

# Statyny w leczeniu zaburzeń lipidowych u osób ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz wątrobowych: dylemat terapeutyczny

## W SKRÓCIE

Ze względu na korzystne działanie statyn w pierwotnej i wtórnej profilaktyce choroby wieńcowej leki te zaczęto stosować powszechnie. Obawy o bezpieczeństwo terapii, szczególnie dotyczące jej możliwego toksycznego wpływu na wątrobę, stały się przyczynkiem do wielu badań. Wykazały one, że częstość powikłań wątrobowych związanych z leczeniem statynami jest niska. Najczęściej obserwuje się *transaminitis*. Terminem tym określa się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy, któremu nie towarzyszy choroba wątroby. Występuje przy stosowaniu wszystkich statyn jako „efekt klasy”, zwykle przebiega bezobjawowo, jest odwracalne i zależne od dawki leku. Coraz częstsze występowanie przewlekłych chorób wątroby, w tym jej niealkoholowego stłuszczenia i zapalenia wywołanego wirusem zapalenia wątroby typu C, sprawiło jednak, że wdrażanie terapii statynami napotyka nowe trudności. Wymienione choroby prowadzą do podwyższenia biochemicznych markerów uszkodzenia wątroby, przez co lekarze niechętnie podejmują tak ważne leczenie statynami lub je przerywają. Znaczna liczba pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego pozostaje więc nieleczona. Przeprowadziliśmy kwerendę piśmiennictwa na temat bezpieczeństwa leczenia statynami, wykorzystując bazę danych PubMed/MEDLINE (publikacje od 1 stycznia 1994 do 31 grudnia 2008). Jako kryteria wyszukiwania wprowadziliśmy słowa kluczowe: *statin safety* (bezpieczeństwo stosowania statyn), *statin-related hepatotoxicity* (hepatotoksyczne działanie statyn), *chronic liver disease and statin use* (przewlekła choroba wątroby a stosowanie statyn) oraz nazwy poszczególnych statyn i różnych chorób wątroby. Następnie wybraliśmy odpowiednie z punktu widzenia analizy badania kliniczne, artykuły poglądowe, dyskusje panelowe i zalecenia postępowania. Wnioski przemawiają za stosowaniem statyn u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których występuje wyjściowo zwiększona aktywność aminotransferaz bez znaczenia klinicznego bądź spowodowana ustabilizowaną, przewlekłą chorobą wątroby. W każdym przypadku jednak decyzje terapeutyczne należy podejmować na podstawie indywidualnej oceny ryzyka i korzyści z leczenia.

**C**horoba wieńcowa (CHD – *coronary heart disease*) wywołana miażdżycą tętnic wieńcowych to wiodąca przyczyna zgonów nie tylko w Stanach Zjednoczonych, ale także na całym świecie.<sup>1</sup> Kluczową rolę w patogenezie miażdżycy odgrywają odkładanie się i akumulacja cholesterolu w ścianach tętnic, dlatego podstawowe znaczenie w profilaktyce ma modyfikowanie gospodarki lipidowej. Wykazano ponad wszelką wątpliwość, że obniżenie stężenia cholesterolu prowadzi do zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i zapobiega rozwojowi miażdżycy.<sup>2-4</sup> Według szacunków u 105 mln dorosłych Amerykanów stężenie cholesterolu całkowitego wynosi  $\geq 200$  mg/dl (by uzyskać wartość w mmol/l, należy pomnożyć przez 0,0259), z czego u około 42 mln  $\geq 240$  mg/dl,

co kwalifikuje ich do grupy podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Osoby z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, z potwierdzoną chorobą wieńcową lub jej ekwiwalentem, wymagają bardziej radykalnego leczenia hipolipemizującego.<sup>5</sup>

Podstawą leczenia hipercholesterolemii stały się inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo koenzymu A (HMG-CoA), zwane statynami.<sup>2-5</sup> Badania potwierdziły, że ze wszystkich leków najskuteczniej obniżają stężenie cholesterolu LDL, a korzyści z ich stosowania mogą wykraczać poza efekt samego tylko działania hipolipemizującego.<sup>6</sup> Wykazano, że stosowanie statyn – w profilaktyce pierwotnej i wtórnej – zmniejsza częstość występowania choroby wieńcowej aż o 21-43%.<sup>2,4,5</sup>

Rossana M. Calderon, MD,<sup>1</sup>  
Luigi X. Cubeddu, MD,<sup>1,2</sup>  
Ronald B. Goldberg, MD,<sup>3</sup>  
Eugene R. Schiff, MD<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, Mount Sinai Medical Center, Miami Beach, FL

<sup>2</sup> Cardiovascular and Metabolic Research Unit, Health Professions Division, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, FL

<sup>3</sup> Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, University of Miami Miller School of Medicine and Lipid Disorders Unit, Diabetes Research Institute, Miami, FL

<sup>4</sup> Division of Hepatology, Center for Liver Diseases, University of Miami School of Medicine, Miami, FL

Statins in the Treatment of Dyslipidemia in the Presence of Elevated Liver Aminotransferase Levels: A Therapeutic Dilemma  
*Mayo Clin Proc* 2010; 85 (4): 349-356

Tłum. dr n. med. Sławomir Katarzyński

Tabela 1. Częstość występowania przypadków podwyższenia aktywności AIAT w surowicy do wartości >3-krotnie przekraczającej górną granicę normy w poszczególnych badaniach klinicznych w zależności od dawki statyny<sup>a</sup>

Badanie (statyna)	Liczba pacjentów	Częstość występowania, Odsetek (liczba) pacjentów					wartość P
		Placebo	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
PROVE IT <sup>2</sup> (prawastatyna v. atorwastatyna)	4162	NA			1,1	3,3	<0,001 <sup>b</sup>
HPS <sup>28c</sup> (symwastatyna)	20 563	1,28 (131)			1,35 (139)		NS
Newman i wsp. <sup>32d</sup> (atorwastatyna)	14 236	0,17 (3)	0,11 (8)			0,60 (26)	
EXCEL <sup>34e</sup> (lowastatyna)	8245	0,1 (2)		0,1 (2)	0,9 (11)	1,5 (20)	
JUPITER <sup>26</sup> (rosuwastatyna)	17 802	0,2 (17)		0,3 (23)			0,34
AFCAPS/TexCAPS <sup>33</sup> (lowastatyna)	6490	0,3 (11)		0,6 (18)			NS

<sup>a</sup> AFCAPS/TexCAPS – Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study, AIAT – aminotransferaza alaninowa, EXCEL – Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin, HPS – Heart Protection Study, JUPITER – Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin, NA – nie dotyczy, NS – nieistotne, PROVE IT – Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection

<sup>b</sup> Istotna między grupą leczonych 40 mg i 80 mg atorwastatyny. Podano wyłącznie wartości odsetkowe.

<sup>c</sup> 2-4-krotnie powyżej górnej granicy normy dla AIAT.

<sup>d</sup> Częstość występowania na 1000 osobolat ekspozycji na lek wyniosła odpowiednio 3,3, 1,6, i 5,6 w grupie placebo, 10 mg atorwastatyny i 80 mg atorwastatyny.

<sup>e</sup> Częstość występowania w pierwszym roku. W drugim roku obserwacji tylko u 1 pacjenta w grupie lowastatyny obserwowano utrzymujące się podwyższenie aktywności AIAT.

Lekarz POZ podejmując decyzję o leczeniu statynami, musi brać pod uwagę inne współistniejące choroby, wyniki badań laboratoryjnych czy wreszcie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych tej grupy leków. Wątpliwości wzbudza podwyższona aktywność aminotransferaz w surowicy, nierzadko spotykana u osób obciążonych ryzykiem choroby wieńcowej lub już z potwierdzoną chorobą. Jest ona często skutkiem współistnienia innych, powiązanych patologii, takich jak otyłość, dyslipidemia, stan przedcukrzycowy, cukrzyca, których wspólną cechą jest występowanie cech typowych dla niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD – *non-alcoholic fatty liver disease*). U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego mogą też występować inne przewlekłe choroby wątroby, takie jak zapalenie wirusowe typu B lub C czy marskość z różnych przyczyn.

Artykuł przedstawia analizę danych na temat bezpieczeństwa stosowania statyn u osób obarczonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym z wyjściowo podwyższoną aktywnością aminotransferaz oraz tych, u których dochodzi do jej wzrostu podczas leczenia. W tym celu przeprowadziliśmy kwerendę piśmiennictwa, wykorzystując bazę danych PubMed/MEDLINE (publikacje od 1 stycznia 1994 do 31 grudnia 2008). Jako kryteriów wyszukiwania użyliśmy wyrażen: *statin safety* (bezpieczeństwo stosowania statyn), *statin-related hepatotoxicity* (hepatotoksyczne działanie statyn), *chronic liver disease and statin use* (przewlekła choroba wątroby a stosowanie statyn) oraz nazw poszczególnych statyn i różnych chorób wątroby. Następnie wybraliśmy odpowiednie z punktu widzenia analizy badania kliniczne, artykuły poglądowe, dyskusje panelowe i zalecenia postępowania. Chcąc opracować schemat bezpiecznego stosowania statyn w populacji wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, z potwierdzoną chorobą wątroby lub bez,

przeanalizowaliśmy wyniki opublikowanych badań klinicznych pod kątem wpływu tych leków na wątrobę.

### Wpływ statyn na wątrobę

Statyny silnie hamują aktywność wątrobowej reduktazy HMG-CoA, a w konsekwencji obniżają stężenie cholesterolu LDL. Obawy przed uszkadzającym wpływem tych leków na wątrobę wynikają właśnie z silnego oddziaływania na reduktazę, dlatego przeprowadzono liczne badania kliniczne oceniające bezpieczeństwo stosowania tych leków.<sup>7</sup>

Statynom przypisuje się wiele niepożądanych oddziaływań na wątrobę. Najczęściej dochodzi do bezobjawowego i zwykle przemijającego wzrostu aktywności aminotransferaz w surowicy, przeważnie w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia. W większości przypadków zaburzenia biochemiczne nie korelują z występowaniem zmian morfologicznych w badaniu histologicznym, dlatego nie można ich traktować jako wskaźników rzeczywistego uszkodzenia wątroby.<sup>6-9</sup> Nie wiadomo dokładnie, w jakim mechanizmie dochodzi do wzrostu aktywności tych enzymów, możliwe, że przyczyna tkwi w zmianie składu lipidowego błony komórkowej hepatocytu powodującej zwiększenie jej przepuszczalności, a w konsekwencji „wyciekanie” enzymów z wnętrza komórki. Za słusnością takiej hipotezy przemawiają obserwacje, że wzrost aktywności aminotransferaz (szczególnie aminotransferazy alaninowej [AIAT] będącej bardziej wiarygodnym wskaźnikiem niż aminotransferaza asparaginianowa) występuje podczas stosowania statyn o różnej strukturze cząsteczkowej, a także innych skutecznych leków hipolipemizujących.<sup>8,10,11</sup> Dlatego występowanie zaburzeń aktywności enzymów wątrobowych bez potwierdzonego istotnego wpływu na ten narząd przyjęło się określać mianem *transaminitis*.<sup>11</sup>

**Tabela 2. Wpływ stosowania statyn na aktywność aminotransferazy alaninowej (AIAT) u pacjentów z prawidłową lub podwyższoną aktywnością przed wdrożeniem leczenia**

Grupa pacjentów	Chalasani i wsp. <sup>40</sup> (atorwastatyna i symwastatyna)			Vuppalanchi i wsp. <sup>22</sup> (lowastatyna)		
	Wyjściowa aktywność AIAT (średnia ± SD)	Podwyższenie niewielkie do umiarkowanego (%)	Podwyższenie znaczne (%)	Wyjściowa aktywność AIAT (średnia ± SD)	Podwyższenie niewielkie do umiarkowanego (%)	Podwyższenie znaczne (%)
Grupa 1 <sup>a</sup>	43±23	4,7	0,6	46±36	6,6	0,0
Grupa 2 <sup>b</sup>	20±8	1,9	0,2	18±8	3,0	0,3
Grupa 3 <sup>c</sup>	61±47	6,4	0,4	56±51	11,0	3,0

<sup>a</sup> Grupa 1: osoby z wyjściowo podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych, którym zalecono statynę

<sup>b</sup> Grupa 2: osoby z wyjściowo prawidłową aktywnością enzymów wątrobowych, którym zalecono statynę

<sup>c</sup> Grupa 3: osoby z wyjściowo podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych, którym nie zalecono statynę

Istotne klinicznie uszkodzenie wątroby związane ze stosowaniem statyn występuje niezwykle rzadko. Jeśli więc istnieje takie podejrzenie, należy w pierwszym rzędzie wykluczyć wszystkie inne możliwe przyczyny.<sup>8</sup> U osób leczonych statynami, u których utrzymuje się przewlekłe podwyższona aktywność AIAT, ponaddziesięciokrotnie przekraczająca górną granicę normy, często występują inne schorzenia lub stosują one leki, o których wiadomo, że wchodzą w interakcje ze statynami, lub takie, które same mogą wywierać szkodliwy wpływ na wątrobę.<sup>12</sup> W ustaleniu rozpoznania pomocne jest zebranie wywiadu na temat stosowanych wcześniej leków, wykonanie badań krwi oraz obrazowych badań wątroby, by wykluczyć inne przyczyny jej uszkodzenia.<sup>7,8,13</sup> Ponieważ większość statyn jest metabolizowana z udziałem układu CYP (enzymów związanych z cytochromem P450), często do ich szkodliwego oddziaływania na wątrobę przyczyniają się interakcje z innymi lekami. Jeśli po rozpoczęciu leczenia statyną dochodzi do znacznego podwyższenia aktywności enzymów, należy poszukiwać nierozpoznanej dotychczas choroby wątroby.<sup>14</sup>

W bardzo rzadkich przypadkach potwierdzonego uszkodzenia wątroby przez statyny nie udało się określić żadnych charakterystycznych zmian biochemicznych ani histologicznych. Opisywano zaburzenia histologiczne typowe dla uszkodzenia hepatocytów, cholestazy, a nawet mieszane, postulując, że powstały one w mechanizmie idiosynkrazji lub reakcji immunologicznej.<sup>8,9</sup> Udokumentowano pojedyncze przypadki, w których zastosowanie statyny spowodowało ujawnienie się autoimmunologicznego zapalenia wątroby o różnym nasileniu.<sup>15,16</sup> Tę jednostkę chorobową należy brać pod uwagę, jeśli mimo odstawienia statyny utrzymuje się podwyższona aktywność aminotransferaz i towarzyszy temu pojawienie się wykładników reakcji autoimmunologicznej, takich jak wzrost stężenia autoprzeciwciał i immunoglobulin.<sup>16</sup> Ostra niewydolność wątroby spowodowana przez statyny występuje niezwykle rzadko, w przypadku lowastatyny częstość takich zdarzeń wynosi 1/114 000 osobolat, czyli jest prawie identyczna jak idiopatycznej ostrej niewydolności wątroby w populacji ogólnej (1/130 000 osobolat).<sup>11,17</sup> Na 51 741 przypadków przeszczepienia wątroby przeprowadzo-

nych w Stanach Zjednoczonych w latach 1990-2002 zaledwie u trzech chorych zostało ono przeprowadzone z powodu piorunującej niewydolności wątroby w wyniku stosowania statyn.<sup>18</sup>

### Częstość występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz podczas stosowania statyn

Nie ma ujednoczonych kryteriów pozwalających jednoznacznie określić częstość występowania spowodowanych lekami nieprawidłowości w testach wątrobowych oraz ich znaczenie kliniczne. Według definicji sformułowanej w białej księdze na potrzeby postmarketingowych badań leków za kryterium hepatotoksycznego wpływu związku uznaje się wzrost aktywności AIAT do wartości 2-3-krotnie przekraczającej górną granicę normy lub stężenia bilirubiny skoniugowanej do wartości przynajmniej 2-krotnie przekraczającej górną granicę normy. Zaproponowano też, by za wartość graniczną, różnicującą prawdziwe uszkodzenie wątroby od *transaminitis*, uznać 10-krotny wzrost aktywności AIAT ponad górną granicę normy.<sup>19</sup> Inni autorzy nieprawidłowe wyniki badań biochemicznych uznają za istotne kliniczne tylko wtedy, jeśli spełnione są kryteria zasady Hy stosowane w monitorowaniu szkodliwego oddziaływania leków na wątrobę [zasada Hy, ang. *Hy's rule* – obserwacja poczyniona wiele lat temu przez dr Hymana Zimmermana; twierdził on, że współistnienie żółtaczki wywołanej stosowaniem leku z nasiloną martwicą hepatocytów wiąże się z 10-50% ryzykiem zgonu. Co ciekawe, nigdy nie udowodniono naukowo, że tak jest w istocie – przyp. tłum.]. Według tych kryteriów konieczne jest stwierdzenie podwyższonej aktywności AIAT do wartości ponadtrzykrotnie przekraczającej górną granicę normy i jednocześnie podwyższonego stężenia bilirubiny całkowitej (>2-krotnie ponad górną granicę normy) w dowolnym momencie po włączeniu nowego leku.<sup>14,19-22</sup>

Dane pochodzące z wielu badań klinicznych pozwoliły na lepsze zrozumienie problemu podwyższonej aktywności aminotransferaz w trakcie stosowania statyn.

Po pierwsze, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych w licznych badaniach klinicznych z różnymi statynami występo-

wała ogólnie u nie więcej niż 3% leczonych.<sup>23-27</sup> W większości badań, między innymi w SSSS (Scandinavian Simvastatin Survival Study), HPS (Heart Protection Study), JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) i PPP (Prospective Pravastatin Pooling), nie stwierdzono istotnych różnic w częstości tych zaburzeń między grupami aktywnej terapii i kontrolnej z zastosowaniem placebo.<sup>4,9,19,26,28,29</sup> W badaniu PPP odsetek pacjentów ze wzrostem aktywności aminotransferaz zarówno łagodnym lub umiarkowym (>3-, ale <5-krotność górnej granicy normy), jak i znacznym (>10-krotność górnej granicy normy) okazał się podobny w grupie leczonych statynami jak i kontrolnej (0,9% v. 1% oraz 0,2% v. 0,1%).<sup>29</sup>

Po drugie, istnieje jak się wydaje, bezpośrednia zależność między dawką statyny a częstością występowania *transaminitis*.<sup>30-32</sup> W niektórych badaniach częściej zjawisko to obserwowano w grupach leczonych atorwastatyną w większych dawkach (tab. 1).<sup>31</sup> U pacjentów otrzymujących ten lek w małych lub średnich dawkach częstość występowania podwyższonej ponadtrzykrotnie aktywności aminotransferaz okazała się mniejsza niż 1%, czyli jak wynika z metaanalizy, taka sama jak w grupie placebo.<sup>30</sup> Podobnie częstość *transaminitis* wzrasta do 2-3% w grupach leczonych statynami w dużych dawkach.<sup>32-34</sup> W obu przypadkach wzrost częstości tego zjawiska był powiązany z dawką leku, a nie wielkością spadku stężenia cholesterolu LDL.<sup>35,36</sup> Co ważne, częstość zwiększonej aktywności aminotransferaz jest podobna w przypadku wszystkich statyn, mimo występujących między nimi różnic w farmakokinetyce.

W większości przypadków *transaminitis* ustępuje samoistnie, prawdopodobnie w wyniku adaptacji lub rozwoju tolerancji, nie jest konieczne przerwanie leczenia. Dowiodły tego liczne badania, w których wykazano, że w prawie 70% przypadków podwyższenia aktywności aminotransferaz po wdrożeniu terapii statynami doszło do samoistnej normalizacji.<sup>13,35</sup> Skłania to wielu lekarzy do rozważenia ponownej próby zastosowania tego samego lub innego leku u pacjentów, u których aktywność enzymatyczna powróciła do normy, oczywiście pod kontrolą cyklicznych pomiarów biochemicznych markerów czynności wątroby.<sup>12</sup>

Czy należy stosować statyny u osób z wyjściowo podwyższoną aktywnością aminotransferaz wątrobowych? Czy pacjenci z nieprawidłowo wysoką aktywnością AspAT/AlAT są obciążeni większym ryzykiem uszkodzenia wątroby w czasie stosowania statyn?

Wyniki NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) (1988-1994) ujawniły, że bezobjawowe podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy występuje u 7,9% mieszkańców USA i może wskazywać na współistnienie przewlekłej choroby wątroby.<sup>37</sup> W badaniu tym najczęściej notowano niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby (NAFLD) i wirusowe zapalenie wątroby typu C, a w dalszej kolejności alkoholowe uszkodzenie wątroby, wirusowe zapalenie wątroby typu B oraz hemochromatozę. Te jednostki chorobowe występują bardzo często.

Do NAFLD należy wiele schorzeń – od jej izolowanego stłuszczenia do niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia. To ostatnie często wiąże się z zaburzeniami typowymi dla zespołu

metabolicznego i wyższą umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych.<sup>38</sup> Z wielu powodów lekarze często niechętnie jednak zalecają statyny w tej populacji pacjentów. Jednym z nich jest niepewność, czy leki te są bezpieczne u osób cierpiących na przewlekłe choroby wątroby, co wynika z ostrzeżeń zawartych w charakterystykach produktów leczniczych zatwierdzonych przez Food and Drug Administration [i przez europejskie urzędy ds. rejestracji leków – przyp. red.]. Statyny zwiększają też ekspresję wątrobowych receptorów dla LDL i lipogenezę, co rodzi obawę, że mogą nasilać stłuszczenie wątroby.<sup>7,39</sup> Badania u pacjentów z podejrzeniem NAFLD i podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych wykazały jednak, że częstość występowania i nasilenie podwyższonej aktywności transaminaz nie różniły się istotnie w grupie osób otrzymujących statyny i grupie niestosujących tych leków (tab. 2).<sup>22,40</sup> Również w podgrupie chorych z zaburzeniami czynności wątroby jeszcze przed włączeniem do badania PPP nie stwierdzono znamienych różnic w zakresie wzrostu aktywności aminotransferaz między grupą leczonych symwastatyną a otrzymujących placebo; aktywność ta wzrosła 1,5-3-krotnie powyżej górnej granicy normy (u 40,1% v. 38,5%).<sup>29</sup> Wyniki te przemawiają za słuszością hipotezy, według której zmienność aktywności enzymów wątrobowych jest raczej efektem naturalnego postępu choroby niż oddziaływania statyn.<sup>41</sup>

Dalszych dowodów na potwierdzenie tej hipotezy dostarczają wyniki badania Dallas Heart Study, w którym oceniano zależność między stosowaniem statyn, wzrostem aktywności AlAT a stłuszczeniem wątroby. Mierzono zawartość triglicerydów w wątrobie, przy czym uczestników badania podzielono na dwie grupy: stosujących statyny i niestosujących ich. Wykazano, że nie ma zależności między podawaniem statyn a pogorszeniem stłuszczenia wątroby (40% v. 38%;  $p=0,89$ ) czy zwiększeniem aktywności AlAT (13% v. 15%;  $p=0,58$ ).<sup>39</sup>

Najnowsze badania wskazują, że stosowanie statyn może wręcz zredukować stłuszczenie wątroby. W niewielkim badaniu bez grupy kontrolnej, w którym uczestniczyli pacjenci z wyjściowo podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych (<3-krotnie w stosunku do górnej granicy normy) i z potwierdzonym w biopsji NAFLD, 6-miesięczne leczenie prawastatyną korzystnie wpłynęło na histologiczny obraz mięszu wątroby i nie spowodowało dalszego wzrostu aktywności aminotransferaz.<sup>42</sup> Inne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, bazujące na ocenie histopatologicznej, wykazało, że przewlekłe leczenie statyną powoduje stopniową, postępującą regresję stłuszczenia, nie wywołując istotnych zmian w wynikach biochemicznych testów wątrobowych.<sup>38</sup> Przytoczone powyżej wyniki badań wskazują, że u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby terapia statynami jest bezpieczna, wymaga jednak monitorowania.

Problem bezpieczeństwa terapii dotyczy też osób z zapaleniem wątroby typu C, którego częstość występowania w Stanach Zjednoczonych wynosi 1,6%.<sup>43</sup> Ze względu na częstość występowania i przewlekły charakter zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C nierzadko stwierdza się je także u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. U osób takich leka-



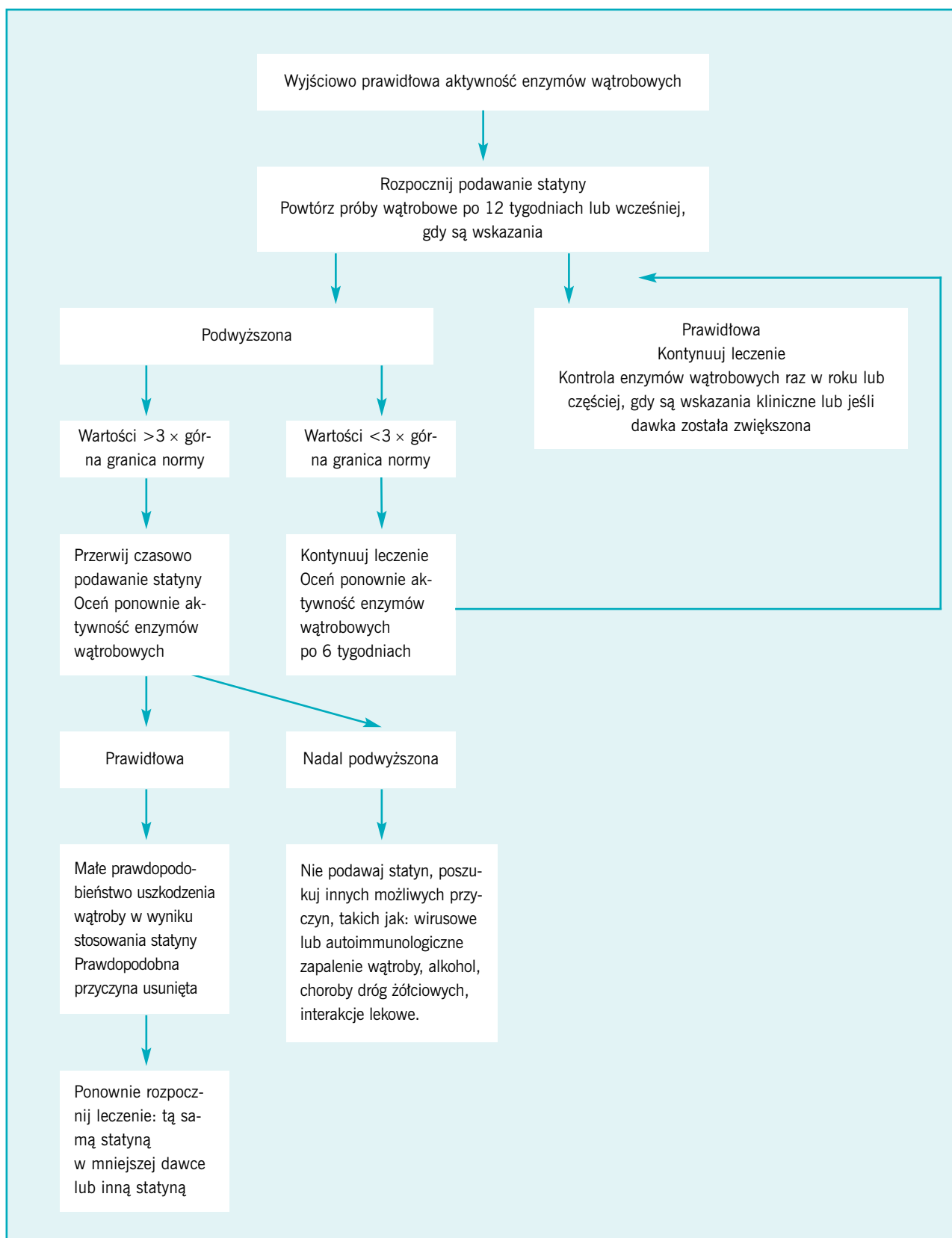
rze często wzbraniają się przed zalecaniem statyn, nie mając pewności, czy korzyści z ich stosowania przewyższają zagrożenia. Bezpieczeństwo terapii statynami u chorych zakażonych HCV oceniano w badaniu kohortowym z grupą kontrolną, przeprowadzonym w Stanford Veterans Administration Hospital. Porównano w nim częstość występowania łagodnego/umiarkowanego i znacznego wzrostu aktywności aminotransferaz u pacjentów z HCV stosujących statyny lub nie oraz u osób z ujemnym wynikiem testu wykrywającego przeciwciała anti-HCV, leczonych statynami. Chociaż wyjściowa aktywność enzymów wątrobowych była wyższa w grupie chorych z zapaleniem wątroby typu C, nie odnotowano znamiennej różnicy częstości przypadków łagodnego/umiarkowanego ( $p=0,94$ ) i znacznego wzrostu aktywności aminotransferaz ( $p=0,87$ ) między grupą pacjentów z zakażeniem HCV i bez zakażenia otrzymujących te leki. Co ciekawe, przypadki znacznego wzrostu aktywności enzymów wątrobowych częściej występowały w populacji osób zarażonych HCV nieleczonych statynami. Z obserwacji tych wynika, że u pacjentów z HCV ryzyko narastania biochemicznych wykładników uszkodzenia wątroby w trakcie terapii statyną nie jest wyższe niż u osób bez zakażenia.<sup>44,45</sup> Ponadto opisany niedawno zespół zaburzeń metabolicznych towarzyszących zakażeniu HCV (współistnienie oporności na insulinę, hipocholesterolemii i stłuszczenia wątroby) każe sądzić, że być może istnieją przesłanki do rozważenia zastosowania statyn u takich chorych, wynikające z tego, że są oni bardziej narażeni na rozwój chorób układu krążenia.<sup>7</sup> Ponieważ leki te zwiększają ekspresję receptorów LDL, które uznaje się za wrota zakażenia hepatocytów przez HCV, statyny mogą nasilać zakażenie tym wirusem.<sup>46</sup> Nie wykazano jednak, by tak działo się w rzeczywistości, badania *in vitro* oraz *in vivo* wskazują, że statyny są nie tylko bezpieczne u takich chorych, ale wręcz mają korzystne działanie, jeśli podaje się je w uzupełnieniu leczenia zakażenia HCV.<sup>47,48</sup>

Dane na temat bezpieczeństwa stosowania statyn u pacjentów cierpiących na rzadziej występujące choroby wątroby są skąpe. Toczą się dyskusje o przydatności leków hipolipemizujących u chorych z pierwotną żółciową marskością wątroby (PBC – *primary biliary cirrhosis*), w której w początkowych stadiach często występuje hiperlipidemia.<sup>49</sup> Panuje przekonanie, że mimo powszechnie występujących w PBC zaburzeń lipidowych nie obserwuje się przyspieszonego rozwoju miażdżycy i podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Zaproponowano wiele teorii tłumaczących to zjawisko, powołując się na kardioprotekcyjne działanie lipoproteiny X, lipoprotein o wysokiej gęstości oraz innych markerów, których stężenie jest podwyższone w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby. Jak wskazują wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Sorokina i wsp.,<sup>50</sup> badania przemawiające za bezpieczeństwem stosowania statyn nie miały jednak wystarczającej mocy statystycznej i dlatego jej autorzy sugerują, by podejmując decyzje terapeutyczne, kierować się indywidualną oceną schorzeń współistniejących. W niewielkim badaniu u pacjentów z PBC symwastatyna nie spowodowała istotnych zmian aktywności aminotransferaz, a poza obniżeniem stężenia cholesterolu LDL i cholesterolu całkowitego wywołała istotną statystycznie poprawę w zakresie markerów nasilenia choroby.<sup>49</sup>

Niewiele wiadomo na temat interakcji między spożyciem alkoholu a terapią statynami, ponieważ w większości badań klinicznych z randomizacją nadmierne spożycie alkoholu stanowiło kryterium wykluczające uczestnictwo. Jak wynika z jednostkowych obserwacji w badaniu HPS u osób pijących alkohol w ilości przekraczającej 21 jednostek tygodniowo, nie odnotowano zwiększonego ryzyka miopatii ani wzrostu aktywności enzymów wątrobowych podczas leczenia statyną.<sup>28,31</sup> Wyniki niedawno zakończonego badania z udziałem dużej grupy chorych na cukrzycę wskazują, że statyny mogą zmniejszać ryzyko rozwoju pierwotnego raka wątroby u osób zagrożonych jego wystąpieniem.<sup>51</sup>

Ocena bezpieczeństwa stosowania statyn jest szczególnie ważna w populacji chorych po przeszczepieniu wątroby, zwłaszcza że zaburzenia gospodarki lipidowej obserwuje się u 20-60% takich pacjentów. W tym przypadku należy wziąć pod uwagę wiele istotnych zagadnień. Po pierwsze, najczęściej stosowane leki immunosupresyjne, takie jak takrolimus i cyklosporyna A, metabolizowane są przy udziale układu CYP, co zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w wyniku interakcji z innymi lekami. W przypadku prawastatyny, ulegającej metabolizmowi praktycznie bez udziału enzymów układu CYP, interakcje takie należą do rzadkości. Po drugie, wymienione tu leki immunosupresyjne same wpływają na stężenie lipidów w surowicy, wywołując hipercholesterolemię. W niewielkim kontrolowanym badaniu w schemacie naprzemiennym przeprowadzonym przez Zachovala i wsp.<sup>52</sup> 6-tygodniowe leczenie prawastatyną lub cerywastatyną było dobrze tolerowane przez chorych z przeszczepioną wątrobą, przy czym oceniano jego wpływ na czynność narządu i skuteczność immunosupresji. Niemniej jednak nadal nie zostało potwierdzone bezpieczeństwo długotrwałego stosowania statyn u takich chorych.<sup>17</sup>

Za przeciwwskazania do stosowania statyn uznaje się ostre zapalenie wirusowe, uszkodzenie alkoholowe oraz inną zaawansowaną chorobę wątroby. Przekonanie to opiera się na założeniu, że podstawowe znaczenie w przypadku ostrego uszkodzenia ma unikanie wszelkich czynników mogących je nasilić, do chwili całkowitego zregenerowania narządu.<sup>24</sup> Z kolei w przypadku ciężkiej zdekompensoanej przewlekłej choroby wątroby metabolizm leków może być upośledzony.<sup>53-55</sup> Pokazało to niewielkie badanie z grupami równoległymi, przeprowadzone bez randomizacji, w którym porównano bezpieczeństwo stosowania rosuwastatyny w grupie pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, z marskością klasy A wg klasyfikacji Childa–Pugha (łagodna dysfunkcja) oraz klasy B (dysfunkcja umiarkowana). Stężenie leku w surowicy, maksymalne i po ustabilizowaniu, było wyższe w grupie z marskością klasy B.<sup>55</sup> Mimo że statyny wydają się bezpieczne u pacjentów ze skompensowaną chorobą wątroby, wyniki te każą przypuszczać, że bardziej nasilone upośledzenie jej funkcji może wpływać na farmakokinetykę oraz metabolizm tych leków, a w konsekwencji do ich zbyt wysokiego stężenia. U pacjentów ze zdekompensoowaną marskością stężenie cholesterolu jest zwykle niskie, ponieważ w tym stadium choroby upośledzone są procesy jego wątrobowej syntezy. Stąd też w populacji tej nie ma wskazań do stosowania statyn.



□ Rycina. Algorytm postępowania w ocenie aktywności enzymów wątrobowych podczas leczenia statynami

Chcąc lepiej zbadać możliwy toksyczny wpływ statyn na wątrobę u pacjentów ze schorzeniami tego narządu, Lewis i wsp.<sup>56</sup> przeprowadzili prospektywne wieloosrodkowe kontrolowane badanie kliniczne, do którego włączyli osoby z dobrze skompensowanymi chorobami wątroby o dowolnej etiologii. Podzielono ich na dwie grupy: w jednej zastosowano placebo, w drugiej prawastatynę w dawce 80 mg/24h. Wybór takiej dawki wynikał z chęci uchwycenia możliwie jak największej liczby efektów zależnych od dawki leku. W grupie badanej liczącej 326 pacjentów u 64% udokumentowano niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby, u 23% występowało zakażenie HCV, u reszty schorzenia wątroby o innej etiologii (zapalenie wywołane wirusem typu B, hemochromatoza, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, pierwotna żółciowa marskość wątroby lub marskość o nieustalonej etiologii) lub spożywanie alkoholu w wywiadzie. Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości przypadków zwiększonej aktywności ALAT między grupami ( $p=0,23$ ). Co więcej, nie odnotowano różnic w częstości zdarzeń klinicznych między podgrupami chorych z uszkodzeniem wątroby o różnej etiologii, mimo że u niektórych pacjentów wyjściowa aktywność aminotransferaz przekraczała górną granicę normy blisko 5-krotnie. Obserwacje te przemawiają za bezpieczeństwem stosowania prawastatyny u chorych z dobrze skompensowaną przewlekłą chorobą wątroby i hipercholesterolemią. Wyniki cytowanego badania, podobnie jak omawianych wcześniej doniesień, są zgodne z wnioskami sformułowanymi przez członków Liver Expert Panel. Według nich skompensowanej marskości wątroby ani innych przewlekłych chorób wątroby nie należy uznawać za przeciwwskazania do stosowania statyn, leki te można też bezpiecznie podawać chorym z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby. Co więcej, ze względu na znacząco wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe w populacji osób z NAFLD należy je traktować jako poważnych kandydatów do terapii statynami.<sup>24</sup>

### Monitorowanie pacjentów pod kątem szkodliwego wpływu terapii na wątrobę

Według rekomendacji National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III biochemiczne badania wątroby należy przeprowadzić przed wdrożeniem leczenia statyną, po 12 tygodniach terapii, a następnie w odstępach rocznych lub wcześniej, gdy są do tego inne wskazania (np. po zmianie dawki).<sup>3</sup> Zalecenie to w świetle wyników licznych badań klinicznych wydaje się jednak kontrowersyjne. Jak wcześniej wspomniano, częstość występowania przypadków ostrej niewydolności wątroby związanej z podawaniem statyn jest prawie taka sama jak w populacji ogólnej i najczęściej dochodzi do nich w wyniku idiosynkrazji.<sup>10</sup> Szeroko zakrojone badania z randomizacją udowodniły, że lowastatyna, prawastatyna, symwastatyna, atorwastatyna i rosuwastatyna, stosowane w małych i umiarkowanych dawkach, są bezpieczne i nie zwiększają istotnie ryzyka wystąpienia nieprawidłowości w biochemicznych badaniach wątrobowych.<sup>26,30</sup> Wreszcie, w większości badań klinicznych (tj. AFCAPS/TexCAPS [Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study], SSSS) w przypadkach, w których stwierdzano przewlekłą zwiększoną aktywność

enzymów wątrobowych, wyniki okazały się fałszywie dodatnie. Na dodatek w nielicznych przypadkach (1/24) niewydolność wątroby związana przypuszczalnie ze stosowaniem statyny została wykryta w rutynowych badaniach monitorujących.<sup>10,33</sup> Fakty te każą krytycznie spojrzeć na przydatność i opłacalność rutynowych badań kontrolnych, trzeba jednak pamiętać o tym: jak rzadkie są przypadki niewydolności wątroby w wyniku terapii statynami, że w przypadku większości statyn udowodniono bezpieczeństwo ich stosowania oraz że nie wykazano, by rutynowe oznaczanie parametrów biochemicznych pozwalało zapobiec reakcji idiosynkrazji lub innej poważnej chorobie wątroby.<sup>9,28,30,31</sup> Co gorsza, ze względu na mogącą występować na początku leczenia *transaminitis* prowadzenie badań kontrolnych może skutkować przedczesną rezygnacją z terapii ratującej życie.

Członkowie National Lipid Association oraz Liver Expert Panel stwierdzili wobec tego, że nie ma podstaw naukowych uzasadniających ciągłe monitorowanie terapii za pomocą testów wątrobowych. Nadal jednak uznają za zasadne przeprowadzanie odpowiednich badań laboratoryjnych podczas rutynowych wizyt kontrolnych.<sup>23-25</sup> I chociaż udowodniono, że wyjściowo podwyższona aktywność aminotransferaz nie wiąże się z większym ryzykiem toksycznego uszkodzenia wątroby w wyniku stosowania statyn, wykonanie badań wstępnych może się okazać pomocne w przyszłych dociekaniach diagnostycznych i umożliwić dokonanie porównań.<sup>35</sup> W razie wykrycia podwyższonej aktywności aminotransferaz niezbędne jest powiązanie tego faktu z obrazem klinicznym i przeprowadzenie dalszej diagnostyki.<sup>24</sup>

### Postępowanie z pacjentem z dyslipidemią i podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych

Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi, obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, a jednocześnie z podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych stanowi duże wyzwanie. Niejednokrotnie lekarz musi podjąć decyzję, czy wdrożyć leczenie statyną; w każdym takim przypadku należy rozważyć, czy spodziewane korzyści z terapii przewyższają ryzyko z nią związane (rycina).

Taka sytuacja dotyczy przypadków, w których u pacjentów z wyjściowo prawidłową aktywnością aminotransferaz dochodzi w trakcie leczenia do izolowanego, bezobjawowego wzrostu ich aktywności. Jeśli wzrost ten nie przekracza wartości progowej – trzykrotności górnej granicy normy w przypadku *transaminitis*, można kontynuować podawanie statyn, kontrolując aktywność enzymów wątrobowych.<sup>23</sup> Nie ma zgodności co do tego, po jakim czasie należy te badania powtórzyć. W badaniu HPS próby wątrobowe oznaczano powtórnie po 3 tygodniach, a w AFCAPS/TexCAPS 2 tygodniach, potwierdzając normalizację analizowanych parametrów w ponad 70% przypadków. Inni autorzy sugerują wykonywanie powtórnych badań po upływie 6 tygodni.<sup>53</sup> Inaczej postępuje się w przypadkach, w których aktywność aminotransferaz ponadtrzykrotnie przekracza górną granicę normy. Zaleca się wówczas przerwanie podawania statyny i ponowną ocenę prób wątrobowych po pewnym czasie (również w tym przypadku nie ma

zgodności co do tego, kiedy powtarzać badania). Jeśli podwyższona aktywność aminotransferaz się utrzymuje, należy w dalszym ciągu powstrzymać się od stosowania statyny i przeprowadzić, zależnie od wskazań klinicznych, dalsze badania, w tym wykluczyć obecność dwóch wątrobowych kompleksów awidyny-biotyny oraz interakcji lekowych (np. z paracetamolem, lekami dostępnymi bez recepty i preparatami ziołowymi).<sup>23,24</sup> Jeśli jednak prawdopodobieństwo kliniczne polekowego uszkodzenia wątroby jest niewielkie, należy podjąć próbę leczenia tym samym lekiem w tej samej lub w mniejszej dawce albo inną statyną.<sup>3,12</sup> Nie określono, w jakim czasie od normalizacji aktywności enzymów wątrobowych należałoby optymalnie podjąć leczenie na nowo.

Ze względu na brak danych z badań klinicznych trudno opracować optymalny algorytm stosowania statyn u pacjentów z potwierdzoną i skompensowaną przewlekłą chorobą wątroby. Chociaż Food and Drug Administration obstaje przy zaleceniu, by nie stosować statyn u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby, wielu autorów optuje za tym, aby podejmować takie leczenie, rozpoczynając je od małych dawek (z powodu większej częstości występowania przypadków podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych podczas podawania większych dawek) i kontrolnie oznaczając aktywność enzymów po 2 tygodniach.<sup>53,54</sup> Proponują ponadto powtarzanie badań biochemicznych co miesiąc przez pierwsze 3-4 miesiące, a następnie 4 razy w ciągu roku. Jeśli aktywność aminotransferaz przekracza 3-krotność wartości początkowych, należy rozważyć rezygnację z leczenia. Zanim jednak podejmie się taką decyzję, trzeba przeanalizować, czy pogorszenie parametrów biochemicznych koreluje klinicznie z nasileniem choroby podstawowej, oraz wykluczyć nadużywanie alkoholu i interakcje lekowe. Gdy aktywność enzymów wątrobowych powróci do wartości wyjściowej, można rozważyć podjęcie jeszcze jednej próby leczenia. U takich pacjentów być może wystarczyłoby mniej ściśle monitorowanie czynności wątroby, jednak do czasu uzyskania danych z badań klinicznych po-

twierdzających, że postępowanie takie jest bezpieczne, oraz wypracowania szerszego konsensusu w tej sprawie, należy zachować dużą ostrożność.

## Wnioski

Prowadząc terapię u pacjentów cierpiących na wiele chorób współistniejących i stosujących wiele leków jednocześnie, lekarz podstawowej opieki zdrowotnej zmuszony jest do indywidualizacji postępowania terapeutycznego. Stosowanie statyn, a w efekcie redukcja stężenia cholesterolu LDL, ma krytyczne znaczenie w pierwotnej i wtórnej profilaktyce choroby wieńcowej. Pamiętając o znaczącym zmniejszeniu ryzyka groźnych dla życia zdarzeń sercowo-naczyniowych dzięki stosowaniu tych leków, lekarze POZ nie powinni przerywać terapii u pacjentów, u których wzrost aktywności aminotransferaz pozostaje nieistotny klinicznie lub wynika ze współistnienia potwierdzonych, ustabilizowanych schorzeń przewlekłych. Słuszność takiego postępowania potwierdzają coraz liczniejsze doniesienia dowodzące nie tylko bezpieczeństwa, ale też dodatkowych korzyści ze stosowania statyn w tych grupach pacjentów.

### Oświadczenie

Dr Schiff jest członkiem komitetu doradczego Anadys Pharmaceuticals, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Conatus, Evivar, Gilead, Globeimmune, Johnson & Johnson, Merck, Novartis/Idenix, Roche Molecular, Schering-Plough, and Vertex Pharmaceuticals; członkiem DSMB w Daiichi Sankyo, Johnson & Johnson, Pfizer, Salix Pharmaceuticals, Sanofi-Aventis, and Wyeth; otrzymał granty naukowe od Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Conatus, DebioPharm, Gilead, Globeimmune, Idenix, Labcore, Merck, Novartis/Idenix, Roche Diagnostics, Roche Molecular Systems, Roche Pharmaceuticals, Salix Pharmaceuticals, Sanofi-Aventis, Schering-Plough, Vertex Pharmaceuticals oraz Wyeth; rzecznikiem firm Gilead i Schering-Plough.

Rossana Calderon składa podziękowania dla dr. Joshuy Trabina za pomoc redakcyjną w przygotowaniu artykułu.

Adres do korespondencji: Rossana M. Calderon, MD, Department of Internal Medicine, Mount Sinai Medical Center, 4300 Alton Rd, Miami Beach, FL 33140. E-mail: rossmed78@yahoo.com

Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

### Piśmiennictwo:

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Leading causes of death. FastStats Web site. <http://www.cdc.gov/nchs/FASTATS/lcod.htm>. Accessed February 2, 2010.
- Grundy SM, Cleeman JI, Bairey CN, et al; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program, Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2004;110(6):763]. *Circulation* 2004;110(2):227-239.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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(19):2486-2497.
- Pedersen TR, Kieksus J, Berg K, et al; 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(8934):1383-1389.
- Stein EA. The power of statins: aggressive lipid lowering. *Clin Cardiol* 2003;26(4)(suppl 3):III25-III31.
- Forrester JS, Libby P. The inflammation hypothesis and its potential relevance to statin therapy. *Am J Cardiol* 2007;99(5):732-738.
- Argo CK, Loria P, Caldwell SH, et al. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? *Hepatology* 2008;48(2):662-669.
- Bhardwaj SS, Chalasani N. Lipid lowering agents that cause drug induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007;11(3):597-613.
- Chang CY, Schiano TD. Drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(10):1135-1151.
- Tolman KG. The liver and lovastatin. *Am J Cardiol* 2002;89(12):1374-1380.
- Dujovne CA. Side effects of statins: hepatitis versus "transaminitis" – myositis versus CPKitis. *Am J Cardiol* 2002;89(12):1411-1413.
- Charles EC, Olson KL, Sandhoff BJ, et al. Evaluation of cases of severe statin-related "transaminitis" within a large health maintenance organization. *Am J Med* 2005;118(6):618-624.
- Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):52C-60C.
- Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology* 2005;41(4):690-695.
- Alla V, Abraham J, Siddiqui J, et al. Autoimmune hepatitis triggered by statins. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(8):757-761.
- Pelli N, Setti M, Ceppa P, et al. Autoimmune hepatitis revealed by atorvastatin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(8):921-924.
- Onofrei MD, Butler KL, Fuke DC, et al. Safety of statin therapy in patients with preexisting liver disease. *Pharmacotherapy* 2008;28(4):522-529.
- Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, et al. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl* 2004;10(8):1018-1023.
- US Food and Drug Administration (FDA). PhRMA/FDA/ASSLD drug induced hepatotoxicity white paper post marketing considerations: November 2000. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/ucm091462.pdf>. Accessed February 2, 2010.
- Senior JR. Monitoring for hepatotoxicity: what is the predictive value of liver function tests? *Clin Pharmacol Ther* 2009;85(3):331-334.
- US Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration (FDA); Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry: drug-induced liver injury: premarketing clinical eva-



- luation. Published July 2009. <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm174090.pdf>. Accessed February 2, 2010.
22. Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci* 2005;329(2):62-65.
  23. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):89C-94C.
  24. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N; National Lipid Association Statin Safety Task Force, Liver Expert Panel. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):77C-81C.
  25. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002;106(8):1024-1028.
  26. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-2207.
  27. Stein EA, Amerena J, Ballantyne CM, et al. Long term efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg in patients with severe hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2007;100(9):1387-1396.
  28. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.
  29. Pfeffer MA, Keech A, Sacks FM, et al. Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials: Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2002;105(20):2341-2346.
  30. De Denu S, Spinler SA, Miller K, et al. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004;24(5):584-591.
  31. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007;370(9601):1781-1790.
  32. Newman C, Tsai J, Szarek M, et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 complete trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol* 2006;97:61-67.
  33. Downs JR, Clearfield M, Weis S, 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(20):1615-1622.
  34. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) Study results: two year efficacy and safety followup. *Am J Cardiol* 1994;74(7):667-673.
  35. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data – 2005. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):6C-26C.
  36. Jacobson TA. Statin safety: lessons from new drug applications for marketed statins. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):44C-51C.
  37. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98(5):960-967.
  38. Ekstedt M, Franzén L, Mathiesen UL, et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *J Hepatol* 2007;47(1):135-141.
  39. Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology* 2006;44(2):466-471.
  40. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk from statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126(5):1287-1292.
  41. Vuppalanchi R, Chalasani N. Statins for hyperlipidemia in patients with chronic liver disease: are they safe? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(7):838-839.
  42. Rallidis LS, Drakoulis CK, Parasi AS. Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Atherosclerosis* 2004;174(1):193-196.
  43. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Viral hepatitis topics: statistics and surveillance. <http://www.cdc.gov/hepatitis/Statistics.htm#section1>. Accessed February 2, 2010.
  44. Khorashadi S, Hasson NK, Cheung RC. Incidence of statin hepatotoxicity in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(7):902-907.
  45. Gibson K, Rindone JP. Experience with statin use in patients with chronic hepatitis C infection. *Am J Cardiol* 2005;96(9):1278-1279.
  46. Lonardo A, Loria P, Carulli N. Dysmetabolic changes associated with HCV: a distinct syndrome? *Intern Emerg Med* 2008;3(2):99-108.
  47. Bader T, Fazili J, Madhoun M, et al. Fluvastatin inhibits hepatitis C replication in humans. *Am J Gastroenterol* 2008;103(6):1383-1389.
  48. Ye J, Wang C, Sumpter R Jr, et al. Disruption of hepatitis C virus RNA replication through inhibition of host protein geranylgeranylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(26):15865-15870.
  49. Ritzel U, Leonhardt U, Nather M, et al. Simvastatin in primary biliary cirrhosis: effects on serum lipids and distinct disease markers. *J Hepatol* 2002;36(4):454-458.
  50. Sorokin A, Brown JL, Thompson PD. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2007;194(2):293-299.
  51. El-Serag HB, Johnson ML, Hachem C, et al. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in a large cohort of patients with diabetes. *Gastroenterology* 2009;136(5):1601-1608.
  52. Zachoval R, Gerbes AL, Schwandt P, et al. Short-term effects of statin therapy in patients with hyperlipoproteinemia after liver transplantation: results of a randomized cross-over trial. *J Hepatol* 2001;35(1):86-91.
  53. Anfossi G, Massucco P, Bonomo K, et al. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14(4):215-224.
  54. Russo MW, Jacobson IM. How to use statins in patients with chronic liver disease. *Cleve Clin J Med* 2004;71(1):58-62.
  55. Simonson SG, Martin PD, Mitchell P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rosuvastatin in subjects with hepatic impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58(10):669-675.
  56. Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, et al; Pravastatin in Chronic Liver Disease Study Investigators. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology* 2007;46(5):1456-1463.



**Komentarz:**  
**doc. dr hab. med.**  
**Tomasz Zieliński**  
**Klinika Niewydolności Serca**  
**i Transplantologii, Instytut**  
**Kardiologii w Warszawie**

**Z**e względu na korzystny wpływ statyn w pierwotnej i wtórnej prewencji choroby wieńcowej oraz innych chorób układu krążenia wywołanych miazdzącą tę grupę leków coraz częściej stosuje się u osób z hipercholesterolemią, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i chorobą wieńcową. Zazwyczaj to specjalista jest tym, który rozpoczyna terapię statynami, raczej ją kontynuuje i w razie potrzeby intensyfikuje.

Statyny stały się lekami tak powszechnymi w terapii kardiologicznej, że przyjmują je prawie wszyscy chorzy. Przyczyny niestosowania statyn przez pacjentów, którzy powinni je otrzymać, są nie zawsze do końca jasne. Okazuje się, że na decyzję o przerwaniu leczenia wpływ mają często obawy pacjenta przed działaniami niepożądanymi oraz brak zrozumienia celu przyjmowania leku.

Częstym powodem niezalecania leczenia statynami lub rezygnacji samych pacjentów z takiej terapii są objawy mało swoiste, takie jak bóle mięśniowe, uczucie wzdęcia i dyskomfortu w nadbrzuszu czy też stwierdzenie niewielkiego wzrostu aktywności aminotransferaz w surowicy.

Jeśli w ocenie przeciwwskazań poprzestanie się na tak nieprecyzyjnie określonych objawach, istnieje duże ryzyko, że liczna grupa chorych, którzy powinni być leczeni statynami, takiego leczenia nie otrzyma. Metody różnicowania bólów mięśniowych wynikających z uszkodzenia mięśni w przebiegu leczenia statynami i innych częstych przyczyn tych dolegliwości zostały omówione w artykule Jacobsona,<sup>1</sup> który ukazał się w „MpD” w kwietniu 2009 roku.

Zainteresowanie problemem możliwości i bezpieczeństwa stosowania statyn w chorobach wątroby w ostatnich latach wyraźnie się zwiększyło. Problem ten został już poruszony w pracy Tandry i wsp.,<sup>2</sup> która ukazała się w styczniowym numerze „MpD” z bardzo ciekawym komentarzem prof. Marka Hartleba. Istnieje więcej przesłanek, choć nie są one oparte na wynikach dużych badań klinicznych z randomizacją, że stosowanie statyn u pacjentów z niektórymi przewlekłymi chorobami wątroby może być uzasadnione i nie zwiększa ryzyka uszkodzenia wątroby.

Najczęstszą metodą wstępnej oceny uszkodzenia wątroby, a zarazem zalecanym sposobem monitorowania hepatotoksyczności statyn jest oznaczanie aktywności aminotransferaz. Przed rozpoczęciem terapii statynami należy oznaczyć wyjściową aktywność aminotransferaz, a w przypadku jej znaczącego podwyższenia przeprowadzić pogłębioną diagnostykę, głównie w celu wykluczenia ostrego lub przewlekłego zapalenia wątroby, jak również innych przyczyn jej toksycznego, np. polekowego, uszkodzenia.

Bardzo ważne jest zwrócenie uwagi na stosowany już od wielu lat, ale w mojej opinii nadal przydatny algorytm postępowania przedstawiony na rycinie 1 omawianego artykułu. Wykonanie kontrolnego badania w okresie pierwszych 12 tygodni leczenia, czyli w czasie największego uwalniania aminotransferaz u pacjentów leczonych statynami, kolokwialnie, lecz trafnie określanego mianem *transaminitis*, może skutkować nieuzasadnionym odstawieniem statyn, na co wskazują autorzy artykułu. Celowość takich powtarzanych oznaczeń monitorujących aktywność aminotransferaz w surowicy bywa w niektórych publikacjach kwestionowana ze względu na koszty oraz brak bezpośredniego związku między podwyższeniem ich aktywności a uszkodzeniem wątroby w wyniku działania statyn.<sup>3</sup> Jednak w mojej opinii i zgodnie z NCEP III Panel<sup>4</sup> jest zbyt wcześnie na rezygnację z okresowej kontroli aktywności aminotransferaz.

W przypadku pacjentów leczonych ambulatoryjnie, u których wytyczne odnośnie do częstości wykonywania kontrolnych badań biochemicznych, w tym wstępnych przed rozpoczęciem leczenia statynami, nie zawsze są przestrzegane, wykonanie tego badania w trakcie leczenia pozwala na wychwylenie chorych z chorobami wątroby, u których leczenie statyną może być niewskazane.

Przerwanie leczenia statynami jest zalecane przy aktywności aminotransferaz przekraczającej trzykrotnie górną gra-

nicę normy, z próbą ich powtórnego podania (inna statyna lub zmniejszona dawka) po normalizacji aktywności enzymów. W przypadku podwyższenia aktywności <3 razy zaleca się utrzymanie leczenia statynami i kontrolę w ciągu 6 tygodni.

Problem leczenia statynami pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby lub podwyższoną aktywnością aminotransferaz jest niebagatelny, gdyż ocenia się, że częstość występowania niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD – *non-alcoholic fatty liver disease*), będącej najczęstszą przyczyną chorób wątroby w populacji krajów Europy Zachodniej, wynosi około 25%,<sup>5</sup> z czego większość przypadków przebiega bezobjawowo lub skąpoobjawowo i pozostaje nierozpoznana.<sup>6</sup>

Istnieją dość zbieżne opinie co do tego, że w przypadku NAFLD i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, bez jawnych cech marskości wątroby, u większości chorych leczenie statynami ma kliniczne uzasadnienie i może być bezpiecznie stosowane.<sup>2,3</sup> Warto przypomnieć, że nie należy stosować statyn w przypadku ostrego zapalenia wątroby lub ostrego niezapalnego uszkodzenia wątroby. U chorych z marskością wątroby decyzja o leczeniu statynami jest trudna i powinna być zarezerwowana dla lekarzy specjalistów – internistów, hepatologów lub kardiologów – musi też uwzględniać zarówno stopień zaawansowania marskości, jak i nasilenie ryzyka sercowo-naczyniowego.

Na zakończenie chciałbym jeszcze podkreślić, że u osób z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i przewlekłą chorobą wątroby decyzja o leczeniu statynami musi być w każdym przypadku podejmowana na podstawie bardzo szczegółowej analizy korzyści i ryzyka.

#### Piśmiennictwo:

1. Jacobson TA. Toward "pain-free" statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. *Mayo Clin Proc* 2008;83:687-700.
2. Tandra S, Wuppalanchi R. Use of statins in patients with liver disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009;11:272-8.
3. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert Panel. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006;97:77C-81C.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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;285:2486-97.
5. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis* 2008;28:339-50.
6. Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis* 2010;42:272-82.