v kontrolni skupini (4). Več primerov rabdomiolize so ugotovili pri večjih odmerkih statinov in pri bolnikih, ki so poleg statinov jemali zdravila, ki prek interakcij povečujejo tveganje za rabdomiolizo. Izmed posameznih statinov je bilo tveganje nesorazmerno večje pri cerivastatinu, zaradi česar je bil leta 2001 zelo odmevno umaknjen s tržišča. Tveganje za biokemijsko potrjen miozitis je bilo v metaanalizah v primerjavi s kontrolno skupino večje za 0,05 %, medtem ko statistično pomembnih razlik v pojavnosti mialgije med skupinama ni bilo. V edini raziskavi doslej, ki je proučevala vpliv statinov na mišično moč, negativnega učinka niso opazili (7). Vnovič poudarjamo, da so zapleti v klinični praksi pogostejši, kot bi lahko sklepali iz randomiziranih raziskav, saj populacija ni tako izbrana kot v slednjih.

Klinično diagnozo otežujeta subjektivno doživljanje mišičnih simptomov in odsotnost validiranih vprašalnikov za njihovo ocenjevanje, vzročno povezanost s statini pa je v praksi težko zanesljivo dokazati (8, 9). Velik delež mišičnih simptomov po uvedbi statinov z njimi najverjetneje ni vzročno povezan. V nedavno objavljeno dvojno slepo randomizirano raziskavo so vključili 120 bolnikov, ki so po uvedbi statinov navajali težave z mišicami. V uvodnem delu so bolniki osem tednov prejeli bodisi 20 mg simvastatina bodisi placebo, po štiritedenskem premoru pa so jim terapijo zamenjali za nadaljnjih osem tednov. Težave po simvastatinu, ne pa po placebo, je imelo 36 % bolnikov, medtem ko je 29 % navajalo bolečine po placebo, ne pa po simvastatinu, 17,5 % jih je imelo težave ves čas, 17,5 % pa sploh ne (10). To ugotovitev podpirajo tudi spoznanja drugih raziskav, po katerih velik del bolnikov ponovno uvedbo istega statina po krajšem premoru prenese brez težav (4).

3 STATINI IN JETRA

Enotnega protokola za obravnavo bolnika z mišičnimi simptomi ob jemanju statinov, ki bi temeljil na dokazih, sicer ni, so pa leta 2015 izšla priporočila Evropskega združenja za kardiologijo (ESC, *European Society of Cardiology*) (9). Ob pojavu neželenih mišičnih simptomov naj bi zdravnik izključil druge vzroke za simptome, preveril indikacijo za predpis statinov in preveril dejavnike tveganja za pojav mišičnih težav. Mednje med drugim prištevajo ženski spol, višjo starost, majhen indeks telesne mase, akutno okužbo, kronično ledvično bolezen, hipotiroidizem, intenzivno telesno dejavnost in jemanje zdravil, ki preko interakcij zvečujejo koncentracijo statinov.

Nato je treba določiti stopnjo aktivnosti kreatin-kinaze, ki je v večini primerov normalna. Če je nižja od štirikratnika zgornje mejne vrednosti, se lahko ob upoštevanju srčno-žilnega tveganja in pogovora z bolnikom odločimo za dvo- do štiritedensko prekinitev zdravljenja. Če so po prekinitvi težave še vedno prisotne, domnevamo, da niso povezane s statinom in lahko zdravljenje nadaljujemo z isto učinkovino v nespremenjenem odmerku. Če težave izzvenijo, jih lahko pripišemo jemanju statina, zato zdravljenje nadaljujemo z drugim statinom v običajnem odmerku. Ob ponovitvi težav z novim statinom predpišemo še tretjo učinkovino, najpogosteje atorvastatin ali rosuvastatin, v majhnem odmerku. Možni rešitvi sta tudi »vikend pavze« ali odmerjanje vsak drugi dan. Če se težave ponovijo tudi po tretjem statinu in ob prenehanju izzvenijo, govorimo o statinski intoleranci. Takšen bolnik potrebuje zdravljenje z drugimi, nestatinskimi hipolipemiki.

Če stopnja aktivnosti kreatin-kinaze presega štirikratnik zgornje mejne vrednosti in ima bolnik mišične težave, zdravljenje prekinemo za šest tednov in medtem spremljamo aktivnost kreatin-kinaze in mišične simptome. V večini primerov težave izzvenijo, bolniku uvedemo drug statin v manjšem odmerku in razmislimo o intermitentnem odmerjanju. Pri porastu nad desetkratnik zgornje mejne vrednosti moramo zaradi tveganja za nastanek rabdomiolize zdravljenje takoj prekiniti. Bolnika natančno spremljamo več tednov in nato poskusimo z uvedbo drugega statina v manjšem odmerku.

Za lajšanje blagih ali zmernih mišičnih simptomov nekateri priporočajo dodajanje koencima Q10. Kljub posameznim obetavnim raziskavam trenutno ni dokazov, da bi bilo to koristno za preprečevanje in zdravljenje katerih koli mišičnih simptomov (11).

Neželeni učinki statinov na jetra se najpogosteje kažejo s povišanjem aminotransferaz. V metaanalizi raziskav, v katere so vključili 49.000 bolnikov, so se med zdravljenjem aminotransferaze povišale nad trikratnik zgornje mejne vrednosti pri 1,14 % bolnikov, povišanje v kontrolni skupini so opazili pri 1,05 % (12). Verjetnost za pojav patoloških izvidov jetrnih testov narašča z odmerkom statina, ni pa odvisna od stopnje znižanja LDL (13). V randomiziranih raziskavah nikoli niso zabeležili akutne jetrne odpovedi, med letoma 1987 in 2000 pa so opisali 30 primerov jetrne odpovedi, ki bi lahko bila povezana z jemanjem statinov (4, 14, 15). Tveganje za jetrno odpoved je tako praktično enako kot v splošni populaciji.

Pri povišanju aminotransferaz do trikratnika zgornje mejne vrednosti ob normalni koncentraciji celokupnega bilirubina ni razloga, da bi prekinili zdravljenje (16). Zvišanje po uvedbi je največkrat prehodno in izzveni brez dodatnih ukrepov. Ob hkratnem povišanju ravni bilirubina ali če aminotransferaze presegajo trikratnik zgornje mejne vrednosti, je treba zdravljenje prekiniti in pričeti s poglobljeno diagnostiko, ob upoštevanju, da patoloških jetrnih testov ne smemo avtomatično pripisati uvedbi statinov. Po ameriških priporočilih je smiselno določiti vrednosti jetrnih encimov ob uvedbi statina, medtem ko redno spremljanje v odsotnosti težav ni upravičeno (15). V Evropi jasnih priporočil ni. Bolniki s steatozo jeter imajo pogosto nekoliko zvišane jetrne teste, vendar praviloma za manj kot trikrat nad zgornjo mejo. Zvišane vrednosti niso kontraindikacija za uvedbo statinov, saj so ti bolniki običajno še bolj ogroženi za srčno-žilne dogodke (16). Tudi bolnike, ki imajo stabilno jetrno bolezen (npr. kronični hepatitis B v stabilni fazi) in so zelo ogroženi za srčno-žilne dogodke, lahko varno zdravimo, vendar moramo večkrat kontrolirati vrednosti jetrnih encimov in upoštevati možne interakcije s protivirusnimi učinkovinami, kot so pegilirani interferon, nukleotidni/nukleozidni analogi in zaviralci proteaze.

4 STATINI IN SLADKORNA BOLEZEN TIPA 2

Povezavo med jemanjem statinov in pojavom sladkorne bolezni tipa 2 so dokazali v več randomiziranih raziskavah. V metaanalizi raziskav z 91.000 bolniki se je sladkorna bolezen pojavila pri 4,9 % bolnikov, zdravljenih s statini, in pri 4,5 % tistih, ki so prejeli placebo (17). To pomeni, da na vsakih 250 bolnikov, ki prejema statin, diagnosticiramo en dodaten primer sladkorne bolezni tipa 2. Tveganje za pojav sladkorne bolezni narašča s predpisanim odmerkom in trajanjem zdravljenja (18).

Treba se je zavedati in s tem po potrebi tudi seznaniti bolnike, da je bila v raziskavah korist preprečevanja srčno-žilnih dogodkov večja od škode zaradi dodatnih primerov sladkorne bolezni. V raziskavi JUPITER so imeli vsi bolniki, ki so zboleli za sladkorno boleznijo, vsaj en dejavnik tveganja (debelost, metabolni sindrom, mejno bazalno glikemijo, glikiran hemoglobin nad 6 %), z naraščajočim številom dejavnikov tveganja je rasla tudi verjetnost za pojav sladkorne bolezni (19). Raziskav, ki bi ciljano proučevale vpliv statinov na urejenost že diagnosticirane sladkorne bolezni, je sicer malo, vendar kažejo, da je vpliv izjemno majhen (20).

Kljub večjemu tveganju posebni ukrepi ob predpisu statina niso potrebni. Odločitev za kontrole koncentracije glukoze naj temelji na dejavnikih tveganja za razvoj sladkorne bolezni pri posameznem bolniku.

5 STATINI IN KOGNITIVNE FUNKCIJE

Na osnovi posameznih poročil o primerih in serijah primerov je ameriška Agencija za hrano in zdravila (FDA, *Food and Drug Administration*) izdala opozorilo, da se ob jemanju statinov lahko pojavi izguba spomina in zmedenost. Opisane težave naj bi bile blage in so z opustitvijo statinov izzvenele (4).

Dve randomizirani raziskavi, v katerih so kot izid ocenjevali kognitivno funkcijo med zdravljenjem s statini pri starejših bolnikih, negativnega vpliva nista dokazali (4). Kasnejša metaanaliza ni dokazala vpliva statinov na pojavnost Alz-

heimerjeve bolezni, drugih vrst demence ali blage kognitivne motnje, statini tudi niso vplivali na pozornost, delovni in vidni spomin ter izvršilne funkcije (21). Na podlagi prijav neželenih učinkov pri FDA so avtorji izračunali pogostost tovrstnih neželenih učinkov še za dve učinkovini, ki ju pogosto uporabljamo pri srčno-žilnih boleznih, in sicer losartan ter klopidogrel. Pogostost neželenih učinkov, povezanih s kognitivno funkcijo, je bila podobno majhna kot pri statinih, vendar zanju FDA posebnega opozorila ni nikoli izdala. Zaradi majhnega števila randomiziranih raziskav je moč dokazov, zbranih s to metaanalizo, zmerna, njene izsledke moramo zato vrednotiti pazljivo. Nekatere raziskave kažejo celo na možnost ugodnega učinka statinov na kognitivne funkcije, vendar je o zaključkih še preuranjeno sklepati (22).

Najnovejša objavljena raziskava s tega področja je retrospektivna kohortna raziskava, ki temelji na podatkih iz ambulant britanskih družinskih zdravnikov, zbranih v obdobju 26 let (23). V njej so primerjali bolnike, zdravljene s statini, bolnike, zdravljene z drugimi zdravili za dislipidemijo, ter bolnike, ki teh zdravil niso prejeli. V primerjavi z bolniki, ki niso prejeli nobenih zdravil za dislipidemijo, je bila pogostost akutne izgube spomina v prvih 30 dneh po uvedbi statina štirikrat večja. Zanimivo je, da so podobno ugotovili tudi ob primerjavi s skupino bolnikov, ki je prejela druge vrste hipolipemikov. Za to sta možni dve razlagi: da imajo vsi hipolipemiki, ne glede na molekularno strukturo, negativen vpliv na kognitivno funkcijo ali da je na rezultate vplivala neke vrste pristranost. Tri skupine pacientov so se med seboj razlikovale že v izhodišču, kar pa bi kljub primernim korekcijam lahko vplivalo na veljavnost rezultatov. Po uvedbi novega zdravila bolniki tudi pogosteje obiskujejo svojega zdravnika, s čimer se poveča verjetnost postavitve diagnoze izgube spomina, četudi je nepovezana z uvedbo statina.

Izsledki te raziskave opozarjajo, da o učinkih statinov na kognitivne funkcije še ni vse znano in bodo za dokončne odgovore potrebne še številne raziskave. Kljub temu se zdi, da so statini tudi na tem področju varni.

6 SKLEP

Število bolnikov, ki jemljejo statine, je veliko in še vedno narašča. Bolniki se z vprašanji o neželenih učinkih in učinkovitosti statinov pogosto obrnejo na farmacevte. Želimo

poudariti, da je v takih primerih najbolj smiselno in pravilno, da farmacevt bolniku razloži, da so koristi zdravljenja mnogo večje od morebitnih neželenih učinkov, ki so opisani v navodilu za uporabo. Če bolnik navaja težave, ki jih farmacevt prepozna kot možen neželeni učinek, naj ga slednji usmeri k lečečemu zdravniku družinske medicine.

7 LITERATURA

1. Manigault KR, Lewis KA. Pharmacist's role in cholesterol management: addressing challenges and barriers. *J Pharm Pract* 2015; 28: 35–43.
2. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385 (9976): 1397–1405.
3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.
4. Desai CS, Martin SS, Blumenthal RS. Non-cardiovascular effects associated with statins. *BMJ* 2014; 349: g3743.
5. Macedo AF, Taylor FC, Casas JP et al. Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2014; 12: 51.
6. Ahmad Z. Statin intolerance. *Am J Cardiol* 2014; 113: 1765–1771.
7. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation* 2013; 127: 96–103.
8. Taylor BA, Thompson PD. Muscle-related side-effects of statins. *Curr Opin Lipidol* 2015; 26: 221–227.
9. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36: 1012–1022.
10. Taylor BA, Lorson L, White CM et al. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. *Atherosclerosis* 2015; 238: 329–335.
11. Banach M, Serban C, Sahebkar A et al. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 24–34.
12. de Denus S, Spinler SA, Miller K et al. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 584–591.
13. Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H et al. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 409–418.
14. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006; 97: 77C–81C.
15. Herrick C, Bahrainy S, Gill EA. Statins and the Liver. *Cardiol Clin* 2015; 33: 257–265.
16. Bays H, Cohen DE, Chalasani N et al. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8: S47–57.
17. 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: 735–742.
18. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2556–2664.
19. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012; 380: 565–571.
20. Maki KC, Dicklin MR, Baum SJ. Statins and Diabetes. *Cardiol Clin*. 2015; 33: 233–243.
21. Richardson K, Schoen M, French B et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; 159: 688–697.
22. Power MC, Weuve J, Sharrett AR et al. Statins, cognition, and dementia—systematic review and methodological commentary. *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 220–229.
23. Strom BL, Schinnar R, Karlawish J et al. Statin Therapy and Risk of Acute Memory Impairment. *JAMA Internal Medicine* 2015; 175 (8): 1399–1405.

