

Statini općenito

Statins in General

Damir Fabijanić

Kardiološki odjel

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

KBC Split

21000 Split, Spinčićeva 1

Sažetak Smanjenje serumskog kolesterola niske molekularne mase (LDL-K) primjenom statina posljednjih je desetljeća postalo dio standardnog liječenja bolesnika s koronarnom bolešću srca (KBS) i bolesnika s povećanim rizikom od njezina nastanka, rezultirajući pritom značajnim napretkom farmakoterapijskih postupaka za prevenciju kardiovaskularnih (KV) bolesti. Najveće smanjenje neželjenih KV događaja zabilježeno je u studijama s najvećim smanjenjem LDL-K, u kojima je opažena njihova linearna povezanost; naime, za svakih 1% smanjenja serumskog LDL-K relativni rizik od pojave KV događaja smanjuje se za 1%. U novijim istraživanjima pokazana je veća korist intenzivnog u odnosu na umjereno doziranje statina, osobito u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom i u visokorizičnih bolesnika sa stabilnim KBS-om. Pozitivne učinke intenzivno doziranog statina dodatno pojačava aktivacija nelipidnih – pleiotropnih – učinaka ovisna o dozi. Ipak, unatoč navedenim dokazima procjenjuje se da statine primjenjuje manje od 50% pacijenata koji bi mogli imati korist od njihove primjene; većina liječenih primjenjuje statin u nepravilnim, niskim, dozama. Mogući razlozi za to su nepoznavanje ili neprovođenje postupnika za primarnu i sekundarnu prevenciju KV bolesti, slaba suradnja bolesnika i strah od potencijalnih nuspojava statina. Stoga su ciljevi ovog pregleda prikazati: 1) farmakološke osobine statina, 2) pozitivne učinke njihove primjene na temelju rezultata statinskih kliničkih studija, 3) ciljne vrijednosti serumskih lipida u bolesnika s KBS-om ili s rizikom od nastanka KBS-a te konačno, 4) moguće neželjene učinke statina.

Ključne riječi: statin; koronarna bolest srca; kardiovaskularni rizik; neželjeni učinci

Summary Over the last decades, the reduction of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) with statins has become a part of the standard treatment regimen in patients with and at risk for coronary artery disease (CAD), and thus has resulted in a major advance in pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular (CV) events. The greatest reduction in adverse CV events has been reported in trials with the greatest LDL-C reduction, where an approximately linear relationship between LDL-C reduction and clinical event prevention has been observed; for every 1% reduction in serum LDL-C, the relative risks of CV events have been reduced by 1%. In recent trials greater benefits have been reported with more intensive statin regimens than with those moderate, particularly in patients with acute coronary syndromes and high risk patients with stable CAD. The beneficial effects of intensive statin therapy are additionally amplified by a dose-dependent activation of cholesterol-independent - pleiotropic - effects. Despite this evidence, however, some estimates suggest that fewer than 50% of the patients who would benefit from statins are taking them. Most of the treated patients receive statins in inappropriate, low, doses. The potential underlying reasons include the lack of knowledge or the failure to implement the guidelines for primary and secondary CV disease prevention, poor compliance with lipid-lowering therapies, and fear of potential side effects. Therefore, the aims of this review are to present: 1) pharmacological properties of statins, 2) therapy benefits on the basis of the results of clinical studies, 3) target values of serum lipids in patients with and at higher risk of CAD, and finally, 4) possible side effects.

Key words: statin; coronary artery disease; cardiovascular risk; side effect

Brojnim istraživanjima provedenim tijekom posljednjih desetljeća nepobitno je dokazana veza između razine serumskih lipida i aterosklerotske bolesti – koronarna bolest srca, cerebrovaskularna bolest, periferna arteriopatija (1). Jednako tako, dokazano je da primjena hipolipemika i posljedično smanjenje ukupnog, a osobito LDL-kolesterola, u primarnoj i sekundarnoj prevenciji smanjuje pobol i smrtnost od kardiovaskularnih bolesti, neovisno o početnim vrijednostima ovih parametara (1-5). U smanjenju kardio-

vaskularnog rizika statini su se pokazali učinkovitijima od drugih skupina hipolipemika (fibrati, niacin, žučne kiseline) pa su danas obavezan dio politerapijskog pristupa u prevenciji i liječenju kardiovaskularnih bolesti (3).

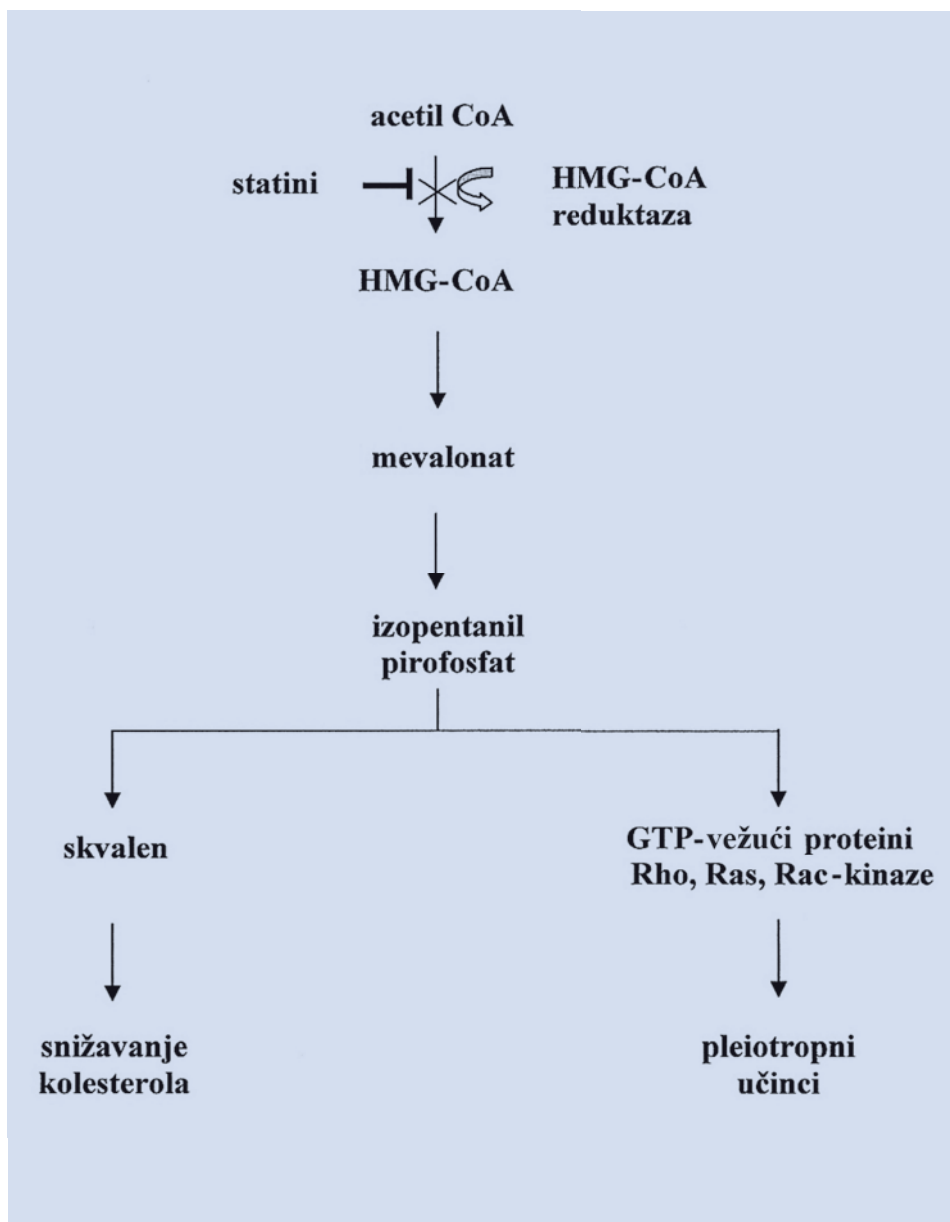
Tijekom posljednja dva desetljeća propisivanje statina u SAD-u poraslo je na oko 100 milijuna preskripcija na godinu (6). Unatoč tomu, procjenjuje se da gotovo 50% osoba koje bi imale korist od njihove primjene ne rabi statine, a

oni koji ih uzimaju primjenjuju ih u neprikladnim, niskim dozama (6). Mogući uzroci ovakvog stanja su nepoznavanje ili neprimjenjivanje preporuka za prevenciju i liječenje aterosklerotske bolesti, nesuradljivost slabo informiranih bolesnika i strah od neželjenih učinaka (osobito visokih doza) ovih lijekova (6).

Namjera je ovog prikaza iznijeti farmakološke osobine statina, prikazati rezultate kliničkih istraživanja koji potvrđuju korisnost njihove primjene, dati osnovne smjernice za primjenu statina u kontekstu primarne i sekundarne prevencije - ponajprije koronarne bolesti srca (KBS) te, konačno, prikazati osnovne nuspojave ovih lijekova.

Farmakološke (farmakodinamske i farmakokinetičke) osobitosti statina

Statini (inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A – HMG-CoA-reduktaze) onemogućavaju djelovanje HMG-CoA-reduktaze na njihov prirodni supstrat – HMG-CoA (7). Bazičnim je istraživanjima pokazano da statini imaju 1.000 puta veći afinitet vezanja za HMG-CoA-reduktazu u odnosu na HMG-CoA. Kompetitivnim inhibiranjem HMG-CoA-reduktaze – enzima koji je ključan u sintezi mevalonske kiseline, prethodnika skvalena, a potom i kolesterola – statini u jetri ometaju stvaranje kolesterola (slika 1),



Slika 1. Schematski prikaz djelovanja statina. Blokiranjem enzima HMG-CoA-reduktaze statini smanjuju stvaranje kolesterola. Smanjeno stvaranje kolesterola potiče ekspresiju LDL-receptora na membrani hepatocita i povećano preuzimanje LDL-kolesterola iz seruma. Oba mehanizma rezultiraju smanjenjem serumskog kolesterola

što istodobno uzrokuje povećanu ekspresiju LDL-receptora na membrani hepatocita i posljedično privlačenje čestica bogatih LDL-kolesterolem iz plazme u jetru (7). Ovim se mehanizmima tumači smanjenje serumskih vrijednosti ukupnog i LDL-kolesterola u bolesnika liječenih statinima. Dodatan učinak inhibicije HMG-CoA-reduktaze smanjenje je nesteroidnih derivata mevalonske kiseline, što se odražava – za smanjenje kardiovaskularnog rizika – podjednako značajnim “nelipidnim” – pleiotrofnim, učincima statina (8).

Statini su heterogena skupina lijekova koja se razlikuje prema:

- načinu na koji su dobiveni – prirodnim postupkom, vrenjem, kao produkti gljiva (lovastatin, simvastatin, pravastatin) ili sintetskim postupcima (atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin)
- strukturnim – fizikalno-kemijskim – svojstvima
- kliničkim učincima koji iz navedenih svojstava proizlaze (9).

Naime, dok je pozitivan kardiovaskularni učinak kronične primjene statina ponajprije povezan sa smanjenjem serumskog LDL-kolesterola i predstavlja učinak skupine (tzv. *class-effect*), strukturne različitosti statina mogu se odražavati različitim pleiotrofnim učincima koji se dominantno očituju u ranoj fazi njihove primjene, a značajno ovise i o primijenjenoj dozi lijeka (više doze prati veći pleiotropizam) (8, 9). Dakako, na povoljne kliničke učinke statina utječe i

niz dodatnih čimbenika, od suradnje bolesnika u provođenju preporučenih farmakoloških i nefarmakoloških postupaka, preko interakcija statina s hranom i drugim lijekovima do, konačno, njihovih pojedinačnih farmakokinetičkih osobitosti (tablica 1) (9).

Iako je apsorpcija statina nakon oralne primjene značajno različita za pojedine predstavnike ove skupine, većina ih se iz crijeva resorbira relativno brzo, a vršnu koncentraciju postiže za manje od 4 sata (9). Poluvrijeme ($t_{1/2}$) eliminacije također je individualno, a kreće se u rasponu od manje od 4 sata do više od 15 sati. No, neovisno o tome, vrijeme potrebno za postizanje maksimalnog učinka statina kreće se od 4 do 6 tjedana (9). Dugo poluvrijeme eliminacije omogućuje pojedinim statinima (atorvastatin, rosuvastatin) ujednačeni učinak u snižavanju kolesterola tijekom cijeloga 24-satnog dozirnog perioda. Većina se statina (iznimka je pravastatin) veže za proteine plazme, pa je sustavna izloženost nevezanom, farmakološki aktivnom, lijeku vrlo malena (9).

Prema lipofilnosti statini se dijele na lipofilne (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) i hidrofilne (pravastatin, rosuvastatin). Lipofilni statini podložni su opsežnoj presistemskoj eliminaciji, dominantno putem citokroma P450 smještenog u probavnom traktu i jetri, zbog čega ih odlikuje relativno slaba bioraspoloživost (5-20%); nasuprot tomu, hidrofilni statini podložni su slabijem metaboliziranju prvog prolaza, što rezultira njihovom boljom bioraspoloživošću (10, 11). Svi statini ulaze u hepatocite s pomoću aktivnih trans-

Tablica 1. Farmakološke osobine statina

Osobina	Atorvastatin	Fluvastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
najčešća doza: • primarna prevencija • sekundarna prevencija	10-20 mg 40-80 mg	20-40 mg 80 mg	10 mg 20-40 mg	20 mg 40-80 mg
smanjenje LDL % (maksimalna doza)	60	36	63	47
povećanje HDL % (maksimalna doza)	5%	6%	15%	8%
smanjenje triglicerida % (maksimalna doza)	28	16	26	18
lipofilnost	lipofilan	lipofilan	hidrofilan	lipofilan
vrijeme do maksimalne koncentracije (Tmax, h)	2-3	0,5-1	3	1,3-2,4
poluvrijeme eliminacije (T1/2, h)	15-30	0,5-2,3	20,8	2-3
najviša koncentracija u plazmi (ng/ml)	27-66	448	37	10-34
apsorpcija %	30	98	50	60-85
bioraspoloživost (%)	12-14	19-29	20	5
put eliminacije lijeka	jetra/žuč	jetra/žuč	jetra/žuč	jetra/žuč
ekskrecija jetrom (%)	70	>70	63	>80
ekskrecija bubrežima (%)	2	6	10	13
ekskrecija fecesom (%)	70	90	90	58
doziranje u teškoj bubrežnoj insuficijenciji	uobičajeno	uobičajeno	5 mg	5 mg
metaboliziranje u jetri	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C9	CYP3A4
vezanje za proteine plazme (%)	80-90	>99	88	94-98
metaboliti	aktivni	inaktivni	aktivni	aktivni
uzimanje lijeka	po želji	prije spavanja	po želji	navečer

portnih bjelančevina (dominantno, putem organskog anionskog transportnog polipeptida) što omogućuje brz prodor u jetru i hidrofilnim oblicima koji zbog svojih osobina sporije difundiraju kroz lipidnu staničnu membranu (10). Uz iznimku pravastatina koji se odlikuje izrazitim renalnim klirensom, preostali se statini i njihovi metaboliti dominantno izlučuju preko stolice (9, 10).

Djelotvornost statina značajno ovisi o djelotvornosti enzimskog sustava citokroma P450, koja je različita u odnosu na pojedine lijekove iz ove skupine, a pod jakim je utjecajem potencijalnih induktora i supresora (9, 11). Stoga, poticanje ili kočenje ovog enzimskog sustava uzrokovano istodobno primijenjenom hranom ili lijekovima može značajno promijeniti serumsku razinu statina, a time i njihov klinički učinak (tablica 2). Hrana (sok od grejpfruta) ili lijekovi (amiodaron, ciklosporin, eritromicin, verapamil, itrakonazol) koji kompetitivno inhibiraju CYP P450 3A4 značajno povećavaju serumsku koncentraciju statina, dok je, suprotno tomu, induktori ovog enzimskog sustava (rifampicin, fenitoin) značajno smanjuju (9).

Unatoč varijabilnom, dijelom genski predodređenom, odgovoru primjena statina rezultira smanjenjem ishodišnih vrijednosti ukupnog kolesterola za 20-30%, a LDL-kolesterola za 20-60% (12). Uz ovaj učinak koji se u pravilu smatra učinkom skupine, pojedini statini postižu dodatne, značajno različite, učinke na druge lipidne frakcije. Primjerice,

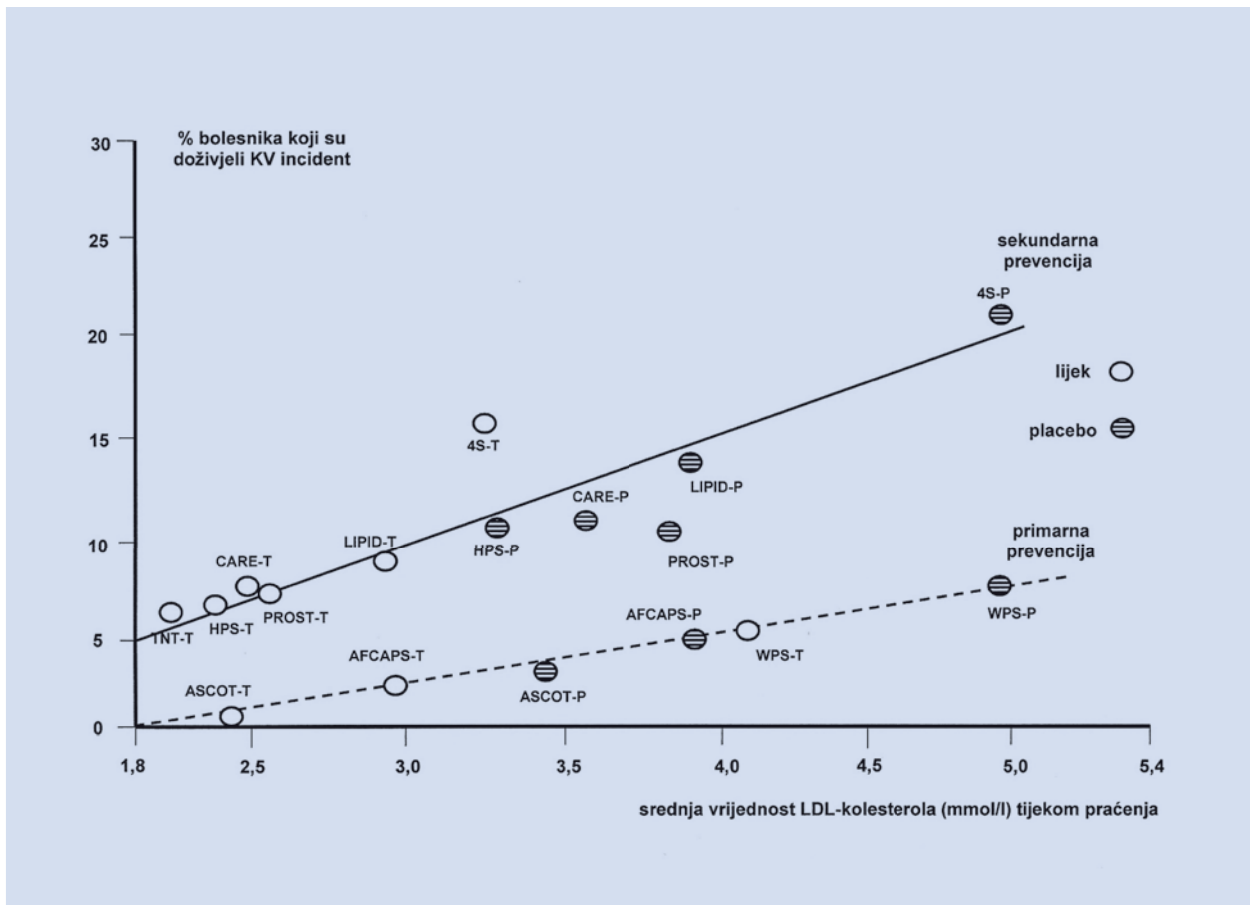
dok su atorvastatin, rosuvastatin i pitavastatin najpotentniji statini u snižavanju LDL-kolesterola, simvastatin, rosuvastatin, osobito ako su primijenjeni u visokim dozama, pokazuju značajan učinak u povećanju HDL-frakcije (12). Povećanje HDL-kolesterola u pravilu je umjereno (5-15%) i najizraženije je u bolesnika s ishodišno niskim vrijednostima ovog parametra. S druge, pak, strane, svi su statini različito učinkoviti u smanjenju serumskih triglicerida (od 10 do 30%), koje se bilježi samo u bolesnika koji istodobno s hipertrigliceridemijom imaju povišene vrijednosti kolesterola (12).

Kardiovaskularni učinci i dobit od primjene statina

Studije primarne (WOSCOPS, ASCAPS/TexCAPS, CARDS, ASCOT-LLT) (13-16) i sekundarne (4S, CARE, LIPID, PROSPER) (17-20) prevencije pokazale su da primjena statina značajno smanjuje pojavnost kardiovaskularnih incidenata, koronarnu i ukupnu kardiovaskularnu smrtnost (slika 2). Dakako, broj bolesnika koje je potrebno liječiti statinima u cilju smanjenja jednog kardiovaskularnog incidenta značajno je manji u sekundarnoj nego u primarnoj prevenciji. Ipak, ako se statini primjenjuju u bolesnika s visokim i vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom – ponajprije u bo-

Tablica 2. Moguće interakcije statina i nekih, češće uzimanih, lijekova

Lijek	Moguće interakcije
antifungici	Potentni su inhibitori CYP3A4.
antiretroviroci	Mogu 20 puta povećati koncentraciju lovastatina i simvastatina, 3 puta atorvastatina, 1,5 puta rosuvastatina; primjenu lovastatina i simvastatina prilikom primjene ovih lijekova treba prekinuti, primjena atorvastatina i rosuvastatina može se nastaviti u nižoj dozi te praćenje nuspojava, osobito miopatije.
blokatori kalcijских kanala	Metaboliziraju se preko CYP3A4, osobito nedihidropiridinski CaA (diltiazem i verapamil) koji inhibiraju CYP3A4 i tako povećavaju koncentraciju statina; dozu ovih lijekova potrebno je sniziti i pratiti nuspojave. Dihidropiridini (amlodipin) manje se metaboliziraju putem CYP3A4 i bolji su izbor CaA u bolesnika koji primjenjuju statine.
ciklosporin	Potentni inhibitor metaboliziranja statina putem CYP3A4, ali i njihove renalne ekskrecije (uzrokuje višestruko povećanje koncentracije statina, pa i onih koji se metaboliziraju drugim podenzimima sustava citokroma). Istodobno se mogu primjenjivati samo u slučaju značajno sniženih doza obaju interaktanata.
digoksin	Umjereno povećanje koncentracije digoksina bilježi se samo uz istodobnu primjenu visokih doza statina. Interakcija je posredovana inhibicijom membranskih transportera (P-glikoproteina), značajno manje inhibicijom CYP pa se može javiti uz bilo koji statin. Iako je interakcija rijetka, može se pratiti koncentracija digoksina.
amiodaron	Povećava koncentraciju lovastatina i simvastatina; u slučaju istodobne primjene maksimalna dnevna doza lovastatina je 40 mg, a simvastatina 20 mg.
ezetimib	Nema značajnih farmakokinetičkih interakcija.
niacin	Nisu dokazane značajne interakcije.
fibrati	Interakcija ovisi o fibratu koji se primjenjuje; rabdomioliza je zabilježena uz primjenu gemfibrozila, uz fenofibrate gotovo iznimno; fenofibrat je inhibitor CYP2C9 i treba ga izbjegavati u kombinaciji s fluvastatinom i rosuvastatinom.
varfarin	Rosuvastatin, lovastatin i simvastatin praćeni su umjerenim povećanjem protrombinskog vremena zbog natjecanja lijekova za CYP3A4 i CYP2C9; atorvastatin nema interakcije s varfarinom i statin je izbora u bolesnika na trajnoj antikoagulantnoj terapiji
sok grejpfruta	Inhibira CYP3A4; interakcija je moguća samo u slučaju primjene soka u količini > 250 ml/dan u bolesnika koje primjenjuju visoke doze simvastatina i lovastatina



Slika 2. Međuodnos snižavanja LDL-kolesterola i pojave kardiovaskularnih incidenata u statinskim studijama primarne i sekundarne prevencije. Smanjenje kardiovaskularnih incidenata veće je u skupini bolesnika liječenih statinom nego placebo, a izraženije je u studijama sekundarne prevencije

lesnika s dijabetesom tipa 2 (CARDS, HPS) (15, 21) i hipertoničara s još najmanje jednim čimbenikom kardiovaskularnog rizika (ASCOT-LLT) (16), opravdanost primjene statina u primarnoj prevenciji se povećava i, štoviše, proširuje na bolesnike s normalnim ishodišnim vrijednostima LDL-kolesterola. Dakle, terapijski dobitak, a time i ekonomska opravdanost, primjene statina raste s povećanjem ukupnoga kardiovaskularnog rizika neovisno o ishodišnim vrijednostima kolesterola, pa je prilikom razmatranja potrebe statinskog liječenja rezultate velikih kliničkih istraživanja potrebno sagledati s obzirom na bolesnikov pojedinačni kardiovaskularni rizik (1, 3).

Većina pozitivnih učinaka statina, koji su dokumentirani u prethodno navedenim statinskim studijama, ponajprije se veže uz smanjenje serumskog LDL-kolesterola (1, 5). Naime, potvrđena je logaritamska povezanost razine LDL-kolesterola i kardiovaskularnog rizika, sve do izrazito niskih vrijednosti LDL-a. Svako daljnje smanjenje LDL-kolesterola za 1% u odnosu na početne vrijednosti smanjuje pojavnost kardiovaskularnih događaja za 1%; smanjenje LDL-kolesterola za 1 mmol/l tijekom 5 godina rezultira gotovo 30%-tnim smanjenjem relativnog rizika od nastanka KBS-a (1). Konačno, iako je teško uspoređivati rezultate klinič-

kih istraživanja u kojima su različiti statini, u različitim dozama, primjenjivani u različitim ciljnim skupinama bolesnika, a pratili su se nerijetko različiti primarni i sekundarni klinički ishodi, statinske studije primarne i sekundarne prevencije (tablica 3) pokazale su značajno smanjenje kardiovaskularnog pobola i smrtnosti u bolesnika s povećanim kardiovaskularnim rizikom, potvrđujući pritom iznesenu "jednadžbu" po kojoj svako dodatno smanjenje LDL-kolesterola za 1% rezultira isto tolikim smanjenjem relativnog rizika od kardiovaskularnih incidenata.

Novije studije sekundarne prevencije proširile su interes na primjenu visokih doza (u odnosu na standardne doze) statina u bolesnika sa stabilnim kroničnim oblikom KBS-a (TNT, IDEAL) (22, 23) i u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (PROVE IT-TIMI 22, MIRACLE, A-do-Z) (24-26). Prve dvije studije (TNT, IDEAL) (22, 23) pokazale su da primjena visokih doza statina (80 mg atorvastatina) rezultira značajnim dodatnim smanjenjem vrijednosti LDL-kolesterola i pojave velikih kardiovaskularnih događaja u odnosu na primjenu umjerenih doza (10 mg atorvastatina u TNT te 20 do 40 mg simvastatina u studiji IDEAL). Rezultati navedenih studija naknadno su protumačeni primjenom intravaskularnog ultrazvuka koji je u bolesnika intenzivno

Tablica 3. Statinske studije primarne i sekundarne prevencije. Opaža se gotovo linearan odnos smanjenja ishodišnih vrijednosti LDL-kolesterola i smanjenja kardiovaskularnih događaja

Studija	Statin	Prevenција	Veličina uzorka Broj Ispitanika	Vrijeme praćenja (godine)	LDL-kolesterol			% smanjenja srčane smrti + infarkta miokarda
					Ishodišna vrijednost (mmol/L)	Smanjenje ishodišne vrijednosti (mmol/L)	Smanjenje ishodišne vrijednosti (%)	
HPS	simva	PP	20.536	4,9	3,4	1	-31	27
4S	simva	SP	4.444	5,4	4,9	1,7	-36	34
CARE	prava	SP	4.159	5	3,6	1	-28	24
WOSCOPS	prava	PP	6.595	5,2	5	1,3	-26	29
LIPID	prava	SP	9.014	6,1	3,9	0,9	-25	24
PROSPER	prava	PP/SP	5.804	3,2	3,8	1	-27	19
ASCOT-LLA	atorva	PP	10.305	3,3	3,4	1	-29	36
AFCAPS/ TexCAPS	lova	PP	6.605	5,1	3,9	1	-27	37
ALERT	fluva	SP	2.102	3,9	4,1	1	-32	28
CARDS	atorva	PP	2.838	3,9	3,02	1,2	-32	34
JUPITER	rosuva	PP	17.802	1,9	2,79	1,4	-50	54

liječenih visokodjelotvornim dozama statina s posljedično značajnim smanjenjem vrijednosti LDL-kolesterola, zabilježio hemodinamski značajnu regresiju i stabilizaciju aterosklerotskih promjena (studija REVERSAL – atorvastatin 80 mg u odnosu na pravastatin 40 mg, studija ASTEROID – rosuvastatin 40 mg u odnosu na placebo) (27, 28). U bolesnika liječenih visokim dozama statina zabilježeno je značajnije smanjenje vrijednosti upalnih biljega, napose visokoosjetljivog CRP-a (hs-CRP) što potvrđuje značenje pleiotropnih učinaka statina u prevenciji kardiovaskularnih incidenata (8).

Statinske studije provedene u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (AKS) pokazale su da rana primjena visokih doza statina značajno smanjuje pojavu ranih i kasnih neželjenih kliničkih ishoda u odnosu na primjenu standardnih doza ovih lijekova (PROVE-IT, MIRACL, A do Z) (24-26). Naime, bolesnici koji su u studiji PROVE-IT tijekom 10 dana od nastanka AKS-a bili randomizirani u skupinu liječenu s 80 mg atorvastatina imali su 16%-tno smanjenje neželjenih primarnih kliničkih ishoda (ukupna smrtnost, reinfarkt miokarda, nestabilna angina pektoris, potreba za revaskularizacijom, cerebrovaskularni incident) u odnosu na bolesnike liječene standardnom, 40 mg dozom pravastatina (24). U studiji MIRACL pokazano je da primjena atorvastatina u dozi od 80 mg, započeta tijekom prva 24-96 sati od nastanka AKS-a (infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta, nestabilna angina pektoris) tijekom 4 mjeseca liječenja značajno smanjuje pojavu smrti, reinfarkta miokarda, srčanog aresta i simptomatske ishemijske miokarda u odnosu na primjenu placeba (25). U studiji A do Z primjena simvastatina u dnevnoj dozi od 40 mg tijekom prva 4 mjeseca od nastanka AKS-a, potom nastavak liječenja s 80 mg simvastatina, nakon 5-godišnjeg praćenja nije pokazala značajnu razliku u primarnim kliničkim ishodima

u odnosu na primjenu placeba tijekom prva 4 mjeseca od AKS-a i nastavka liječenja 20 mg dozom simvastatina (26). Na temelju rezultata navedenih studija zaključuje se da samo rana primjena intenzivne – visokodozirane – statinske terapije postiže značajnu dobit u bolesnika s AKS-om.

Rezultati statinskih studija sekundarne prevencije u kojima je primjenjivana visoka doza statina u kliničku su praksu, uz već dobro poznatu sintagmu “**što niže, to bolje**”, uveli pravilo da se umjesto dosadašnjeg uvođenja statina u nižim dozama i njihova titriranja do maksimalno učinkovitih, statini u visokorizičnih bolesnika, neovisno o početnim vrijednostima LDL-kolesterola, uvode u visokim dozama koje se snižavaju tek u slučaju neželjenih učinaka lijeka (22-26). Također, statinske studije u bolesnika s AKS-om i u visokorizičnih bolesnika sa stabilnim kroničnim KBS-om postavile su ciljnu vrijednost LDL-kolesterola na ≤ 2 mmol/l (22-26).

Strategija liječenja statinima

Najveći prioritet u smanjenju kardiovaskularnog rizika usmjeren je na bolesnike s poznatom aterosklerotskom bolešću (KBS, cerebrovaskularna bolest, periferna arteriopatija), a potom na prividno zdrave osobe s povećanim kardiovaskularnim rizikom (3). No za razliku od bolesnika s manifestnom aterosklerotskom bolešću (sekundarna prevencija) u kojih je primjena statina obavezna, dokazano učinkovita i ekonomski opravdana neovisno o ishodišnim vrijednostima kolesterola, široka primjena statina u bolesnika bez klinički manifestne aterosklerotske bolesti (primarna prevencija) upitne je djelotvornosti, stoga i upitne ekonomske opravdanosti, i značajno je oslonjena na procjenu individualnog kardiovaskularnog rizika (3, 4).

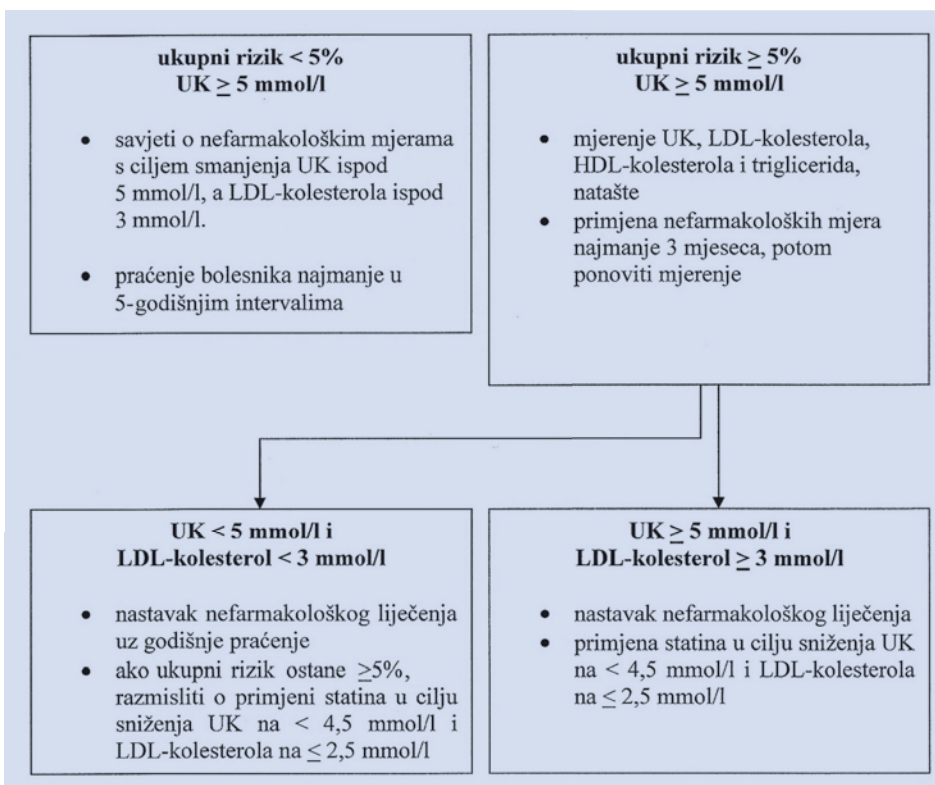
Iz navedenih razloga te zbog spoznaje da je aterosklerotička bolest multifaktorska zbog čega postojanje nekoliko čimbenika kardiovaskularnog rizika multiplicira rizik od neželjenog ishoda, Europsko kardiološko i srodna stručna društva izradila su dijagrame za brzu procjenu ukupnoga kardiovaskularnog rizika poznate kao **sustav SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation System)** (3). Procjena kardiovaskularnog rizika primjenom ovog sustava naglašava važnost multifaktorskog zbrinjavanja visokougroženih bolesnika, ističući da pojedinac s nizom umjereno povećanih čimbenika kardiovaskularnog rizika može imati veći ukupan kardiovaskularni rizik (biti ugroženiji od smrtonosnoga kardiovaskularnog incidenta!) od pojedinca sa samo jednim čimbenikom rizika, unatoč njegovu značajnijem povećanju (3). Dakle, u primarnoj se prevenciji prilikom odluke o potrebi hipolipemičkog liječenja nije moguće osloniti samo na vrijednosti ukupnog i LDL-kolesterola. Odluka o potrebi farmakološkog liječenja hiperlipidemije ovisit će u prvom redu o kategoriji kardiovaskularnog rizika kojoj pojedinac pripada. Smjernice za primarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti nalažu da se u bolesnika čiji je trenutačni rizik prema sustavu SCORE <5% i ne premašuje 5% ako se kombinacija rizičnih čimbenika projicira na dob od 60 godina, vrijednosti ukupnog kolesterola moraju se održavati ispod 5 mmol/l, a LDL-kolesterola ispod 3 mmol/l (3). U ovih se bolesnika savjetuje primjena nefarmakoloških postupaka. Procjenu 10-godišnjega kardiovaskularnog rizika potrebno je provoditi u petogodišnjim razdobljima. U osoba čiji je kardiovaskularni rizik prema sustavu SCORE ≥5% ili postaje ≥5% kad se kombinacija individualnih čimbenika kardiovaskularnog rizika

projicira na dob od 60 godina potrebno je tijekom najmanje 3 mjeseca primijeniti stroge nefarmakološke postupke; ako nakon ponovne procjene (trenutačni ili "projicirani") rizik ostane ≥5%, treba uključiti statine s ciljem snižavanja ukupnog kolesterola na <4,5 mmol/l, a LDL-kolesterola na <2,5 mmol/l (slika 3) (3).

Iz procjene ukupnoga kardiovaskularnog rizika izuzimaju se bolesnici s obiteljskom hiperkolesterolemijom, koje vrijednosti ukupnog (najčešće >8 mmol/l) i LDL-kolesterola (najčešće > 6 mmol/l) prema definiciji svrstavaju u grupu visokog rizika od kardiovaskularnih bolesti te zahtijevaju neodgodivu primjenu visokodoziranog statina.

Ciljne vrijednosti ukupnog i LDL-kolesterola u bolesnika s potvrđenim KBS-om, drugim oblicima aterosklerotičke bolesti (periferna arteriopatija, cerebrovaskularna bolest) i šećernom bolešću tipa 2 (**posljednje se smatraju ekvivalentom KBS-u**) jesu < 4,5 mmol/l za ukupni i ≤ 2,5 mmol/l za LDL-kolesterol (3). Sve je više dokaza da visokorizični bolesnici sa stabilnim KBS-om, a osobito bolesnici s AKS-om, imaju korist od daljnjeg smanjenja vrijednosti ukupnog (< 4,0 mmol/l) i LDL-kolesterola (≤2,0 mmol/l) (22-26).

U primarnoj i sekundarnoj prevenciji KBS-a liječenje hiperlipidemije započinje nefarmakološkim mjerama. Prestanak pušenja, smanjenje tjelesne mase, smanjen unos soli, povećana tjelesna aktivnost pozitivno će djelovati na većinu rizičnih čimbenika, a time i na smanjenje ukupnoga kardiovaskularnog rizika (3). Ipak, unos kolesterola hranom tek se malo odražava na vrijednost serumskih lipida. Smanjenje dnevnog unosa kolesterola za 100 mg smanjuje ukupan serumski kolesterol za 0,06-0,07 mmol/l, tj. za



Slika 3. Korekcija vrijednosti serumskih lipida u osoba bez poznate kardiovaskularne bolesti (primarna prevencija). Trenutačni ili "projicirani" SCORE rizik <5% zahtijeva održavanje ukupnog kolesterola (UK) ispod 5 mmol/l, a LDL-kolesterola ispod 3 mmol/l; trenutačni ili projicirani SCORE rizik >5% zahtijeva primjenu statina s ciljem snižavanja UK na <4,5 mmol/l, a LDL-kolesterola na <2,5 mmol/l

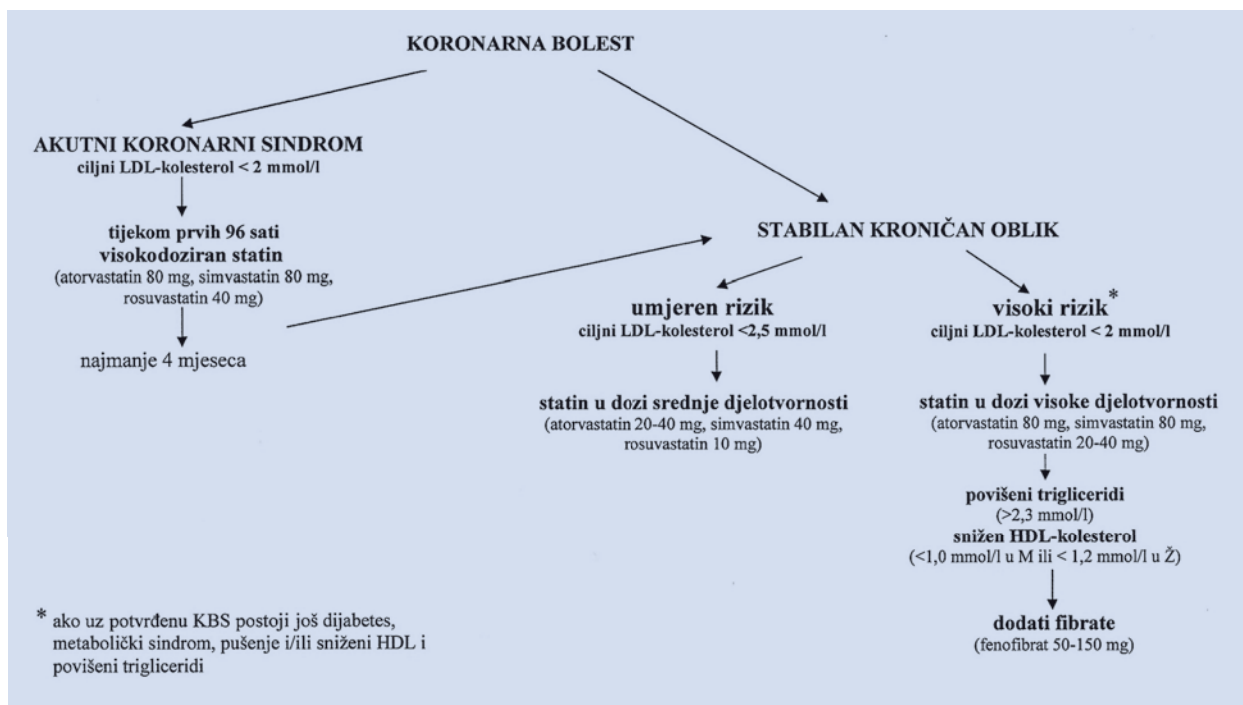
oko 1% (3). Dakako, navedeni odnos ne mora biti linearan i podložan je različitim individualnim reakcijama, među kojima su i bolesnici u kojih prehrana siromašna kolesterolom može rezultirati značajnim smanjenjem serumskog kolesterola. U pravilu, samo dijetetskim mjerama početne vrijednosti kolesterola smanjuju se za tek 10-ak %. Stoga će većina bolesnika u primarnoj prevenciji – **u sekundarnoj prevenciji je primjena hipolipemika obavezna neovisno o početnim vrijednostima kolesterola!** – u cilju primjerenog smanjenja vrijednosti serumskih lipida istodobno s nefarmakološkim (dijetetskim) mjerama zahtijevati primjenu hipolipemika (3).

Statine u visokorizičnih bolesnika bez manifestne aterosklerotske bolesti treba primjenjivati u dozi dostatnoj za postizanje ciljnih vrijednosti kolesterola (ukupnog kolesterola < 4 mmol/l, LDL-kolesterola ≤ 2,5 mmol/l). U sekundarnoj prevenciji se, čak i u bolesnika u kojih se ciljne vrijednosti mogu postići dozama niske djelotvornosti, savjetuje primjena najmanje srednje djelotvornih, a u slučaju odsutnosti nuspojava i visokodjelotvornih doza statina (tablica 4) (22, 23, 25, 27, 29). Bolesnicima s AKS-om visoke doze statina (primjerice 80 mg atorvastatina, 80 mg simvastatina, 40 mg rosuvastatina) potrebno je uvesti već na početku bolničkog liječenja te ih primjenjivati još tijekom najmanje 4 mjeseca nakon otpusta (24, 25). Potom je liječenje moguće nastaviti primjenom umjerenih (srednjedjelotvornih) doza statina (slika 4).

Tablica 4. Podjela statina na temelju terapijske učinkovitosti doza pojedinih lijekova

Niska učinkovitost	Umjereni učinkovitost	Visoka učinkovitost
	atorvastatin 10 mg	atorvastatin 20-80 mg
simvastatin 10 mg	simvastatin 20 mg	simvastatin 40-80 mg
lovastatin 10-20 mg	lovastatin 40 mg	lovastatin 80 mg
pravastatin 10 mg	pravastatin 20-40 mg	
fluvastatin 20-40 mg	fluvastatin 80 mg	
	rosuvastatin 10 mg	rosuvastatin 20-40 mg

U nekih bolesnika ciljne vrijednosti lipidograma nije moguće postići ni pravilnim provođenjem nefarmakoloških mjera i redovitom primjenom visokodjelotvornih doza statina. No i ovi će bolesnici imati korist od liječenja statinima, u postotku proporcionalnom smanjenju ishodišnih vrijednosti LDL-kolesterola; sjetimo se da svaki 1% smanjenja LDL-kolesterola donosi 1%-tno smanjenje relativnoga kardiovaskularnog rizika (1)!



Slika 4. Prijedlog postupnika u bolesnika s poznatom koronarnom bolešću (sekundarna prevencija). Bolesnicima s akutnim koronarnim sindromom visokodozirani statin treba uvesti tijekom najviše 96 sati od početka incidenta i primjenjivati ga najmanje 4 mjeseca. Ova se doza može nastaviti, osobito ako to zadržavaju vrijednosti LDL-kolesterola. Dozu je moguće i modificirati prema prijedlogu za liječenje kroničnih stabilnih oblika. Najniža preporučena doza statina u sekundarnoj prevenciji je doza srednje djelotvornosti. U visokorizičnih bolesnika, čak i kada su ciljne vrijednosti LDL-kolesterola postignute srednjim dozama, savjetuje se intenzivno, visokodozirano statinsko liječenje.

Retrospektivna analiza rezultata velikih statinskih studija pokazala je – osim značajnog smanjenja kardiovaskularnog rizika postignutog primarno smanjenjem serumskog LDL-kolesterola – još uvijek visok ostatak kardiovaskularni rizik (30). Dio ostatnog rizika posljedica je niske vrijednosti zaštitnog HDL-kolesterola na koju statini značajno slabije utječu, a koja prema rezultatima Framinghamske studije jednako snažno korelira s pojavom KBS-a; svako povećanje HDL-kolesterola za 1% prati 1-3%-tno smanjenje relativnog rizika od pojave KBS-a (31)! Stoga je u cilju daljnjeg smanjenja neprihvatljivo visokog ostatnog kardiovaskularnog rizika u osoba sa sniženim vrijednostima HDL-kolesterola (< 1,0 mmol/l kod muškaraca, < 1,2 mmol/l kod žena) statine potrebno kombinirati s "nestatskim hipolipemicima", primarno s niacinom i fibratima (32).

Dodatno smanjenje ostatnoga kardiovaskularnog rizika omogućeno je korekcijom vrijednosti triglicerida (povišene vrijednosti triglicerida najčešće su udružene sa sniženim vrijednostima HDL-kolesterola), na koje statini djeluju proporcionalno primijenjenoj dozi i njihovim ishodišnim vrijednostima (33, 34). Naime, u osoba koje uz hiperkolesterolemiju imaju i hipertrigliceridemiju, statini (osobito atorvastatin i rosuvastatin) snižuju vrijednosti triglicerida za 20-30%. Sličan se terapijski učinak postiže već spomenutom kombinacijom statina s fibratom.

Neželjeni učinci statina

Primjena statina praćena je malim brojem nuspojava, među kojima su najčešća oštećenja mišića ili jetre (35, 36). Kad se iz ove – prema težini i potencijalnim posljedicama – izrazito heterogene skupine izdvoje bolesnici s najtežim – za život opasnim – nuspojavama, broj nuspojava je u odnosu na godišnju preskripciju statina zanemariv (35-37). Očito je, stoga, da se u svakodnevnom radu nuspojavama statinske terapije pridaje prevelika pozornost koja rezultira nepotrebnim troškovima uzrokovanim laboratorijskim pretraživanjem te nerijetko nepotrebnim i neopravdanim, za bolesnika s visokim i vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom potencijalno opasnim, prekidom primjene statina.

Oštećenje mišića

Mišićne nuspojave – miopatije – u bolesnika liječenih statinima heterogena su skupina koja na jednoj strani spektra uključuje tek blagu slabost i bolnost mišića bez porasta kreatin-kinaze (CK), a na drugoj teško oštećenje mišića sa značajnim porastom CK i potencijalnim ugrožavanjem funkcije bubrega (tablica 5) (36-38). Miopatije su, uz povećanje vrijednosti serumskih transaminaza, najčešći razlog nepropisivanja statina ili prekida njihove primjene. Unatoč tomu, prava incidencija miopatije uzrokovane statinima nije poznata, dijelom i stoga što se bolesnici s visokim rizikom od nastanka miopatije u pravilu ne uključuju u klinička istraživanja. Realniji podaci dostupni iz epidemioloških presječnih istraživanja ili specijaliziranih registara (primjerice podaci US Managed Care Organizations) kazuju da se mialgija pojavljuje u 10-15% bolesnika liječenih statinima,

a rabdomioliza u tek njih 0,003% (u prosjeku 3,4 slučaja na 100 000 bolesnika/godinu) (36-38).

Tablica 5. Mišićne nuspojave statina

Pojam	Definicija
miopatija	bilo koja bolest mišića
mialgija	bolnost ili slabost mišića bez povećanja vrijednosti CK
miozitis	mišićni simptomi praćeni povećanjem CK
rabdomioliza	mišićni simptomi praćeni značajnim povećanjem CK (najčešće >10 puta od gornje granice normalnih vrijednosti) i kompromitiranjem funkcije bubrega (porast vrijednosti serumskog kreatinina, pojava smeđeg urina i mioglobinurija)

Točan patomehanizam statinskih miopatija do danas nije razjašnjen. Pretpostavlja se da u nastajanju miopatije sudjeluju:

- smanjena razina koenzima Q10 (CoQ10)
- smanjena bioraspoloživost izoprenoida (ključnih u nadzoru apoptoze miofibrila)
- poremećaj funkcije mitohondrija u miocitima (36, 38).

Pretpostavka da je jedan od mogućih uzroka statinske miopatije smanjenje razine serumskog kolesterola zbog primjene statina te posljedično smanjenje kolesterola u membrani miocita, isključena je kliničkim istraživanjima koja nisu potvrdila povezanost smanjenja vrijednosti kolesterola i učestalosti mišićnih nuspojava (39).

Klinički se statinska miopatija prezentira simptomima u rasponu od blage slabosti i bolnosti mišića do fulminantne rabdomiolize koja zahtijeva hitno intenzivno liječenje. Bolesnici najčešće signaliziraju pojavu boli u lumbalnoj regiji, bolnost i slabost mišića proksimalnih skupina (ramena, natkoljenice) ili se tuže na nedefiniranu opću slabost. Manji broj bolesnika tuži se na bol u tetivama i grčeve u mišićima noću (36, 38).

Ne postoji jasna povezanost između početka primjene statina i nastajanja mišićnih simptoma, kao ni jasna povezanost prekida njihove primjene i oporavka (36, 38). Miopatija može nastati već desetak dana nakon uvođenja statina ili tek nakon nekoliko godina njihove kontinuirane primjene, a nestaje nekoliko dana do nekoliko mjeseci nakon prekida liječenja statinima (36, 38).

Bilo koja varijabla koja povećava koncentraciju statina u serumu može povećati rizik od nastanka miopatije. Ključne varijable su doza statina (**najvažniji čimbenik!**), karakteristike pacijenta (starija dob, ženski spol, niža tjelesna masa, povećano konzumiranje alkohola, teže fizičke aktivnosti) i istodobna primjena lijekova koji zbog istoga metaboličkog puta preko citokroma P450 3A4 mogu utjecati na farmakokinetiku statina (36, 38). Jedan od pokazatelja povećanog rizika od pojave statinske miopatije je pozitivna obiteljska anamneza u odnosu na njezinu pojavu; pojava statinske miopatije (osobito njezina najtežeg oblika, rabdomiolize) u više članova iste obitelji najčešće je uzrokovana

na nasljednim metaboličkim nedostatkom mišića (primjerice, deficitom karnitin-palmitil transferaze) (36, 38).

U svakodnevnom radu nije opravdano određivati vrijednosti CK u cilju otkrivanja mogućih miopatija u asimptomatskih bolesnika koji primjenjuju statine. Klinički značajno povećanje CK (više od 10 puta iznad gornje granice referentnih raspona) u asimptomatskih je bolesnika iznimka, a neznajno povećanje vrijednosti CK (do 5 puta više od gornje referentne granice) često je, i u pravilu je uzrokovano "nestatinskim razlozima", primjerice intenzivnom tjelesnom aktivnošću ili hipotireoidizmom (38). Stoga je u skupini asimptomatskih pacijenata CK potrebno odrediti samo u bolesnika s povećanim rizikom od nastanka miopatije, ponajprije u bolesnika s podatkom o statinskoj miopatiji u bližeg srodnika (roditelji, braća, sestre), bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega te u bolesnika koji istodobno primjenjuju lijekove koji kompetiraju s metabolizmom statina (36, 38).

U dijagnostici statinske miopatije najvažnija je pojava simptoma, koji mogu postojati unatoč normalnim vrijednostima CK. Zato je u bolesnika koji se žale na bol, slabost ili ukočenost mišića (primjerice, otežano ulazanje ili izlazanje iz automobila) potrebno posumnjati na statinsku miopatiju i u tom kontekstu usmjeriti kliničke (promatrati kako ustaju sa stolice, u mlađih osoba zahtijevati položaj brada-koljena) i laboratorijske postupke (odrediti CK i TSH, jer se hipotireoza može prezentirati miopatijom i/ili povećanjem CK) (36, 38). Dakako, u slučaju sumnje na statinsku miopatiju, i u osoba s normalnim vrijednostima CK, potrebno

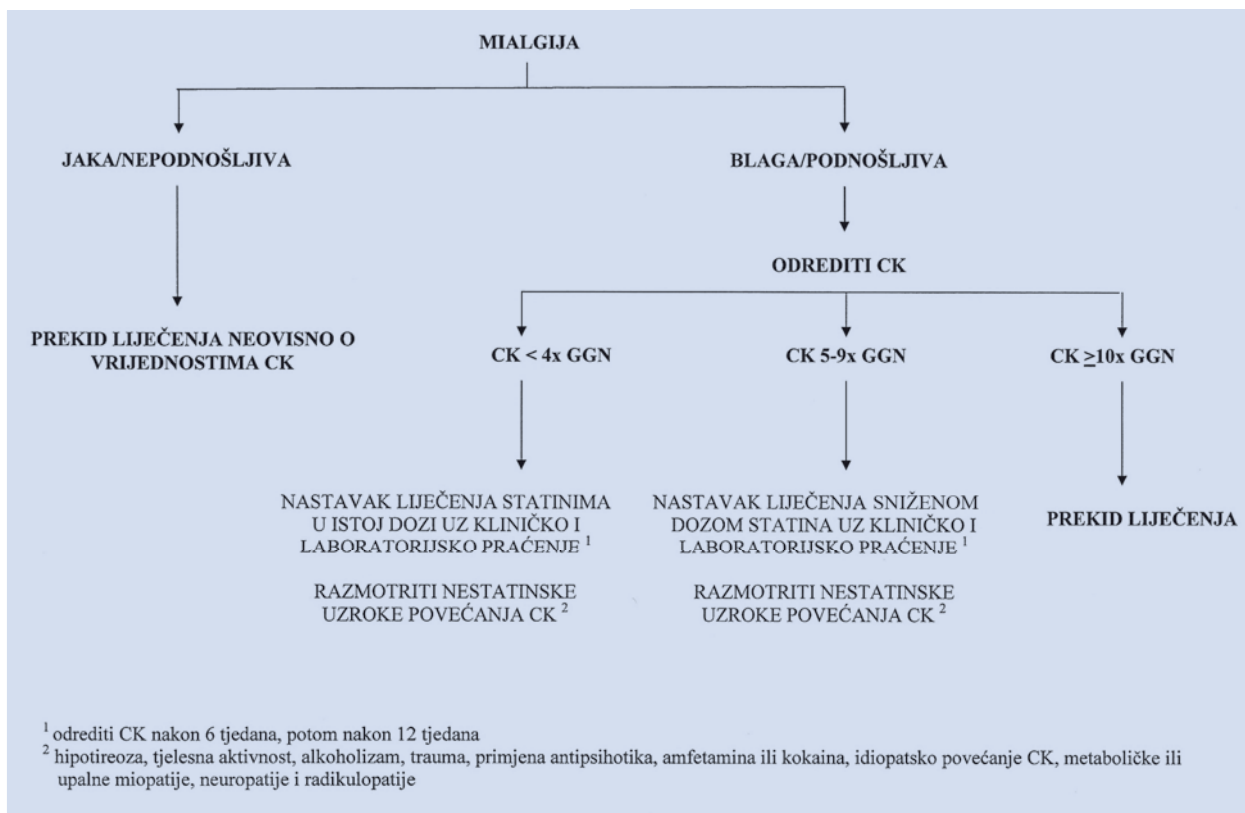
je prekinuti ili modificirati primjenu statina i pratiti dinamiku simptoma (*diagnosis ex iuvantibus*).

U cilju prevencije statinske miopatije pojačano kliničko, a prema potrebi i laboratorijsko, praćenje nalaže se u osoba:

- koje istodobno sa statinom primjenjuju neki od inhibitora citokrom P450 3A4 (ciklosporin, klaritromicin, eritromicin, ketakonazol, amiodaron, gemfibrozil); u tih je bolesnika potrebno primjenjivati najniže djelotvorne doze interaktanata.
- s pridruženom hipotireozom i nefropatijom
- koje će biti izložene velikim (ekscenim) tjelesnim naporima ili dugotrajnom kirurškom zahvatu (36, 38).

U svim navedenim skupinama bolesnika savjetuje se najniža djelotvorna doza statina ili privremeni prekid njihove primjene.

Prekid primjene statina obavezan je u svih bolesnika koji se tuže na jaku (nepodnošljivu) mialgiju, neovisno o vrijednostima CK (36, 38). Ako blage (podnošljive) kliničke smetnje prate normalne ili blago povećane vrijednosti CK (5 do 10 puta iznad normalnih vrijednosti), primjena statina može se nastaviti u jednakoj ili sniženoj dozi uz pažljivo praćenje simptoma i češće određivanje CK. Kod povećanja vrijednosti CK više od 10 puta od gornjih referentnih vrijednosti ili pri pojavi rabdomiolize, primjenu statina potrebno je prekinuti (slika 5) (36, 38).



Nakon rabdmiolize liječenje statinima može se nastaviti samo u bolesnika u kojih ukupan kardiovaskularni rizik opravdava rizik od ponovnih mišićnih oštećenja (36, 38). U tim se slučajevima savjetuje primijeniti minimalne doze statina s manjim "miopatskim potencijalom" u monoterapiji ili u kombinaciji s ezetimibom, ili nastaviti liječenje primjenom drugih hipolipemika (fibrati, niacin, žučne kiseline). U bolesnika s blažim oblicima miopatije u nastavku liječenja savjetuje se:

- razmotriti nastavak liječenja primjenom statina s manjim "miopatskim potencijalom" (fluvastatin, rosuvastatin)
- atorvastatin (10 mg) ili rosuvastatin (5 do 20 mg) primjenjivati alterirajućim načinom (zbog dugog poluživota u plazmi ovi se statini mogu davati svaki drugi dan ili, čak, samo 1-3 puta na tjedan uz još uvijek prihvatljivo smanjivanje vrijednosti LDL-kolesterola)
- minimalizirati dozu dotadašnjeg statina te ga primijeniti uz ezetimib ili žučne kiseline
- u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega hidrofилne statine (pravastatin, rosuvastatin) koji se dominantno izlučuju urinom zamijeniti lipofilnim (fluvastatin, atorvastatin)
- uz prethodno navedeno primijeniti i CoQ10 (36, 38).

Oštećenje jetre

Rezultati kliničko-epidemioloških studija nedvojbeno pokazuju da strah od pojave statinske hepatotoksičnosti, osobito od pojave njezina najtežeg oblika – akutnog zatajenja jetre, mnogostruko nadilazi realnu opasnost te da neopravdano ubrajanje slučajeva s blagim porastom transaminaza u ovu kategoriju statinskih nuspojava u pravilu uzrokuje prekid liječenja u bolesnika koji od primjene statina imaju neospornu korist. Blago asimptomatsko povećanje transaminaza (ALT < 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti (GGN)) ovisno je o dozi statina, najčešće nastaje tijekom prvih 12 tjedana liječenja te se u većini slučajeva spontano oporavlja unatoč nastavku primjene lijeka u jednakoj dozi (40). Klinički značajno povećanje transaminaza (ALT > 3 x od GGN), a osobito akutno zatajenje jetre, koji zahtijevaju prekid statinskog liječenja, izuzetno su rijetke pojave uzrokovane idiosinkratskim mehanizmom pa se ne mogu predvidjeti periodičnim određivanjem vrijednosti serumskih transaminaza (40). Proizlazi da je određivanje transaminaza u asimptomatskih bolesnika stručno neutemeljeno i ekonomski neopravdano te da je prekid statinskog liječenja u slučaju pronalaznja blagog povećanja njihovih vrijednosti za bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom štetnije od nastavka njihove primjene.

Raniji stavovi o neprimjenjivanju statina u bolesnika s blagim do umjerenim povećanjem transaminaza zbog straha od napredovanja postojećih oštećenja jetre iz temelja su promijenjeni zahvaljujući rezultatima brojnih kliničkih istraživanja. Metaanaliza 13 kliničkih statinskih studija kontroliranih placebom s gotovo 50 000 ispitanika pokazala je

da nema značajnih razlika u povećanju vrijednosti serumskih transaminaza između bolesnika liječenih statinima ili placebom (41). Također, nekoliko je kliničkih istraživanja pokazalo da nema razlike u vrijednostima/povećanju vrijednosti transaminaza između zdravih ispitanika i bolesnika s kroničnim bolestima jetre liječenih standardnim ili visokim dozama statina (42). Nadalje, nije dokazano da je povećanje vrijednosti serumskih transaminaza nakon primjene statina povezano sa strukturnim promjenama jetre (43). Konačno, primjena statina u bolesnika s kroničnim jetrenim bolestima (uključujući i bolesnike s kroničnim hepatitisom uzrokovanim virusom C hepatitisa (HCV) i primarnom bilijarnom cirozom) i u bolesnika s transplantiranom jetrom, u pravilu djeluje pozitivno na patogenezu jetrenih bolesti, a smanjenjem ukupnog i LDL-kolesterola statini smanjuju ukupni kardiovaskularni rizik i kardiovaskularnu smrtnost ovih bolesnika (42).

Nealkoholna masna bolest jetre – koja obuhvaća nealkoholnu steatohepatitis (NASH) i steatozu jetre (SJ) – u današnje je vrijeme najčešći oblik kronične jetrene bolesti (42, 43). U većine bolesnika s navedenim kliničkim entitetima udružena je s bolestima koje značajno povećavaju ukupan kardiovaskularni rizik (metabolički sindrom, hiperlipidemija, šećerna bolest tipa 2), pa značajan broj bolesnika s masnom jetrom čini ciljnu skupinu za primjenu statina (42, 43). Masna jetra nalazi se u gotovo 70% pretilih bolesnika s metaboličkim sindromom. Značajno je pritom da je najčešći uzrok smrti bolesnika s masnom jetrom iz spektra kardiovaskularnih entiteta (42). Stoga je prevencija kardiovaskularnog pobola i smrtnosti – između ostalog i primjenom statina – značajan dio terapijskog pristupa bolesnicima s navedenim "gastroenterološkim" entitetima.

Bolesnici s masnim oštećenjem jetre često se otkrivaju asimptomatskim povećanjem vrijednosti jetrenih enzima. Štoviše, nealkoholna hipertransaminazemija u bolesnika u kojih je isključen virusni hepatitis ili neki drugi oblik oštećenja jetre surogatni je biljeg u dijagnosticiranju ove bolesti (43). Gotovo 90% bolesnika koji se u svakodnevnome kliničkom radu prezentiraju povišenim vrijednostima transaminaza bolesnici su s masnom bolešću jetre. Patogenetsku povezanost jetrenih i kardiovaskularnih bolesti potkrjepljuju opažanja da je masna jetra povezana s endotelnom disfunkcijom, povećanjem debljine intime-medije karotidnih arterija te nastajanjem aterosklerotskih plakova, dok su hiperkolesterolemija i hipertrigliceridemija (čimbenici važniji u nastanku kardiovaskularnih bolesti) nezavisni pretkazatelji masnog oštećenja jetre (42).

Rastući broj dokaza potvrđuje da je primjena statina sigurna u bolesnika s hiperlipidemijom i/ili šećernom bolešću i povećanim vrijednostima transaminaza uzrokovanim masnom bolešću jetre (43). U takvih bolesnika primjena statina ne uzrokuje značajnije povećanje vrijednosti transaminaza u odnosu na primjenu placeba. Dapače, pokazano je da primjena statina (primjerice atorvastatina u dnevnoj dozi od 10 do 80 mg) u bolesnika s masnom jetrom, osim poboljšanjem lipidnog profila, rezultira značajnim poboljšanjem ili normalizacijom vrijednosti serumskih transaminaza, upalnih biljega i ultrazvučnih karakteristika jetrenog oštećenja (43, 44).

Naime, statini mogu pozitivno djelovati na patogenetski slijed masnog oštećenja jetre preko nekoliko mehanizama. Jedan od njih je utjecaj statina na smanjenje razine upalnih biljega (TNF alfa, interleukin 6, C-reaktivni protein) koja neposredno korelira s težinom histoloških promjena jetrenog parenhima (42). Statini mogu smanjiti masno oštećenje jetre smanjenjem odlaganja slobodnih masnih kiselina u jetru te povećanjem metaboliziranja adiponektina (42). Rastući broj dokaza iz studija na životinjskim modelima i pojedinačna istraživanja na ljudima sugeriraju da statini djelovanjem na sintezu dušičnog oksida mogu smanjiti portalnu hipertenziju (42). Smanjenjem razine oksidiranog LDL-kolesterola – koje su značajno povećane u bolesnika s NASH – statini mogu utjecati na smanjenje ukupnoga kardiovaskularnog rizika i smrtnost ovih bolesnika (42).

Iako je pokazana povezanost virusnog C hepatitisa s aterosklerotskim promjenama, za razliku od masne bolesti jetre, ovaj je klinički entitet značajno rjeđe udružen s metaboličkim sindromom. Ipak, nedavno je u kliničku praksu uveden entitet nazvan **dismetabolički sindrom pridružen HCV-u** koji čine trijas inzulinske rezistencije, hipokolesterolemije i steatoze (45). Zanimljivo je da steatozu jetre u bolesnika s virusnim C hepatitisom prati hipokolesterolemija obrnuto proporcionalna težini steatoze, a koja se kao i steatoza potpuno normalizira nakon eradikacije virusa (42). S druge strane, opaženo je da bolesnici s virusnim C hepatitisom koji prije antivirusnog liječenja imaju povišene serumske vrijednosti ukupnog i LDL-kolesterola bolje reagiraju na antivirusno liječenje (46). Naime, jedan od međuprodukata u procesu metabolizma kolesterola – geranilgeranil – značajan je čimbenik u replikaciji virusa C hepatitisa (47). Na taj način primjena statina, koji inhibira stvaranje navedenog međuprodukta, može onemogućiti replikaciju virusa (47). Fluvastatin je pokazao najjaču, a simvastatin i atorvastatin umjerenu sposobnost inhibicije replikacije HCV-a (48). Iako je postojala bojazan da povećanje broja LDL-receptora na membrani hepatocita može pogodovati ulasku HCV-a u hepatocite i tako poništiti prethodno navedene pozitivne učinke statina, ovaj mehanizam nije potvrđen u provedenim kliničkim istraživanjima. Štoviše, kliničkim je istraživanjima pokazano da primjena statina ima jednak učinak na povećanje serumskih transaminaza u bolesnika s HCV-om i zdravih ispitanika (42).

Statine je moguće primijeniti i u bolesnika s primarnom bilijarnom cirozom, uz napomenu da oni mogu modulirati kolestazu samo u bolesnika koji pozitivno odgovaraju na primjenu urzodezoksikolne kiseline (49). U dijabetičara bez pridružene bolesti jetre primjena statina smanjila je pojavnost hepatocelularnog karcinoma za oko 40%, temeljem čega se pretpostavlja mogući anti-HCC-učinak ove skupine lijekova (42).

Zaključno, u svakodnevnom je radu nepotrebno određivati transaminaze u asimptomatskih bolesnika (slika 6). Slučajan nalaz blago povećanih vrijednosti nije isključivo pokazatelj oštećenja jetre zbog kojeg je potrebno prekinuti liječenje, već najčešće znači normalnu fluktuaciju vrijednosti ovih enzima u bolesnika bez jetrene bolesti ili otkriva bolesnika s masnim oštećenjem jetre. U ovakvih bolesnika ne postoji opasnost od nastavka primjene statina, a vrijedno-

sti transaminaza će se, već nakon nekoliko tjedana, normalizirati ili značajno smanjiti unatoč nastavku liječenja.

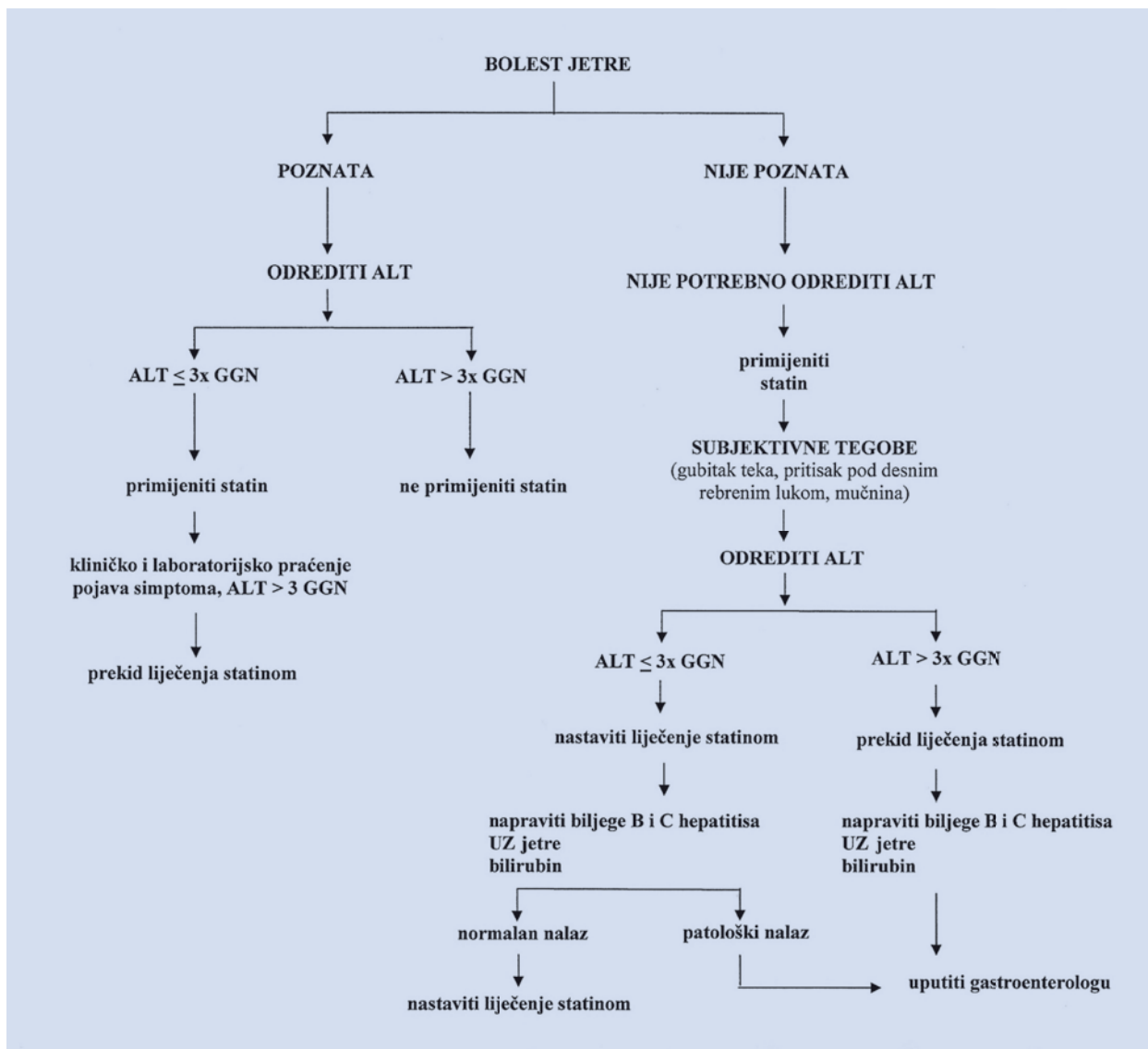
Povećanje vrijednosti ALT > 3 puta od GGN-a zahtijeva prekid primjene statina, osobito ako ga prati povećanje bilirubina (ikterus), što može upućivati na značajno oštećenje jetre (40). Povećane vrijednosti transaminaza praćene kožnim osipom, perzistiranje povećanih vrijednosti transaminaza unatoč prekidu liječenja statinom te povišene vrijednosti titra antinuklearnih protutijela i protutijela na glatke mišiće sugeriraju autoimunosni hepatitis koji zahtijeva primjenu imunosupresivnih sredstava (40).

Zaključak

Hiperlipidemija je jedan od najvažnijih čimbenika kardiovaskularnog rizika. Primjena statina dokazano smanjuje kardiovaskularni rizik pretežno smanjenjem ukupnog i LDL-kolesterola, ali i nizom nestatinskih, pleiotropnih, učinaka; oba mehanizma neposredno koreliraju s dozom lijeka. Pozitivni učinci statina značajno nadilaze njihove potencijalne nuspojave. Stoga je jedan od osnovnih ciljeva ovog pregleda potaknuti liječnike praktičare na širu primjenu statina u dozama primjerenim primarnoj i sekundarnoj prevenciji aterosklerotske bolesti, usklađenim s individualnim karakteristikama njihovih bolesnika.

Tumačenja akronima kliničkih studija:

A to Z	Aggrastat to Zocor
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
ASCAPS/ TexCAPS	Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study
ASTEROID	A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden
CARE	Cholesterol and Recurrent Events
CARDS	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study
4S	Scandinavian Simvastatin Survival Study
HPS	Heart Protection Study
IDEAL	Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering trials
LIPID	Long term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease study
MIRACL	Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering
PROSPER	Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk
PROVE-IT	Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy
REVERSAL	Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering
TNT	Treating to New Targets
WOSCOPS	West of Scotland Coronary Prevention Study



Slika 6. Prijedlog postupanja u slučaju sumnje na statinsku hepatopatiju

Literatura

1. DEEDWANIA P, SINGH V, DAVIDSON M. Low high-density lipoprotein cholesterol and increased cardiovascular disease risk: An analysis of statin clinical trials. *Am J Cardiol* 2009;104(Suppl.):3E-9E.
2. BRUGTS JJ, YETGIN T, HOEKS SE i sur. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009;338:2376.
3. GRAHAM I, ATAR D, BORCH-JOHNSEN K, BOYSEN G i sur. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(Suppl 2):S1-S113.
4. WARD S, LLOYD JM, PANDOR A i sur. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007;11:1-160.
5. KARALIS DG. Intensive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels for primary prevention of coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 2009;84:345-52.
6. SCHWANDT P, BRADY AJB. Achieving lipid goals in Europe: how large is the treatment gap? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2:431-49.
7. BUHAESCU I, IZZEDINE H. Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications. *Clin Biochem* 2007;40:575-84.
8. ROBINSON JG, SMITH B, MAHESHWARI N, SCHROTT H. Pleiotropic effects of statins: Benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1855-62.
9. FRISHMAN WH, HORN J. Statin-drug interactions. Not a class effect. *Cardiol Review* 2008;16:205-12.
10. CHEN C, MIRELES RJ, CAMPBELL SD i sur. Differential interaction of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coA reductase inhibitors with ABCB1, ABCG2, and OATP1B1. *Drug Metab Dispos* 2005;33:537-46.
11. NEURONEN PJ. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. *Curr Opin Investig Drugs* 2010;11:323-32.
12. JONES PH, DAVIDSON MH, STEIN EA i sur. STELLAR Study Group. *Am J Cardiol* 2003;92:152-60.
13. SHEPHERD J, COBBE SM, FORD I i sur. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Heart Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
14. DOWNS JR, CLEARFIELD M, TYROLER HA i sur. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of ASCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1988;279:1615-22.
15. COLHOUN HM, BETTERIDGE DJ, DURRINGTON PN i sur. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
16. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
17. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
18. SACKS FM, PFEFFER MA, MOYE LA i sur. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
19. The LIPID study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 39:1349-57.
20. SHEPHERD J, BLAUW GJ, MURPHY MB i sur. Pravastatin in the elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
21. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
22. LAROSA JC, GRUNDY SM, WATERS DD i sur. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
23. PEDERSEN TR, FAERGEMAN O, KASTELEIN JJP i sur. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
24. NISSEN SE, TUZCU EM, SCHOENHAGEN P i sur. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
25. WATERS D, SCHWARTZ GG, OLSSON AG. The myocardial ischemia reduction with acute cholesterol lowering (MIRACL) trial: a new frontier for statins? *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:111-4.
26. De LEMOS JA, BLAZING MA, WIVIOT SD i sur. Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-16.
27. NISSEN SE. Effect of intensive lipid lowering on progression of coronary atherosclerosis: evidence for an early benefit from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial. *Am J Cardiol* 2005;96(5A):61F-68F.
28. NISSEN SE, NICHOLLS SJ, SIPAHI I i sur. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556-65.
29. JOSAN K, MUJUMDAR SR, McALISTER FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy - a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008;178:576-84.
30. KEARNEY PM, BLACKWELL PM, COLLINS R i sur. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
31. GORDON DJ, PROBSTFIELD JL, GARRISON RJ i sur. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.

32. REINER Ž. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24:19-28.
33. MILLER M, CANNON CP, MURPHY SA, QIN J, RAY KK, BRUNWALD E for the PROVE IT-TIMI 22 investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:724-30.
34. SARWAR N, DANESH J, EIRIKSDOTTIR G i sur. Triglycerides and the risk of coronary heart disease:10.158 incident cases among 262.525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-8.
35. ALSHEIKH AA, MADDUKURI PV, HAN H, KARAS RH. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer. Insights from large randomized statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:409-18.
36. HARPER CR, JACOBSON TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:401-8.
37. GUYTON JR. Benefit versus risk in statin treatment. *Am J Cardiol* 2006;97(Suppl):95C-97C.
38. JOY TR, HEGELE RA. Narrative review: Statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009;150:858-68.
39. BAKER SK. Molecular clues into the pathogenesis of statin-mediated muscle toxicity. *Muscle Nerve* 2005;31:572-80.
40. CHANG CY, SCHIANO TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1135-51.
41. De DENUS S, SPINLER SA, MILLER K, PETERSON AM. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004;24:584-91.
42. ARGO CK, CALDWELL SH, LONARDO A. Statins in liver disease: A molehill, an iceberg, or neither? *Hepatology* 2008;48:662-9.
43. EKSTEDT M, FRANZEN LE, MATHIESEN UL, HOLMQVIST M, BODEMAR G, KECHAGIAS S. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: A histopathological follow-up study. *J Hepatology* 2007;47:135-41.
44. KIMURA Y, HYGOGO H, YAMAGISHI S i sur. Atorvastatin decreases serum levels of advanced glycation endproducts (AGEs) in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with dyslipidemia: clinical usefulness of AGEs as a biomarker for the attenuation of NASH. *J Gastroenterol* 2010;45:750-7.
45. LONARDO A, LOTIA P, CARULLI N. Dysmetabolic changes associated with HCV: a distinct syndrome? *Intern Emerg Med* 2008;3:99-108.
46. GOPAL K, JOHNSON TC, GOPAL S i sur. Correlation between beta-lipoprotein levels and outcome of hepatitis C treatment. *Hepatology* 2006;44:335-40.
47. KAPADIA SB, CHISARI FV. Hepatitis C virus RNA replication is regulated by host geranylgeranylation and fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:2561-6.
48. IKEDA M, ABE K, YAMADA M, DANSAKO H, NAKA K, KATO N. Different anti-HCV profiles of statins and their potential for combination therapy with interferon. *Hepatology* 2006;44:117-25.
49. STOJAKOVIC T, PUTZ-BANKUTI C, FAULER G i sur. Atorvastatin in patients with primary biliary cirrhosis and incomplete biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2007;46:776-84.

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Damir Fabijanić, dr. med.
 Kardiološki odjel
 Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta
 Sveučilišta u Splitu
 KBC Split
 21000 Split, Spinčićeva 1
 e-mail: damir.fabijanic@st.t-com.hr

Primljeno / Received

21. 9. 2010.
 September 21, 2010

Prihvaćeno / Accepted

18. 10. 2010.
 October 18, 2010