

Zastosowanie statyn w chorobach wątroby

W SKRÓCIE

Wśród osób z przewlekłymi chorobami wątroby miażdżycza jest równie powszechna jak w populacji ogólnej. Ponadto najnowsze dane wskazują, że u chorych na niealkoholową chorobę tłuszczeniową wątroby ryzyko sercowo-naczyniowe jest większe, niż wynikałoby to z analizy występujących u nich klasycznych czynników ryzyka. Jednoznaczne dowody wskazują, że miażdżycza jest ważną przyczyną powikłań i zgonów osób z chorobami wątroby, a zatem że w tej grupie pacjentów należy rozważyć intensywną korektę czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym zastosowanie leków hipolipemizujących, a zwłaszcza statyn. Wszystkie statyny są metabolizowane w wątrobie i wszystkie mogą być przyczyną nieprawidłowych wyników testów wątrobowych. Oczywiście jest zatem pytanie, czy w przypadku wyjściowej choroby wątroby stosowanie leków tej grupy jest bezpieczne. Jak wskazują nowe badania nad tym zagadnieniem oraz stanowisko grupy ekspertów amerykańskich noszącej nazwę Liver Expert Panel, statyny są przeważnie dobrze tolerowane przez chorych na różne przewlekłe schorzenia wątroby, takie jak niealkoholowa choroba tłuszczeniowa wątroby, pierwotna żółciowa marskość wątroby czy wirusowe zapalenie wątroby typu C. Wydają się one również bezpieczne u chorych z marskością wątroby pozostających w stanie stabilnym. Zdekompensowana marskość wątroby lub ostra niewydolność wątroby powinny być natomiast uznane za przeciwwskazania do stosowania leków hipolipemizujących. W tych stanach korzyść z takiego leczenia jest mało prawdopodobna z powodu ogólnie poważnego rokowania. Rutynowe prowadzenie monitorowania czynności wątroby w trakcie leczenia statynami jest procedurą zalecaną, ale kwestionuje się jej zasadność ekonomiczną. Reasumując, korzyści ze stosowania statyn u pacjentów z wyjściowymi chorobami wątroby, u których są wskazania do stosowania tych leków, znacznie przewyższają zagrożenie bardzo rzadkimi przypadkami poważnych uszkodzeń wątroby pod wpływem tych leków.

Wprowadzenie

Na podstawie badań Third National Health and Nutrition Examination Survey [1988-1994; n=15 676; program badawczy zaprojektowany w celu oceny stanu zdrowia i stanu odżywienia dorosłych i dzieci w USA; oceny dokonuje się zarówno na podstawie wywiadów, jak i badań specjalistycznych – przyp. tłum.],¹ w których w badanej grupie oceniano aktywność aminotransferaz, szacuje się, że przewlekłą chorobę wątroby ma 8% dorosłych Amerykanów. U ponad 2/3 tych osób za przyczynę nieprawidłowych wyników testów wątrobowych uznaje się niealkoholową chorobę tłuszczeniową wątroby, rozpoznawaną na podstawie takich przesłanek jak otyłość, oporność na insulinę lub cukrzyca, dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze. Z kilku długotrwałych badań wynika, że choroby sercowo-naczyniowe są znacząco częstszymi przyczynami zgonów

osób z niealkoholową chorobą tłuszczeniową wątroby niż powikłania bezpośrednio związane z chorobą wątroby.^{2,3} Niestety współwystępowanie klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego jest coraz częściej rozpoznawane także u chorych na inne przewlekłe choroby wątroby, takie jak pierwotna żółciowa marskość wątroby czy przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby.⁴ Lekarze powinni zawsze poza właściwym leczeniem rozpoznawanej choroby wątroby przeprowadzać analizę występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, na przykład dyslipidemii, a następnie intensywnie te czynniki modyfikować.

Statyny są najczęściej zalecaną grupą leków hipolipemizujących, ponieważ mają potwierdzoną wysoką skuteczność w zmniejszaniu częstości zawałów mięśnia sercowego, udarów mózgu, miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych i umieralności zwią-

Sweta Tandra, MD
Raj Vuppalanchi, MD

Division of Gastroenterology and
Hepatology, Indiana University
School of Medicine, Indianapolis,
USA

Current Treatment Options in
Cardiovascular Medicine
2009;11:272-278

Tłum. dr med. Iwona
Korzeniewska-Rybicka

zanej z tymi chorobami.⁵ Normalizują zaburzenia lipidowe (zmniejszają stężenie cholesterolu LDL o 20-60%, zwiększają stężenie cholesterolu HDL o 5-10% i zmniejszają stężenie triglicerydów o 10-33%) przez hamowanie aktywności reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A. W Stanach Zjednoczonych Food and Drug Administration (FDA) dopuściła do obrotu 6 statyn: lowastatynę, prawastatynę, symwastatynę, fluwastatynę, atorwastatynę i rosuwastatynę. Są to leki bardzo dobrze tolerowane, choć niekiedy powodują działania niepożądane ze strony wątroby, mięśni szkieletowych czy nerek.⁶ Miopatia spowodowana stosowaniem statyn jest stosunkowo rzadkim powikłaniem (1 na 1000 leczonych), a rabdomioliza zdarza się jeszcze rzadziej (1 na 10 000 leczonych). W badaniach klinicznych niewielkie do umiarkowanego zwiększenie aktywności aminotransferaz jest notowane u 20-30 na 1000 leczonych statynami, podczas gdy ta częstość dla grup kontrolnych wynosi 0,6 na 1000. Z danych dotyczących związku między stosowaniem statyn a zwiększeniem aktywności aminotransferaz wynika, że wystąpienie tego działania niepożądanego zależy od dawki leków; im większa dawka, tym większe prawdopodobieństwo nieprawidłowych wyników testów wątrobowych.⁷ Wszystkie obecnie dostępne statyny są eliminowane z organizmu głównie przez metabolizm wątrobowy, stąd obawa, że w chorobach wątroby leki te mogą osiągać stężenia inne od oczekiwanych. Z założenia tego wywodzi się błędna koncepcja, że podawanie statyn pacjentowi, u którego występuje patologia wątroby, zwiększa ryzyko szkodliwego oddziaływania statyn na ten narząd. Doprowadziło to do umieszczenia w trzecim raporcie National Cholesterol Education Program [amerykańskie rekomendacje dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych – przyp. tłum.] wpisu, że statyny są przeciwwskazane u chorych z aktywnymi chorobami wątroby.⁸ W charakterystykach statyn opracowywanych przez wytwórców tych leków również znalazł się zapis, aby przed rozpoczęciem leczenia oznaczyć aminotransferazy i nie przepisywać statyn osobom z ich przewlekłe zwiększoną aktywnością. Po ponad 20 latach doświadczeń ze stosowaniem statyn i przeprowadzeniu kilku dużych kontrolowanych badań klinicznych tych leków wiemy, że częstość ostrej niewydolności wątroby w przebiegu terapii statynami nie jest większa niż częstość idiopatycznej ostrej niewydolności tego narządu.⁹ W opublikowanym niedawno prospektywnym badaniu z udziałem 300 osób z podejrzeniem polekowego uszkodzenia wątroby w mechanizmie idiosynkrazji zgłoszonych do Drug-Induced Liver Injury Network tylko u 14 osób (5%) stwierdzono związek tych zaburzeń ze stosowaniem statyny w monoterapii lub równocześnie z innymi lekami, przy czym żaden z tych przypadków nie zakończył się zgonem.¹⁰ Statyny powodują najczęściej niewielkie bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz. W artykule dokonano analizy zagadnień związanych ze stosowaniem statyn w poszczególnych chorobach wątroby.

Leczenie

Zastosowanie statyn w przewlekłych chorobach wątroby o różnej etiologii

Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby

Niealkoholowe stłuszczenie wątroby jest obecnie najczęstszą chorobą wątroby występującą blisko u jednej trzeciej Amerykanów.¹¹

U większości z tych chorych występują jednocześnie cechy zespołu metabolicznego, takie jak otyłość, dyslipidemia i cukrzyca. Są to, podobnie jak palenie tytoniu, klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Dodatkowo coraz więcej dowodów wskazuje na to, że samo niealkoholowe stłuszczenie wątroby stanowi niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, a ryzyko z nim związane jest silniejsze od ryzyka wynikającego ze współwystępowania wymienionych powyżej klasycznych czynników.² W najnowszych badaniach potwierdzono wcześniejsze wnioski, że choroby serca i naczyń są głównymi przyczynami zgonów u chorych z niealkoholową chorobą stłuszczeniową wątroby, zatem w kompleksowym leczeniu tych pacjentów często zachodzi potrzeba stosowania statyn.^{2,3} Z drugiej strony, z powodu opisywanego niekorzystnego wpływu statyn na wątrobę, gastroenterolodzy i hepatolodzy są często pytani o bezpieczeństwo stosowania statyn u osób z zaburzeniami lipidowymi i zwiększoną wyjściową aktywnością aminotransferaz.

W dwóch dużych retrospektywnych badaniach ocenialiśmy częstość występowania łagodnych, umiarkowanych i ciężkich uszkodzeń wątroby pod wpływem stosowania atorwastatyny, symwastatyny i lowastatyny przez 6 miesięcy.^{12,13} W pierwszym z nich porównywaliśmy testy wątrobowe w trzech grupach pacjentów: grupie 342 leczonych statynami osób z hiperlipidemią i wyjściowo zwiększoną aktywnością aminotransferaz, grupie 1437 leczonych statynami osób z hiperlipidemią i prawidłową aktywnością aminotransferaz (grupa kontrolna leczonych statynami) oraz grupie 2245 nieotrzymujących statyn osób z wyjściowo zwiększoną aktywnością aminotransferaz (grupa kontrolna nieleczonych statynami). W porównaniu z grupą kontrolną leczonych statynami u osób z wyjściowo zwiększoną aktywnością aminotransferaz leczonych statynami stwierdzono znamienne częstsze małe lub umiarkowane dalsze wzrosty aktywności tych enzymów (1,9% v. 4,7%, p=0,002), ale nie poważne wzrosty ich aktywności (0,2% v. 0,6%, p=0,6). W porównaniu z grupą kontrolną nieleczonych statynami u osób z wyjściowo zwiększoną aktywnością aminotransferaz leczonych statynami różnice wzrostów aktywności aminotransferaz nie były jednak istotne (1,9% v. 4,7%, p=0,2 dla wzrostów małych/umiarkowanych i 0,4% v. 0,6% dla wzrostów dużych). Podobne wnioski wysunięto na podstawie badania o nazwie Pravastatin Pooling Project, w którym oceniano pacjentów średnio przez 5 lat leczonych prawastatyną.¹⁴ Ponadto w kilku badaniach pilotowych, w których stosowano atorwastatynę, rosuwastatynę i prawastatynę przez okres od 6 do 21 miesięcy, wykazano normalizację aktywności aminotransferaz nawet u 78% pacjentów,¹⁵⁻¹⁷ co wskazuje, że wyniki testów wątrobowych mogą się poprawić wraz z prawidłową korekcją dyslipidemii. Istniejące dane dostarczają zatem przesłanek, że osoby z niealkoholową chorobą stłuszczeniową wątroby nie należą do grupy ryzyka uszkodzenia wątroby pod wpływem stosowania statyn.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Zespół nieprawidłowości metabolicznych związany z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (WZW typu C), na który składają się oporność na insulinę, hipercholesterolemia i stłuszczenie

wątroby, jest rozpoznawany coraz częściej.¹⁸ Według kryteriów National Cholesterol Education Program (NCEP) zespół ten różni się od klasycznego zespołu metabolicznego, ponieważ nie jest związany z otyłością, aterogenną dyslipidemią ani nadciśnieniem tętniczym. Zachodzi jednak obawa, że także w jego przebiegu przedwcześnie rozwija się miażdżyca, choć mechanizm tego procesu nie został jak dotąd poznany. Klasyczny zespół metaboliczny zgodny z kryteriami NCEP stwierdza się nawet u 26% chorych na WZW typu C.¹⁹ Nie rozstrzygnięto, czy wśród chorych na WZW typu C umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych jest większa, bowiem ustalenie tej zależności utrudnia złożony naturalny przebieg choroby, jednak lekarze często rozważają stosowanie u tych chorych statyn z powodu zaburzeń lipidowych. Khorashadi i wsp.²⁰ porównywali wyniki testów wątrobowych przeprowadzonych u 166 pacjentów z WZW typu C i 332 bez tego schorzenia, w których to grupach przez 12 miesięcy stosowano z powodu zaburzeń lipidowych statyny (symwastatynę lub lowastatynę), a także uwzględnili w analizie wyniki testów wątrobowych 332 pacjentów z WZW typu C nieleczonych statyną. U leczonych statyną nie stwierdzono znacząco istotnych różnic we wzroście aktywności aminotransferaz, niezależnie od tego, czy były to osoby zakażone wirusem zapalenia wątroby typu C, czy też nie (wzrost łagodny do umiarkowanego odpowiednio u 22,9% i 9,2%; duży wzrost odpowiednio u 1,2% i 1%). W dwóch innych badaniach z zastosowaniem symwastatyny u chorych na WZW typu C stwierdzono, że lek jest skuteczny w redukcji cholesterolu LDL i nie wpływa w istotny sposób na aktywność aminotransferaz.^{21,22} Aktualne dane wskazują zatem, że chorzy na przewlekłe WZW typu C nie należą do grupy ryzyka uszkodzenia wątroby pod wpływem stosowania statyn.

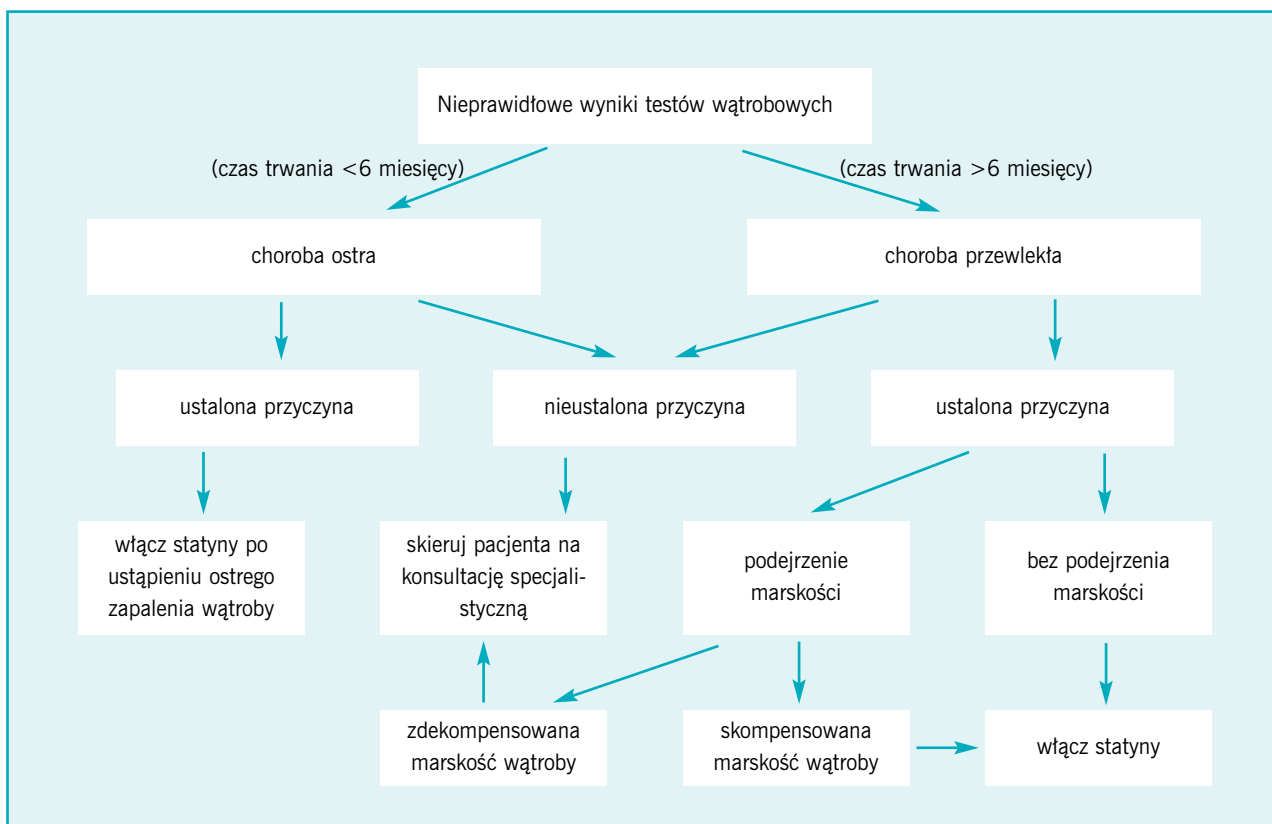
Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Z powodu cholestazy będącej skutkiem zaburzeń wydzielania żółci hipercholesterolemia występuje nawet u co trzeciego chorego na pierwotną żółciową marskość wątroby.²³ Longo i wsp.²⁴ przez 6,2 roku obserwowali 400 chorych na pierwotną żółciową marskość wątroby z bardzo nasiloną hipercholesterolemią i nie stwierdzili w tej grupie większej częstości powikłań sercowo-naczyniowych, co prawdopodobnie jest skutkiem zmniejszenia utleniania LDL. Inni badacze wskazywali także na ochronną rolę zwiększonego w tej chorobie stężenia cholesterolu HDL.²⁵ Ochronne działanie znika jednak wraz z postępem włóknienia wątroby, kiedy stężenie cholesterolu HDL się zmniejsza. Allocca i wsp.²⁶ wykazali ostatnio, że u chorych na pierwotną żółciową marskość wątroby, u których występują klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, błona wewnętrzna środkowa naczyn jest grubsza i w związku z tym mogą być oni bardziej zagrożeni powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Na podstawie prospektywnego badania o dużej liczbie uczestników należy uznać, że leczenie hipercholesterolemii jest uzasadnione u chorych na pierwotną żółciową marskość wątroby, u których stwierdza się klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego lub niskie stężenie cholesterolu HDL.

W kilku doniesieniach sugerowano wprowadzić, że statyny zmniejszają cholestazę i całkowite stężenie kwasów żółciowych u chorych na pierwotną żółciową marskość wątroby, ale pojawiły się wątpliwości dotyczące kumulacji statyn i osiągania przez nie toksycznych stężeń w stanach cholestazy. W nowym badaniu klinicznym, w którym atorwastatynę stosowano przez 4 tygodnie (1 pacjent otrzymywał lek w dawce 10 mg/24h, 13 pacjentów w dawce 20 mg/24h, a kolejnych 2 w dawce 40 mg/24 h), a dodatkowo podawano kwas ursodezoksycholowy, stwierdzono 2-3-krotne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT).²⁷ Nie obserwowano natomiast żółtaczk ani znaczącego uszkodzenia wątroby. W innym małym badaniu z udziałem 6 pacjentek stosowanie przez 2 miesiące symwastatyny w dawce 5 mg/24h lub 20 mg/24h nie wiązało się ze wzrostem aktywności aminotransferaz.²⁸ Z abstraktu opisującego analizę długotrwałego stosowania statyn wynika, że było to leczenie bezpieczne w obserwowanej przez 10 lat grupie chorych na pierwotną żółciową marskość wątroby; 58 osób z tej grupy otrzymywało statyny, z czego 38 atorwastatynę, 9 symwastatynę, 5 prawastatynę, 2 rosuwastatynę, 2 fluwastatynę i 2 fluwastatynę z ezetymibem.²⁹ Średni czas stosowania statyny to 41 miesięcy (zakres 3-125 miesięcy), a mediana to 36 miesięcy. U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano istotnych wzrostów aktywności AlAT podczas leczenia. Z danych tych wynika, że statyny są lekami bezpiecznymi u chorych na pierwotną żółciową marskość wątroby. Do czasu przeprowadzenia dużych badań prospektywnych z długotrwałą obserwacją w trakcie takiej terapii należy zachowywać ostrożność. Podczas stosowania statyn u chorych na pierwotną żółciową marskość wątroby należy zatem monitorować czynność, wątroby regularnie wykonując testy wątrobowe.

Zastosowanie statyn w stabilnej lub skompensowanej marskości wątroby

Zanim u chorych z marskością wątroby dojdzie do dekompenсации objawiającej się wodobrzuszem, krwawieniem z żyłaków przełyku czy encefalopatią wątrobową, często przez wiele lat pozostają oni w stabilnym stanie klinicznym. Jak wynika z informacji zawartej w drukach informacyjnych tych leków (charakterystyki produktów leczniczych i ulotki dla pacjenta), w badaniach farmakokinetyki statyn u osób ze skompensowaną marskością wątroby nie stwierdzono istotnych różnic ocenianych parametrów.³⁰⁻³³ W kilku badaniach retrospektywnych o różnej liczbie uczestników ze skompensowaną marskością wątroby nie stwierdzano znaczącego zwiększenia uszkodzeń wątroby podczas stosowania statyn. W prospektywnym badaniu klinicznym oceniano bezpieczeństwo prawastatyny w dużej dawce u osób z hipercholesterolemią, wśród których byli też chorzy ze skompensowaną marskością wątroby. Stwierdzono, że leki te są dobrze tolerowane przez takich chorych.³⁴ Jest również prawdopodobne, że wiele osób z niewykrytą skompensowaną marskością wątroby otrzymuje statyny bez istotnych powikłań ze strony wątroby. Według stanowiska Liver Expert Panel nie ma rzetelnych przesłanek, aby uznać skompensowaną marskość wątroby za przeciwwskazanie do stosowania statyn.³⁵ Ostatnio opublikowano wyniki pilotowego badania z kon-



Rycina 1. Algorytm postępowania w przypadku osób z chorobami wątroby mających wskazania do stosowania statyn

trolną grupą placebo, w którym osoby z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym stosowały symwastatynę przez okres do 4 tygodni. Stwierdzono, że pod wpływem leczenia zmniejszyło się ciśnienie w żyłach wrotnej i nastąpiła poprawa perfuzji wątrobowej, oraz potwierdzono bezpieczeństwo leku.³⁶

Zastosowanie statyn w raku wątrobowokomórkowym

Donoszono, że statyny hamują proliferację i indukują apoptozę w wielu typach komórek nowotworowych w modelach zwierzęcych. W dwóch badaniach oceniano skuteczność prawastatyny w paliatywnym leczeniu raka wątrobowokomórkowego^{37,38} i nie stwierdzono uszkodzenia wątroby spowodowanego tym leczeniem. Prawastatyna i potencjalnie inne statyny wydają się zatem bezpieczne u chorych na raka wątrobowokomórkowego.

Zastosowanie statyn po przeszczepieniach wątroby

Zaburzenia lipidowe u biorców przeszczepów wątroby, choć występują rzadziej niż u biorców innych narządów mięsnych, wydają się związane z przyspieszoną aterosclerozą. W długoterminowej obserwacji pacjentów po przeszczepieniu hiperlipidemię stwierdza się u 20-60% z nich.^{39,40} Działania niepożądane związane ze stosowaniem statyn stanowią u tych pacjentów istotny problem ze względu na zmiany aktywności enzymów wątrobowych pod wpływem stosowanych leków immunosupresyjnych. W retrospektywnej analizie przeprowadzonej wśród biorców przeszczepów, którzy przez 12 miesięcy stosowali symwastatynę (n=5), prawastatynę (n=40),

fluwastatynę (n=1), atorwastatynę (n=5) lub lowastatynę (n=3), nie stwierdzono żadnych zaburzeń w zakresie testów wątrobowych.⁴¹ Biorcy przeszczepów wątroby wydają się dobrze tolerować leczenie statynami, choć należy uwzględnić to, że stosowane u takich pacjentów leki z innymi grupami mogą silnie blokować aktywność enzymów wątrobowych, np. podrodziny izoenzymów CYP3A. Atorwastatyna, lowastatyna, prawastatyna i symwastatyna są intensywnie metabolizowane w wątrobie z udziałem izoenzymu CYP3A4, zatem interakcja z inhibitorami tego enzymu (np. flukonazolem czy diltiazemem) polega na zaburzeniu eliminacji tych leków.

Zastosowanie statyn w zdekompensowanej marskości wątroby lub ostrej niewydolności wątroby

Rokowanie w zdekompensowanej marskości wątroby czy ostrej niewydolności wątroby jest poważne, nie wydaje się więc prawdopodobne, aby chorzy w tych sytuacjach klinicznych odnosili korzyść ze stosowania leczenia hipolipemizującego. Zasadne jest zatem unikanie stosowania statyn w tych sytuacjach. Zgodnie ze stanowiskiem Liver Expert Panel zarówno zdekompensowana marskość wątroby, jak i ostra niewydolność wątroby są przeciwwskazaniami do stosowania statyn.³⁵

Skojarzone leczenie hipolipemizujące w przewlekłych chorobach wątroby

Łączenie statyn z innymi lekami hipolipemizującymi jest czasami praktykowane w celu znaczącego zmniejszenia stężenia

cholesterolu LDL, co uzyskuje się często mimo zmniejszenia dawki samej statyny. Obecnie w Stanach Zjednoczonych są dostępne następujące preparaty złożone: połączenie symwastatyny z ezetymibem, połączenie symwastatyny z niacyną i połączenie lowastatyny z niacyną. Dane dotyczące bezpieczeństwa takich połączeń u chorych z przewlekłymi chorobami wątroby są skąpe.

Rutynowe monitorowanie aminotransferaz

U osób, które zaczynają stosować statyny, rekomendowane jest obecnie rutynowe monitorowanie czynności wątroby. Zasadność ekonomiczna tego zalecenia jest jednak kwestionowana, ponieważ działania niepożądane ze strony wątroby mają często charakter reakcji idiosynkratycznej i nie można ich przewidzieć na podstawie rutynowego monitorowania laboratoryjnego. Stosunek korzyści do spodziewanego ryzyka uzasadnia stosowanie tych leków u osób z grup zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego i tych z jawną klinicznie chorobą powstałą na podłożu miażdżycy. Pojawiające się wątpliwości spowodowały, że komitet doradczy w dziedzinie chorób wątroby zaproponował, aby przeanalizowano ponownie zasadność wprowadzenia przez FDA wytycznej dotyczącej monitorowania aktywności aminotransferaz podczas leczenia statynami.

Nasze zalecenia

Kiedy u pacjenta z nieprawidłowymi wynikami testów wątrobowych istnieją wskazania do stosowania statyn, na początku nale-

ży ustalić, czy choroba wątroby ma charakter ostry (tzn. trwa <6 miesięcy u osób bez wcześniejszej patologii wątroby), czy też jest to choroba przewlekła. Jeśli stwierdza się ostre zapalenie wątroby, należy ponownie rozważyć stosowanie statyny po wyleczeniu z tej choroby. Jeśli przyczyna ostrego zapalenia wątroby jest nieznaną, należy skierować pacjenta do hepatologa. Wszyscy chorzy z przewlekłymi chorobami wątroby mogą natomiast stosować statyny, jeśli są one wskazane. Jeśli występuje podejrzenie marskości wątroby, należy skierować pacjenta do hepatologa. Pacjenci ze skompensowaną marskością wątroby mogą być leczeni statynami, należy natomiast unikać stosowania leków z tej grupy u osób ze zdekompensowaną marskością wątroby z żółtaczką, zaburzeniami krzepnięcia lub jawną encefalopatią wątrobową (ryc. 1).

Nie zgłoszono żadnych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

Adres do korespondencji:

Raj Vuppala, MD Division of Gastroenterology and Hepatology, Indiana University School of Medicine, 1050 Wishard Boulevard, RG 4100, Indianapolis, IN 46202, USA

E-mail: rvuppala@iupui.edu

© Copyright 2010 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Science Inc. i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska.

Piśmiennictwo:

- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM: The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98:960-967.
- Rafi q N, Bai C, Fang Y, et al.: Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:234-238.
- Targher G, Marra F, Marchesini G: Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia* 2008; 51:1947-1953.
- Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al.: Differences and similarities in early atherosclerosis between patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis B and C. *J Hepatol* 2007;46:1126-1132.
- Shalev V, Chodick G, Silber H, et al.: Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169:260-268.
- Brown WV: Safety of statins. *Curr Opin Lipidol* 2008;19:558-562.
- de Denu S, Spinler SA, Miller K, Peterson AM: Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004;24:584-591.
- 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;285:2486-2497.
- Tolman KG: The liver and lovastatin. *Am J Cardiol* 2002;89:1374-1380.
- Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al.: Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008;135:1924-1934.
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al.: Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-1395.
- Chalasani N, Aljadhay H, Kesterson J, et al.: Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126:1287-1292.
- Vuppala 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;329:62-65.
- 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;105:2341-2346.
- Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, et al.: Efficacy of atorvastatin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism* 2008;57:1711-1718.
- Ahmed MH: Rosuvastatin: a safe and effective treatment for dyslipidaemia associated with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Scand J Gastroenterol* 2006, 41:631.
- Rallidis LS, Drakoulis CK, Parasi AS: Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Atherosclerosis* 2004;174:193-196.
- Sheikh MY, Choi J, Qadri I, et al.: Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome. *Hepatology* 2008;47:2127-2133.
- Hanouneh IA, Feldstein AE, Lopez R, et al.: Clinical significance of metabolic syndrome in the setting of chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:584-589.
- Khorshadi S, Hasson NK, Cheung RC: Incidence of statin hepatotoxicity in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:902-907.
- Gibson K, Rindone JP: Experience with statin use in patients with chronic hepatitis C infection. *Am J Cardiol* 2005;96:1278-1279.
- Segarra-Newnham M, Parra D, Martin-Cooper EM: Effectiveness and hepatotoxicity of statins in men seropositive for hepatitis C virus. *Pharmacotherapy* 2007;27:845-851.
- Sorokin A, Brown JL, Thompson PD: Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2007;194:293-299.
- Longo M, Crosignani A, Battezzati PM, et al.: Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002;51:265-269.
- Solaymani-Dodaran M, Aithal GP, Card T, West J: Risk of cardiovascular and cerebrovascular events in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2784-2788.
- Allocca M, Crosignani A, Gritti A, et al.: Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2006;55:1795-1800.
- Stojakovic T, Putz-Bankuti C, Fauler G, et al.: Atorvastatin in patients with primary biliary cirrhosis and incomplete biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2007;46:776-784.
- Ritzel U, Leonhardt U, Nather M, et al.: Simvastatin in primary biliary cirrhosis: effects on serum lipids and distinct disease markers. *J Hepatol* 2002;36:454-458.
- Abu Rajah MA, Kaplan MM: Statin use in patients with primary biliary cirrhosis (PBC): are they safe [abstract]? *Gastroenterology* 2007;132:A732.
- Lipitor [package insert]. New York, NY: Pfi zer, Inc.; 2004.
- Crestor [package insert]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals; 2003.
- Mevacor [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc.; 2002.
- Zocor [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc.; 2004.
- Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, et al.: 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;46:1453-1463.

35. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N: An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006; 97:77C–81C. The Liver Expert Panel, made up of three academic hepatologists, provided advice in response to specific questions concerning the safety of statin therapy.
36. Abinales J, Albillos A, Bañares R, et al.: Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009;136:1651-1658.
37. Kawata S, Yamasaki E, Nagase T, et al.: Effect of pravastatin on survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. *Br J Cancer* 2001;84:886-891.
38. Lersch C, Schmelz R, Erdmann J, et al.: Treatment of HCC with pravastatin, octreotide, or gemcitabine—a critical evaluation. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1099-1103.
39. Muñoz SJ: Hyperlipidemia and other coronary risk factors after orthotopic liver transplantation: pathogenesis, diagnosis, and management. *Liver Transpl Surg* 1995;1(Suppl 1):29-38.
40. Fernandez-Miranda C, Sanz M, dela Calle A, et al.: Cardiovascular risk factors in 116 patients 5 years or more after liver transplantation. *Transpl Int* 2002;15:556-562.
41. Martin JE, Cavanaugh TM, Trumbull L, et al.: Incidence of adverse events with HMG-CoA reductase inhibitors in liver transplant patients. *Clin Transplant* 2008;22:113-119



Komentarz:
prof. dr hab. med.
Marek Hartleb
Klinika Gastroenterologii
i Hepatologii, ŚUM, Katowice

Statyny są powszechnie stosowanymi lekami, które u wybranych pacjentów zmniejszają częstość występowania zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu i miażdżycy naczyń obwodowych, co przekłada się na poprawę wskaźników przeżywalności.

W państwach uprzemysłowionych niealkoholowa choroba tłuszczowa wątroby (NAFLD – *non-alcoholic fatty liver disease*) jest najczęstszą przewlekłą chorobą tego narządu, zdecydowanie bardziej rozpowszechnioną niż choroba alkoholowa wątroby i zapalenia wirusowe. Częstość występowania NAFLD wiąże się z rosnącym problemem otyłości i cukrzycy. NAFLD może przebiegać w sposób zróżnicowany, poczynając od prostego stłuszczenia wątroby, przez zmiany zapalno-zwłóknieniowe, po marskość ze wszystkimi powikłaniami nadciśnienia wrotnego i niewydolności wątroby. Dotychczasowe badania kliniczne koncentrowały się na ocenie wpływu poszczególnych leków na wyniki laboratoryjnych testów wątrobowych i histopatologiczny obraz wątroby. W takich ocenach statyny nie budzą szczególnego entuzjazmu. Stosowane łącznie z leczeniem dietetycznym mogą wprawdzie zmniejszać aktywność aminotransferaz, nie wywierają jednak istotnego wpływu na aktywność procesów degeneracyjno-zwłóknieniowych przebiegających w wątrobie. Pod tym względem statyny wypadają gorzej niż metformina, glitazony, fibryny, a nawet witamina E. Zainteresowanie stosowaniem statyn u pacjentów z NAFLD zwiększyło się od czasu ujawnienia informacji, że stłuszczenie wątroby może być akceleratorem zespołu metabolicznego, w szczególności cukrzycy typu 2 i niedokrwiennej choroby serca. W rzeczywistości istnieje znacznie większe prawdopodobieństwo, że chory z NAFLD umrze przedwcześnie z powodu powikłań sercowo-naczyniowych miażdżycy czy cukrzycy niż wskutek marskości wątroby lub raka wątrobowokomórkowego. Z tego punktu widzenia chorzy z NAFLD są odpowiednimi kandyda-

tami do leczenia statynami ze względu na ich działanie hipolipemizujące, przeciwzapalne i ochraniające śródbłonek.

Wcześniej obawy związane z hepatotoksycznym potencjałem statyn nie znalazły potwierdzenia w danych, którymi obecnie dysponujemy. Wynika z nich, że poważne uszkodzenia wątroby występują rzadko, a metaboliczne i kardiologiczne korzyści ze stosowania statyn z pewnością przewyższają ryzyko ich hepatotoksyczności. Nie można jednak ignorować sporadycznego występowania poważnych uszkodzeń wątroby w wyniku stosowania statyn – w ostatnich latach zostało opisanych ponad 10 takich przypadków, w tym jeden przez nasz zespół.^{1,2} Większość tych uszkodzeń miała mieszany charakter miąższowo-cholestatyczny, a u niektórych chorych stwierdzano uszkodzenie małych przewodów żółciowych z długo utrzymującą się cholestazą. Uszkodzeniu wątroby często towarzyszyły nudności, depresja i bóle mięśniowe. Ten ostatni objaw sprawia, że nie ma zwykle pewności, czy umiarkowana hipertransaminazemia u pacjentów zażywających statynę jest wynikiem uszkodzenia hepatocytów, czy też polekowej miopatii. Nie ustalono dotychczas harmonogramu monitoringu laboratoryjnego ani grup ryzyka poważnego uszkodzenia wątroby przez statyny. Niepokój budzi możliwość ciężkiej rhabdomyolizy po transplantacji wątroby opisanej u pacjenta jednocześnie zażywającego symwastatinę i rapamycynę.³ Podobnie jak statyny wiele leków immunosupresyjnych jest metabolizowanych przez wątrobowy cytochrom P450 CYP3A4, co może sprzyjać nieprzewidywalnym wzrostom stężenia statyny we krwi.

Badania eksperymentalne wskazujące na korzyści ze stosowania statyn w innych niż NAFLD chorobach wątroby otwierają nowy rozdział historii zastosowania statyn w hepatologii. Obecnie rozważa się stosowanie statyn w marskości wątroby, raku wątrobowokomórkowym oraz chorobach cholestatycznych. Dysfunkcja śródbłonek naczyń zatokowych jest ważnym czynnikiem patofizjologicznym, odpowiadającym przynajmniej w części za wzrost ciśnienia wrotnego u chorych z marskością wątroby. Statyny zwiększają wytwarzanie tlenu azotu przez śródbłonek naczyń zatokowych wątroby. U 59 chorych z marskością wątroby oceniono wpływ jednomiesięcznej podaży symwastatyny w dawce 20-40 mg na wielkość ciśnienia wrotnego (patrz: komentowany artykuł, pozycja piśmiennictwa nr 36). Symwastatyna w porównaniu z placebo istotnie obniżyła ciśnienie wrotne o 8,3% wartości wyjściowej, poprawiając jednocześnie przepływ krwi przez wątrobę i nie wywołując niekorzystnych zmian hemodynamicznych w obrębie krążenia systemowego. Wynika z tego, że statyny mogłyby kandydować do roli partnera β-adrenolityków w pier-

wotnej prewencji krwawienia z żyłaków przełyku. Prawdopodobieństwo uszkodzenia wątroby przez statyny u chorych z marskością jest teoretycznie mniejsze niż u osób ze zdrową wątrobą, gdyż aktywność enzymów metabolizujących lek jest z reguły w wątrobie marskiej obniżona, a dostęp leku do hepatocytów jest ograniczony z powodu włóknienia przestrzeni okołozatokowych. Należy jednak pamiętać, że uszkodzenie wątroby, które u zdrowej osoby ma postać subkliniczną lub skąpoobjawową, u chorego z marskością wątroby może prowadzić do zgonu.

Eksperymentalne badania wskazują na przeciwnowotworowy potencjał statyn. Leki te nie wykazują zadowalającej skuteczności w hamowaniu rozwoju zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego, jednak wiąże się z nimi nadzieje w profilaktyce nowotworowej. W starannie zaprojektowanym, retrospektywnym badaniu typu case-control stwierdzono, że u mężczyzn z cukrzycą typu 2 statyny zmniejszają częstość występowania raka wątrobowokomórkowego (iloraz szans 0,46). Efektu tego nie zaobserwowano w odniesieniu do fibratów i innych leków obniżających stężenie lipidów.⁴

U myszy z podwiązanym przewodem żółciowym symwastyna hamowała tworzenie chemokin i rekrutację wątrobową leukocytów.⁵ Wyniki tej pracy sugerują hepatoprotekcyjne działanie statyn w warunkach zewnątrzwątrobowej cholestazy, lecz brakuje jeszcze badań klinicznych na ten temat. Pełniejszej oceny wymagają również kliniczna skuteczność i bezpieczeństwo stosowania statyn u pacjentek z pierwotną marskością żółciową, u których występuje podwyższone stężenie cholesterolu.

Piśmiennictwo:

- Rahier JF, Rahier J, Leclercq I, et al. Severe acute cholestatic hepatitis with prolonged cholestasis and bile-duct injury following atorvastatin therapy: a case report. *Acta Gastroenterol Belg.* 2008;71:318-20.
- Hartleb M, Rymarczyk G, Januszewski K. Acute cholestatic hepatitis associated with pravastatin. *Am. J. Gastroenterol.* 1999;94:1388-90.
- Dopazo C, Bilbao I, Lázaro JL, et al. Severe rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to concomitant use of simvastatin with rapamycin plus tacrolimus in liver transplant patient. *Transplant Proc.* 2009;41:1021-4.
- 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;136:1601-8.
- Dold S, Laschke MW, Lavasani S, et al. Simvastatin protects against cholestasis-induced liver injury. *Br J Pharmacol.* 2009;156:466-74.
- Rivero Marcotequi M, Sanchez Rodriguez C, Cabal Soto S, Aizcorbe Garralda M: Lemierre's syndrome and *Mycoplasma pneumoniae*. *Ann Med Interna* 2005;22:541-543.
- Clyde WA Jr: *Mycoplasma pneumoniae* infections of man. In *The Mycoplasmas II. Human and Animal Mycoplasmas*, vol 2. Edited by Tully JG, Whitcomb RF. New York: Academic Press; 1979:275-306.
- Savolainen S, Jousimies-Somer H, Kleemola M, Ylikoski J: Serological evidence of viral or *Mycoplasma pneumoniae* infection in acute maxillary sinusitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:131-135.
- Lee RE, Kaza S, Plano GV, Casiano RR: The role of atypical bacteria in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:407-410.
- Gurr PA, Chakraverty A, Callanan V, Gurr SJ: The detection of *Mycoplasma pneumoniae* in nasal polyps. *Clin Otolaryngol* 1996;21:269-273.
- Bucholtz GA, Salzman SA, Bersalona FB, et al.: PCR analysis of nasal polyps, chronic sinusitis, and hypertrophied turbinates for DNA encoding bacterial 16S rRNA. *Am J Rhinol* 2002;16:169-173.
- Roberts DB: The etiology of bullous myringitis and the role of mycoplasmas in ear disease: a review. *Pediatrics* 1980;65:761-766.
- Raty R, Kleemola M: Detection of *Mycoplasma pneumoniae* by polymerase chain reaction in middle ear fluids from infants with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:666-668.
- Storgaard M, Tarp B, Ovesen T, et al.: The occurrence of *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, and herpesviruses in otitis media with effusion. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;48:97-99.
- Kotikoski MJ, Kleemola M, Palmu AA: No evidence of *Mycoplasma pneumoniae* in acute myringitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:465-466.
- Waites KB, Bebear CM, Robertson JA, et al.: *Cumitech 34, Laboratory Diagnosis of Mycoplasma Infections*. Edited by Nolte F. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2001.
- Talkington DF, Shott S, Fallon MT, et al.: Analysis of eight commercial enzyme immunoassay tests for detection of antibodies to *Mycoplasma pneumoniae* in human serum. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:862-867.
- Lieberman D, Ben-Yaakov M, Shmarkov O, et al.: Serological evidence of *Mycoplasma pneumoniae* infection in acute exacerbation of COPD. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44:1-6.
- Ursi D, Ieven M, Noordhoek GT, et al.: An interlaboratory comparison for the detection of *Mycoplasma pneumoniae* in respiratory samples by the polymerase chain reaction. *J Microbiol Methods* 2003;53:289-294.
- Hardegger D, Nadal D, Bossart W, et al.: Rapid detection of *Mycoplasma pneumoniae* in clinical samples by real-time PCR. *J Microbiol Methods* 2000;41:45-51.
- Dumke R, Schurwan N, Lenz M, et al.: Sensitive detection of *Mycoplasma pneumoniae* in human respiratory tract samples by optimized real-time PCR approach. *J Clin Microbiol* 2007;45:2726-2730.
- Templeton KE, Scheltinga SA, Graffelman AW, et al.: Comparison and evaluation of real-time PCR, real-time nucleic acid sequence-based amplification, conventional PCR, and serology for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2003;41:66-4371.
- Pitcher D, Chalker VJ, Sheppard C, et al.: Real-time detection of *Mycoplasma pneumoniae* in respiratory samples with an internal processing control. *J Med Microbiol* 2006;55(Pt 2):149-155.
- Gullsby K, Storm M, Bondeson K: Simultaneous detection of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* by use of molecular beacons in a duplex real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2008;46:727-731.
- Saito R, Misawa Y, Moriya K, et al.: Development and evaluation of a loop-mediated isothermal amplification assay for rapid detection of *Mycoplasma pneumoniae*. *J Med. Microbiol* 2005;54(Pt 11):1037-1041.
- Daxboeck F, Khanakah G, Bauer C, et al.: Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in serum specimens from patients with mycoplasma pneumonia by PCR. *Int J Med Microbiol* 2005;295:279-285.
- Michelow IC, Olsen K, Lozano J, et al.: Diagnostic utility and clinical significance of nasopharyngeal samples used in a PCR assay to diagnose *Mycoplasma pneumoniae* infection in children with community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol* 2004;42:3339-3341.
- Gruson D, Pereyre S, Renaudin H, et al.: In vitro development of resistance to six and fourth fluoroquinolones in *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma hominis*, respectively. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1190-1193.
- Okazaki N, Narita M, Yamada S, et al.: Characteristics of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* strains isolated from patients and induced with erythromycin in vitro. *Microbiol Immunol* 2001;45:617-620.
- Pereyre S, Charron A, Renaudin H, et al.: First report of macrolide-resistant strains and description of a novel nucleotide sequence variation in the P1 adhesin gene in *Mycoplasma pneumoniae* clinical strains isolated in France over 12 years. *J Clin Microbiol* 2007;45:3534-3539.
- Matsuoka M, Narita M, Okazaki N, et al.: Characterization and molecular analysis of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* clinical isolates obtained in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4624-4630.
- Suzuki S, Yamazaki T, Narita M, et al.: Clinical evaluation of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:709-712.
- Morozumi M, Iwata S, Hasegawa K, et al.: Increased macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:348-350.
- Morozumi M, Hasegawa K, Kobayashi R, et al.: Emergence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* with a 23S rRNA gene mutation. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2302-2306.
- Liu Y, Ye X, Zhang H, et al.: In vitro antimicrobial susceptibility of *Mycoplasma pneumoniae* strains isolated from Shanghai, China [abstract 43]. Presented at the 16th Congress of the International Organization for Mycoplasmaology, Tianjin, China; July 6-11, 2008.
- Wolff BJ, Thacker WL, Schwartz SB, Winchell JM: Detection of macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* by real-time PCR and high-resolution melt analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3542-3549.

Piśmiennictwo ze str. 118: