

Πόσο ασφαλής είναι η χορήγηση των στατινών;

Οι αναστολείς της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο-συνενζύμου Α ή στατίνες, που εισήχθηκαν στην κλινική πράξη το 1987, έφεραν πραγματική επανάσταση στο χώρο της υπολιπιδαιμικής θεραπείας. Υπάρχουν 3 φυσικές στατίνες (λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη και πραβαστατίνη), που είναι προϊόντα ζύμωσης μυκήτων, και 3 συνθετικές (φλουβαστατίνη, ατορβαστατίνη και σεριβαστατίνη), που είναι και νεότερες. Κύριος μηχανισμός δράσης των στατινών είναι η αναστολή της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο-συνενζύμου Α, η οποία αποτελεί το ρυθμιστικό ένζυμο για τη σύνθεση της χοληστερόλης. Αυτό οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της LDL-χοληστερόλης (25–60%), η οποία αποτελεί και την κύρια δράση των στατινών.

Οι στατίνες χορηγούμενες στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) ελαττώνουν όχι μόνο τη στεφανιαία νοσηρότητα και θνησιμότητα, αλλά και τη συνολική θνησιμότητα.¹⁻⁵ Επιπλέον, προλαμβάνουν τα εγκεφαλικά επεισόδια σε άτομα με ΣΝ.⁶ Το κλίμα όμως της «ευφορίας» από τη δράση των στατινών διαταράχθηκε από την απόσυρση της σεριβαστατίνης τον Αύγουστο του 2001, λόγω των θανατηφόρων περιπτώσεων ραβδομύωσης που παρατηρήθηκαν. Σύμφωνα με τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ, ο κίνδυνος θανατηφόρων περιπτώσεων ραβδομύωσης ήταν 16–80 μεγαλύτερος με τη σεριβαστατίνη σε σχέση με τις λοιπές στατίνες.⁷ Η παραπάνω ανεπιθύμητη ενέργεια έφερε στο προσκήνιο το θέμα της ασφάλειας των στατινών, το οποίο θα ανασκοπηθεί σύντομα στη συνέχεια.

Στατίνες και καρκινογένεση

Πριν από την εισαγωγή των στατινών, αιωρείτο απάντητο το ερώτημα της πιθανής καρκινογένεσης από τη λήψη των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων. Σ' αυτό συνέτειναν και τα ευρήματα ορισμένων υπολιπιδαιμικών μελετών (όπως της Helsinki Heart Study, στην οποία χορηγήθηκε γκεμφιπροζίλη), όπου παρατηρήθηκαν περισσότεροι θάνατοι από κακοήθειες.⁸ Από μετα-ανάλυση όμως των μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών, όπου >15.000 άτομα έλαβαν για περίπου 5 έτη πραβαστατίνη (WOSCOPS,¹ CARE,³ LIPID⁴), σιμβαστατίνη (4S)² ή λοβαστατίνη (AFCAPS/TexCAPS),⁵ δεν διαπιστώθηκε αύξηση των κακοθειών (μη θανατηφόρων ή θανατη-

φόρων).⁹ Επιπλέον, κατά την οκταετή παρακολούθηση στεφανιαίων ασθενών που είχαν ενταχθεί στη μελέτη 4S και συνέχισαν τη λήψη σιμβαστατίνης για 3 επιπλέον έτη, διαπιστώθηκε μικρότερος αριθμός κακοθειών στην υπό θεραπεία ομάδα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.¹⁰ Κατά συνέπεια, η χρόνια χορήγηση φυσικών στατινών (τουλάχιστον μέχρι 8 έτη, όπου υπάρχουν και δεδομένα) δεν φαίνεται να αυξάνει την καρκινογένεση, ενώ, αντίθετα, υπάρχουν στοιχεία συνηγορούντα για ενδεχόμενη αντινεοπλασματική δράση.¹¹

Στατίνες και ηπατοτοξικότητα

Η ηπατοτοξικότητα, που συνηθέστερα εμφανίζεται ως ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών (0,5–2%), είναι δοσοεξαρτώμενη και αναστρέψιμη ανεπιθύμητη ενέργεια.¹² Αν η αύξηση υπερβαίνει το τριπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού (ΑΦ), η αγωγή διακόπτεται και οι τρανσαμινάσες επανέρχονται στο φυσιολογικό εντός 2–3 μηνών. Λόγω της ανεπιθύμητης αυτής ενέργειας ζητείται έλεγχος των τρανσαμινασών πριν από την έναρξη της αγωγής και επανάληψη στις 12 εβδομάδες και ακολούθως ανά εξαμήνο εφόρου ζωής.¹² Επίσης, δεν χορηγούνται στατίνες σε άτομα με χρόνια ενεργό ηπατική νόσο. Δεν πρέπει να λησμονείται ότι συχνό αίτιο αύξησης των τρανσαμινασών σε άτομα που λαμβάνουν στατίνη είναι η κατάχρηση οινόπνευματος και η παρουσία λιπώδους ήπατος.

Στατίνες και μυοπάθεια

Αποτελεί μια δοσοεξαρτώμενη και σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια (<1%). Ο όρος μυοπάθεια είναι γενικός και αναφέρεται σε οποιαδήποτε πάθηση των μυών. Μπορεί να εκδηλωθεί ως μυαλγία [μυϊκοί πόνοι ή μυϊκή αδυναμία ή και τα δύο, με φυσιολογική κρεατινική κινάση (CK)], μυοσίτιδα («μυαλγία» με αυξημένες τιμές CK) και σπανιότερα ως ραβδομύωση.¹² Περιπτώσεις θανατηφόρου ραβδομύωσης είναι εξαιρετικά σπάνιες (<1/10⁶ συνταγών με στατίνη). Η ραβδομύωση χαρακτηρίζεται από μυϊκούς πόνους, αδυναμία, πυρετό, σκουρόχρωμα ούρα και πολύ μεγάλη αύξηση της CK (συνήθως >10.000 U/L). Αν δεν αναγνωρισθεί έγκαιρα, μπορεί να οδηγήσει σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια και θάνατο.

Μολονότι η αύξηση της CK δεν προδικάζει κατ' ανάγκη ανάπτυξη μυοπάθειας, καλό είναι να προσδιορίζεται πριν από τη χορήγηση στατινών, γιατί ασυμπτωματική αύξηση της CK αποτελεί συχνό εύρημα και θεωρείται χρήσιμο να είναι γνωστή η τιμή εκκίνησης για λόγους μελλοντικής συγκριτικής αξιολόγησης.¹³

Μυοπάθεια έχει παρατηρηθεί στη χορήγηση όλων των στατινών (class effect).¹⁴ Ο ακριβής μηχανισμός είναι άγνωστος. Ο κίνδυνος μυοπάθειας είναι μεγαλύτερος όταν οι στατίνες συγχορηγούνται με φιμπράτες (και δη γκεμφιπροζίλη) ή νικοτινικό οξύ, σε ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, σε υποθυρεοειδισμό, σε προχωρημένη ηλικία (>80 ετών) και σε συγχορήγηση με ορισμένα φάρμακα ή ουσίες που αναστέλλουν το κυτόχρωμα P-450 3A4 (πίν. 1). Στο κυτόχρωμα P-450 3A4 μεταβολίζονται 3 από τις 5 στατίνες που κυκλοφορούν σήμερα (λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη και ατορβαστατίνη).

Λόγω του μεγαλύτερου κινδύνου μυοπάθειας, όταν οι στατίνες συγχορηγούνται με φιμπράτες σε σχέση με τη μονοθεραπεία, ο συνδυασμός αυτός πρέπει να γίνεται με προσοχή. Η πρακτική του ιατρού μας είναι να χορηγούνται μικρές δόσεις στατινών και φιμπρατών και να γίνεται επανέλεγχος τρανσαμινασών και CK 6 και 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής και ακολούθως ανά τρίμηνο. Η φιμπράτη (αποφεύγεται η γκεμφιπροζίλη) δίνεται το πρωί και προτιμάται ο συνδυασμός της με υδρόφιλη στατίνη με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (π.χ. πραβαστατίνη). Επίσης, ο ασθενής ευαισθητοποιείται να διακόψει τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα όταν παρουσιάσει ανεξήγητους μυϊκούς πόνους και να προσέλθει για έλεγχο της CK και TSH, καθόσον ο υποθυρεοειδισμός προδιαθέτει σε μυοπάθεια. Αν εκτιμήσουμε ότι οι μυϊκοί πόνοι οφείλονται στην αγωγή, ακόμη και αν η CK είναι φυσιολογική, προτιμάμε να μην επαναχορηγήσουμε την ίδια αγωγή. Σε αυτό συνηγορεί και πρόσφατη δημοσίευση, που περιγράφει 4 περιπτώσεις μυαλγιών από χορήγηση στατινών στις οποίες υπήρχαν και ευρήματα από τη βιοψία μυών χωρίς να παρατηρηθεί αύξηση της CK.¹⁵ Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις, η διακοπή των στατινών οδήγησε σε εξαφάνιση των μυαλγιών και υποστροφή των ιστολογικών αλλοιώσεων. Αν σε τυχαίο εργαστηριακό έλεγχο ασθενούς που λαμβάνει στατίνη διαπιστωθεί ασυμπτωματική αύξηση CK, που δεν προϋπήρχε και δεν εξηγείται από προηγηθείσα μυϊκή καταπόνηση, διακόπτουμε την υπολιπιδαιμική αγωγή.

Πίνακας 1. Κλινικά σημαντικοί αναστολείς του κυτοχρώματος P-450 3A4.

Ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, αζιθρομυκίνη
Κυκλοσπορίνη
Αντιμυκητιασικά: Φλουκοναζόλη, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη
Βεραπαμίλη
Φάρμακα κατά ιών: Ριτοναβίρη, νελφίναβίρη
Νεφαζοδόνη (αντικαταθλιπτικό)
Χυμός grapefruit (επί κατανάλωσης >1 L την ημέρα)

γή αν η CK υπερβαίνει το τριπλάσιο του ΑΦ. Πρέπει να επισημάνουμε ότι οι συστάσεις της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας είναι χαλαρότερες, αφού τοποθετούν τον ουδό διακοπής στατινών σε υψηλότερα επίπεδα CK (CK >10πλάσιο του ΑΦ).¹²

Συμπέρασμα

Οι στατίνες παρουσιάζουν σαφή ευεργετική δράση στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της ΣΝ. Έχουν καλή ανοχή και είναι ασφαλή φάρμακα. Ειδικότερα, οι φυσικές στατίνες (λοβαστατίνη, πραβαστατίνη και σιμβαστατίνη), για τις οποίες υπάρχουν και μελέτες επιβίωσης αλλά και μακροχρόνια (μέχρι και 8 έτη) συστηματική παρακολούθηση ασθενών, θεωρούνται εξαιρετικά ασφαλή φάρμακα. Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών δεν θα πρέπει να αποστερεί το δυσλιπιδαιμικό ασθενή από το όφελος της χορήγησής τους. Έτσι, όταν διακόπτεται μια στατίνη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, θα πρέπει να δοκιμάζεται με προσοχή μια άλλη στατίνη, ξεκινώντας με χαμηλές δόσεις, καθόσον οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι κατ' ανάγκη διασταυρούμενες.

Α.Σ. Ραηίδης

Υπολιπιδαιμικό Ιατρείο,

Β' Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝ Νίκαιας

1. SHEPHERD J, COBBE SM, FORD I, ISLES CG, LORIMER AR, MACFARLANE PW ET AL, FOR THE WEST OF SCOTLAND CORONARY PREVENTION STUDY GROUP. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995, 333:1301–1307
2. 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, 344:1383–1389
3. SACKS FM, PFEFFER MA, MOYE LA, ROULEAU JL, RUTHERFORD JD, COLE TG ET AL, FOR THE CHOLESTEROL AND RECURRENT EVENTS TRIAL INVESTIGATORS. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996, 335:1001–1009
4. THE LONG-TERM INTERVENTION WITH PRAVASTATIN IN ISCHAEMIC DISEASE (LIPID) STUDY GROUP. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol level. *N Engl J Med* 1998, 339:1349–1357
5. DOWNS JR, CLEARFIELD M, WEIS S, WHITNEY E, SHAPIRO DR, BEERE PA ET AL. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998, 279:1615–1622
6. FURBERG CD. Natural statins and stroke risk. *Circulation* 1999, 99:185–188
7. STAFFA JA, CHANG J, GREEN L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002, 346:539–540
8. HUTTUNENT JK, HEINONEN OP, MANNINEN V, KOSKINEN P, HAKULINEN T, TEPPONEN L ET AL. The Helsinki Heart Study: An 8.5-year safety and mortality follow-up. *J Intern Med* 1994, 235:31–39
9. BJERRE LM, LELORIER J. Do statins cause cancer? A meta-analysis of large randomized clinical trials. *Am J Med* 2001, 110:716–723
10. PEDERSEN R, WILHELMSSEN L, FAERGEMAN O, STRANDBERG TE, THORGEIRSSON G, TROEDSSON L ET AL. Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) of cholesterol lowering. *Am J Cardiol* 2000, 86:257–262
11. LARNER J, JANE J, LAWS E, PACKER R, MYERS C, SHAFFREY M. A phase I-II trial of lovastatin for anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. *Am J Clin Oncol* 1998, 21:579–583
12. ANONYMOUS. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40:567–572
13. EXECUTIVE SUMMARY OF THE THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285:2486–2497
14. DAVIDSON MH. Safety profiles for the HMG-CoA reductase inhibitors. *Drugs* 2001, 61:197–206
15. PHILLIPS PS, HAAS RH, BANNYKH S, HATHAWAY S, GRAY NL, KIMURA BJ ET AL. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* 2002, 137:581–585