

STATINELE ÎN TRATAMENTUL DISLIPIDEMIEI ATEROGENE

Mariana Rădoi

Prof. univ. dr., Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Braşov

Cuvinte cheie

statine, dislipidemie aterogenă,
boala coronariană

Statinele, cele mai utilizate medicamente în terapia dislipidemiei aterogene, aduc beneficii prin reducerea riscului de evenimente cardiovasculare majore în prevenția primară și secundară a bolii cardiovasculare aterosclerotice. Beneficiile terapiei cu statine sunt mai importante în prevenție secundară și cu atât mai mari cu cât riscul cardiovascular este mai mare, statinele fiind cost-eficiente în tratamentul pacienților cu risc cardiovascular înalt. Beneficiile clinice ale tratamentului cu statine sunt asociate scăderii LDL-c. Sunt necesare date suplimentare pentru stabilirea nivelului optim de al LDL-c în prevenția secundară. La doze moderate statinele sunt medicamente bine tolerate și sigure, pentru dozele mari riscul creșterii enzimelor hepatice fiind mai mare decât pentru dozele moderate.

Keywords

statins, atherogenic dislipidemia,
coronary heart disease

Statins in the treatment of atherogenic dislipidemia

Statins are the most usefull drugs in the treatment of atherogenic dislipidemia. The benefit of statins was demonstrated in primary and secondary prevention of cardiovascular disease and consists in reduction of major cardiovascular events. The clinical benefit is associated with decreasing in LDL-c levels. New data seems to be needed to establish optimal LDL-c levels in secondary prevention. The benefit is greater and with cost-efficiency in high cardiovascular risk patients. When used in moderate dosage statins are well tolerated drugs but high statins therapeutic regimen is associated with enhanced risk in increasing of liver enzymes levels.

Este bine cunoscut din studiile de la Framingham și MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) că hipercolesterolemia este un factor de risc pentru boala coronariană și că există o relație liniară între creșterea nivelului de LDL-colesterol (LDL-c) și riscul relativ de boală cardiacă ischemică. (1,2) Aceste date au condus la evaluarea dislipidemiei aterogene ca parte componentă a riscului cardiovascular global și la terapia dislipidemiei în profilaxia primară și secundară a aterosclerozei. În prevenția secundară primul obiectiv în tratamentul dislipidemiei este nivelul plasmatic al LDL-c, aspect afirmat în 2001 de "Adult Treatment Panel (ATP) III" (3) și reafirmat în 2004 de revizuirea făcută de Grundy pentru ATP III (4), în 2006 de "AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients

With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease" (5) și în 2007 de "European Guidelines on Cardiovascular Diseases Prevention in Clinical Practice". (6) Indicațiile de terapie a dislipidemiei în prevenție secundară au făcut astfel ca statinele să fie cele mai prescrise medicamente în farmacoterapia dislipidemiei aterogene.

Mecanismul de acțiune al statinelor

Efectul metabolic principal al statinelor este rezultatul inhibiției 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzima A (HMG-CoA) reductazei, enzimă implicată în principal în sinteza colesterolului la nivelul ficatului. Reducerea sintezei de colesterol la nivel hepatic este mecanismul principal de scădere a nivelului plasmatic al LDL-c. Într-o etapă ulterioară, reducerea

nivelului de LDL-c este urmată de "up-reglarea" receptorilor membranari hepatici specifici ai LDL-c cu creșterea captării hepatice a LDL-c și reducerea suplimentară a nivelului LDL-c plasmatic. Acest din urmă mecanism este responsabil de scăderea lentă și tardivă a LDL-c, ce apare la 3 săptămâni după inițierea terapiei cu statine. Mărimea reducerii LDL-c este dependentă de "puterea" statinei și doza utilizată. Este important de reținut faptul că dublarea dozei de statină este urmată de reducerea nivelului de LDL-c cu numai 6% din valoarea acestuia.⁽⁷⁾

Efectele lipidice ale statinelor ce includ în principal reducerea LDL-c, asociază și descreșterea moderată a trigliceridelor (14 -29%) și creșterea ușoară a HDL-c (3-12%), creșterea HDL-c fiind semnalată în mod special după terapia cu rosuvastatină.⁽⁵²⁾

Apariția la pacienții cu sindroame coronariene acute a beneficiilor clinice sub statine înainte de scăderea semnificativă a LDL-c a sugerat efecte extralipidice sau „pleiotrope” ale acestor medicamente.^(8,9) Cercetările pe modele experimentale de boală la animale au arătat că statinele contribuie la "stabilizarea" leziunilor aterosclerotice atât prin reducerea și modificarea miezului lipidic cu diminuarea riscului de ruptură al plăcii de aterom^(10,11) cât și prin efecte „pleiotrope”. Efectele „pleiotrope” descrise în studii experimentale includ: ameliorarea disfuncției endoteliale cu creșterea sintezei de NO datorită stimulării directe prin statine a NO sintezei^(12,13) înainte de reducerea semnificativă a nivelului plasmatic al LDL-c⁽¹⁴⁾, inhibiția proliferării fibrelor musculare netede vasculare, descreșterea „stress”-ului oxidativ și a eliberării citokinelor proinflamatorii, scăderea inflamației intravasculare și sistemice, reducerea agregării plachetare și impicic a riscului de tromboză.^(15,16) Efectele antiinflamatorii sistemice ale statinelor se exprimă prin scăderea nivelului seric al hs-CRP (high sensitive C - reactive protein), factor independent de reducere a riscului de evenimente cardiovasculare și de diminuare a progresiei leziunilor ateromatoase.^(17,18,19,20) Studii experimentale au demonstrat efecte directe antiinflamatorii ale statinelor în relație cu reducerea activării limfocitelor T mediată prin MHC II (moleculele de histocompatibilitate de clasa II) a căror expresie pe suprafața macrofagelor este diminuată de statine.⁽²¹⁾ Expresia MHC I ce activează limfocitele citolitice CD8+ nu apare influențată de statine. Efectele antiinflamatorii ale statinelor se datoresc și reducerii cooperării intercelulare CD40/CD40 ligand prin reducerea expresiei CD40 pe suprafața celulelor

vasculare.^(22,23) Se realizează astfel sub statine o modulare a răspunsului imun ce poate fi implicată în progresia aterosclerozei.⁽²³⁾ La concentrații mari, statinele au dovedit proprietăți antiangiogenetice cu rol în stabilizarea plăcii de aterom datorită reducerii neovascularizației și diminuării traficului celulelor inflamatorii prin vasele neoformate.⁽²⁴⁾

Beneficii majore ale statinelor în trialuri clinice

Trialurile cu statine și obiective clinice din perioada 1999-2002 au evaluat beneficiile și siguranța dozelor moderate în prevenție primară și secundară iar în perioada 2002-2008 același tip de trialuri clinice a apreciat în prevenția secundară beneficiul și siguranța dozelor mari de statine. Influența tratamentului cu statine asupra leziunilor aterosclerotice coronariene a fost apreciată prin studii imagistice prin folosirea inițială a angiografiei coronariene și recent a angiografiei cantitative și ultrasonografiei intravasculare.

În prevenție primară a bolii cardiovasculare aterosclerotice, trialurile cu obiective clinice: WOSCOPS (*The West of Scotland Coronary Prevention Study*)⁽²⁵⁾ AFCAPS/TexCaPS (*The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*)⁽²⁶⁾, ASCOT-LLA (*The Anglo-Scandinavian Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm*)⁽²⁷⁾ au utilizat doze moderate de statine și au relevat reducerea la 5 ani a morbidității și mortalității cardiovasculare în relație cu nivelul LDL-c obținut sub terapie. Publicarea la 10 ani a extensiei studiului WOSCOPS asupra evoluției cu evenimente cardiovasculare majore prezintă reducerea evenimentelor coronariene la pacienții tratați inițial cu pravastatină⁽²⁸⁾, fenomen ce ar putea fi corelat cu reducerea incidenței la acești pacienți a riscului de apariție a diabetului zaharat și a consecințelor implicite ale acestuia asupra evoluției cu evenimente cardiovasculare.⁽²⁹⁾

În prevenție secundară primele trialuri cu obiective clinice: 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*)⁽³⁰⁾, CARE (*Cholesterol And Recurrent Events*)⁽³¹⁾ LIPID (*Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease*)⁽³²⁾ și trialul HPS (*Heart Protection Study*)⁽³³⁾ au evaluat eficiența statinelor în doze moderate și au inclus pacienți cu nivele plasmatiche variate ale LDL-c. Aceste trialuri au definit beneficiul clinic al statinelor în termeni de reducere cu 25-30% a mortalității și morbidității cardiovasculare la pacienții cu boală cardiacă ischemică independent de localizarea bolii vasculare aterosclerotice (boală coronariană, vasculară periferică, cerebrală), prezența sau absența diabetului zaharat, sex și vârstă.⁽³³⁾

Pentru diabetici datele inițiale privind eficiența statinelor în prevenție secundară au fost raportate în analizele pe subgrupe ale trialurilor HPS, CARE, LIPID și au subliniat că pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au avut sub statine cel mai mare beneficiu în termeni de reducere a morbidității și mortalității cardiovasculare, considerație pentru care statinele au devenit prima indicație în terapia dislipidemie la diabetici.^(3,4,5,6)

Post revascularizare prin angioplastie coronariană sau bypass aorto-coronarian, beneficiile tratamentului cu statine au fost prezentate de trialul LIPS (*Lescol Intervention Prevention Study*) în care după revascularizarea prin PTCA administrarea pentru 3,9 ani a 80mg/zi fluvastatină versus placebo, a redus evenimentele cardiovasculare majore (decesul, infarctul miocardic neletal și nevoia de revascularizare)⁽³⁴⁾ și de trialul *Post Coronary Artery Bypass Graft* în care dozele mari versus moderate de lovastatină (80mg/zi - 40mg/zi versus 2,5-5mg/zi) au asociat reducerea cu 24% a evenimentelor cardiovasculare majore pentru obiectivul compozit: deces cardiac, IM non-fatal sau reintervenție de revascularizare și cu 30% a nevoii de reintervenție postrevascularizare.⁽³⁵⁾

La pacienții vârstnici, eficiența terapiei cu statine a fost controversată cu privire la capacitatea acestor medicamente de a realiza beneficii clinice. Interesul pentru evaluarea eficienței terapiei cu statine la vârstnici este justificat de faptul că la >80% din pacienții >65 ani au manifestări clinice ale bolii coronariene, ce este principala cauză de deces pentru această subgrupă de vârstă. Trialul PROSPER (*Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*) ce a apreciat eficiența terapiei cu pravastatină 40mg/zi versus placebo la pacienți cu boală vasculară cunoscută și vârstă între 70 și 82 ani a arătat că tratamentul cu doze moderate de statine este eficient la pacienții vârstnici prin reducerea cu 15% a riscului relativ pentru decesul cardiovascular, infarct miocardic neletal și accident vascular cerebral, în asociere cu reducerea cu 34% a nivelelor de LDL-c.⁽³⁶⁾ Meta-analiza a 9 studii randomizate ce au inclus peste 20000 de pacienți >65 ani a relevat că terapia cu statine versus placebo reduce riscul relativ pentru mortalitatea de orice cauză (22%), riscul de deces coronarian, infarct miocardic neletal și de accidente vasculare.⁽³⁷⁾ Dozele moderate de statine sunt bine tolerate și sigure la pacienții vârstnici.⁽³⁶⁾

Trialurile cu obiective clinice efectuate cu statine în prevenție secundară au prezentat beneficiul

clinic al terapiei cu statine de la reducerea LDL-c cu 30-40% din valoarea inițială.⁽³³⁾ O meta-analiză din anul 2005 a 14 trialuri clinice cu statine în care au fost incluși aproximativ 90000 pacienți cu boală vasculară aterosclerotică semnaleză după 5 ani de tratament că incidența evenimentelor cardiovasculare și a accidentelor vasculare cerebrale ischemice scade cu 20% pentru fiecare reducere a nivelului LDL-c cu 1.0 mmol/L (40mg/dL).⁽³⁸⁾ Cele mai inedite rezultate al primelor trialuri cu statine în prevenție secundară includ constatarea că reducerea evenimentelor cardiovasculare sub statine apare indiferent de nivelul inițial al LDL-c și faptul că beneficiul clinic este mai important la pacienții cu nivele scăzute ale HDL-c.^(33,38) Din prelucrarea rezultatelor prezentate de trialurile clinice cu statine și obiective clinice, reducerea evenimentelor cardiovasculare funcție de reducerea LDL-c ar putea să se apropie de zero de la nivelul de 57mg/dL a LDL-c.⁽³⁹⁾ Pornind de la această observație un "al doilea val" al trialurilor cu obiective clinice a studiat beneficiile tratamentului "intensiv" cu doze mari versus tratamentul cu doze moderate de statine.

Tratamentul intensiv cu statine a fost apreciat la pacienți cu sindroame coronariene acute în trialurile MIRACL (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*),⁽⁴⁰⁾ PROVE-IT (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection -Thrombolysis in Myocardial Infarction*)⁽⁴¹⁾, A to Z (*Aggrastat to Zocor trial*)⁽⁴²⁾ și la pacienți cu boală coronariană stabilă în trialurile ALLIANCE (*Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events*)⁽⁴³⁾, TNT (*Treating to New Targets*)⁽⁴⁴⁾ și IDEAL (*Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering*).⁽⁴⁵⁾

Pentru pacienții cu angină instabilă și infarct miocardic non-Q, trialul MIRACL a raportat, după 30 luni de tratament cu atorvastatină 80mg/zi versus placebo, reducerea semnificativă a obiectivului combinat: deces, infarct miocardic neletal, oprire cardiacă resuscitată, angină agravată ce a necesitat spitalizare (16%).⁽⁴⁰⁾ La pacienți cu infarct miocardic acut tratați cu medicație trombolitică, trialul PROVE-IT a comunicat după 24 luni, pentru cei ce au primit 80mg/zi atorvastatină versus 40mg/zi pravastatină, reducerea semnificativă a timpului de la randomizare până la apariția decesului de orice cauză, infarctului miocardic, anginei instabile ce a necesitat respitalizare, nevoii de revascularizare prin PTCA sau bypass aorto-coronar și reducerea incidenței accidentelor vasculare cerebrale (16%).⁽⁴¹⁾ Rezultatele trialului

PROVE-IT au relevat astfel că la pacienții cu risc înalt tratamentul intensiv cu atorvastatină versus cel cu doze uzuale de pravastatină conferă o mai mare protecție pentru evenimentele cardiovasculare.

⁽⁴¹⁾ Importanța administrării precoce a statinelor la pacienții cu infarct miocardic acut a fost relevată de evaluarea unei cohorte de 10484 pacienți cu sindroame coronariene acute la care tratamentul cu statine administrat în primele 24 ore de la debutul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST a redus semnificativ mortalitatea încă din primele 7 zile⁽⁴⁶⁾, spre deosebire de trialurile anterior menționate în care reducerea evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții cu sindroame coronariene acute a apărut după prima lună și a fost semnificativă după 6 luni de tratament cu statine.

La pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă, trialul ALLIANCE, a prezentat reducerea cu 17% a evenimentelor cardiovasculare majore sub atorvastatină 80mg/zi versus terapia hipolipemianta prescrisă uzual⁽⁴³⁾ iar trialul TNT a comunicat pentru pacienții tratați cu 80mg/zi atorvastatină față de cei tratați cu 10mg/zi atorvastatină, reducerea riscului relativ pentru: decesul prin boală cardiacă ischemică, revascularizarea pentru infarctul de miocard, resuscitarea pentru oprire de cord, accidentele vasculare cerebrale letale și neletale (22%). A fost raportată scădere semnificativă a ratei de apariție a infarctului miocardic neletal și accidentului vascular cerebral letal și neletal (25%) în contextul unui nivel mediu de LDL-c de 70mg/dL obținut sub doze mari de atorvastatină. Sub terapia intensivă cu statine nu s-a înregistrat reducere în mortalitatea de orice cauză, pentru pacienții ce au primit 80mg/zi atorvastatină fiind semnalată creșterea nesemnificativă a deceselor necardiovasculare. La pacienții tratați cu 80mg/zi atorvastatină față de cei ce au primit atorvastatină 10mg/zi s-a constatat creșterea semnificativă a incidenței valorilor mari a aminotransferazelor (1,2% față de respectiv 0,2%). Autorii trialului TNT apreciază că atorvastatina în doze de 80mg/zi poate fi recomandată pacienților cu boală coronariană stabilă pentru beneficii suplimentare în reducerea evenimentelor cardiovasculare majore.⁽⁴⁴⁾

Meta-analiza recentă ce a cuprins 6 trialuri clinice, în care terapia intensivă cu statine a fost realizată la 110271 pacienți cu boală cardiacă ischemică, a relevat pentru pacienții cu sindroame coronariene acute reducerea mortalității de orice cauză și a evenimentelor cardiovasculare majore după 2 ani de tratament, în timp ce pentru pacienții

cu boală cardiacă ischemică stabilă mortalitatea de orice cauză nu a fost influențată după 4,7 ani de tratament. Din rezultatele trialurilor ce au folosit tratament intensiv cu statine este evident beneficiul semnificativ al dozelor mari la pacienții coronarieni cu risc înalt - sindroame coronariene acute - pentru care sub dozele mari de statine se reduce atât mortalitatea de orice cauză cât și evenimentele cardiovasculare majore, în timp ce la pacienții cu boală coronariană stabilă mortalitatea de orice cauză nu apare influențată.⁽⁴⁷⁾

Deoarece relația dintre hipercolesterolemie și accidentele vasculare cerebrale ischemice apare mai puțin evidentă decât cea între hipercolesterolemie și evenimentele coronariene și pentru că reducerea riscului accidentelor vasculare cerebrale ischemice a fost observată în trialurile clinice cu doze moderate de statine, în trialul SPARCL (*The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) a fost studiată influența terapiei cu atorvastatină 80mg/zi versus placebo asupra recurenței accidentelor vasculare cerebrale letale și neletale. Rezultatele au relevat la 4,9 ani reducerea semnificativă a riscului absolut al recurenței accidentelor vasculare cerebrale, reducerea ratei accidentelor cardiovasculare și o creștere ușoară a accidentelor cerebrale hemoragice. Rezultatele semnalate au fost asociate unui nivel mediu al LDL-c de 73mg/dL și au sugerat relație pozitivă între recurența accidentelor vasculare cerebrale și nivelele foarte joase a LDL-c. Nu au fost observate diferențe semnificative în rata mortalității de orice cauză la pacienții ce au primit atorvastatină 80mg/dL versus placebo.⁽⁴⁸⁾

Efectul dozelor mari versus moderate de statine asupra evoluției leziunilor ateromatoase coronariene a fost cercetat în trialurile imagistice REVERSAL (*Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering*)⁽⁴⁹⁾ și ASTEROID (*A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-derived Coronary Atheroma Burden*). În trialul REVERSAL s-a studiat prin ultrasonografie intracoronariană influența a 80mg/zi atorvastatină versus 40mg/zi pravastatină asupra unor parametri specifici ultrasonografici de aprecierea a volumului leziunilor ateromatoase coronariene la pacienți cu boală cardiacă ischemică simptomatică și stenoză coronariană > 20% documentată coronarografic. După 18 luni de terapie cu 80mg/zi atorvastatină versus 40mg/zi pravastatină s-a înregistrat o reducere semnificativă a progresiei volumului leziunilor ateromatoase prin reducerea cu 0,4% a volumului leziunilor ateromatoase coronariene sub 80mg/

zi atorvastatină în condițiile creșterii cu 2,7% a volumului leziunilor ateromatoase în grupul tratat cu 40mg/zi pravastatină. Reducerea volumului leziunilor ateromatoase coronariene sub 80mg/zi atorvastatină a apărut în condițiile unui nivel mediu de LDL-c de 79mg/dL.⁽⁴⁹⁾ În trialul ASTEROID, la pacienți la care angiografia coronariană a fost indicată de argumente clinice și care aveau ≥ 1 stenoză mai mare decât 20% și mai mică decât 50% din lumenul coronarian, a fost evaluată influența față de momentul inițial a terapiei cu 40mg/zi rosuvastatină asupra încărcăturii aterosclerotice estimată prin parametri specifici ultrasonografiei intravasculare în teritoriul arterei coronare în care leziunile au fost documentate coronarografic⁽⁵⁰⁾ După 24 luni de tratament intensiv cu rosuvastatină s-a constatat regresia extensiei leziunilor ateromatoase în asociere cu scăderea LDL-c până la o valoare medie de 60,8mg/dL și cu creșterea HDL-c până la o valoare medie 49,0mg/dL, cu 7,5% mai mult față de nivelul inițial al HDL-c. În trialul ASTEROID apreciindu-se prin parametrii specifici angiografiei cantitative evoluția volumului leziunilor ateromatoase s-a constatat reducerea semnificativă a diametrului stenozei aterosclerotice și creșterea semnificativă a diametrului minim al lumenului coronarian în teritoriul stenozat.⁽⁵¹⁾ Conform rezultatelor studiului ASTEROID terapia cu statine apare asociată cu regresia aterosclerozei coronare atunci când LDL-c este mult redus în asociere cu creșterea HDL-c (7,5% față de valoarea inițială).⁽⁵²⁾ Apare important de evaluat prin trialuri clinice viitoare care este relația acestor modificări în nivelul LDL-c și HDL-c cu evenimentele cardiovasculare și mortalitatea generală. Deocamdată efectele comparative ale 40mg/zi rosuvastatină versus 80mg/zi atorvastatină asupra evoluției încărcăturii aterosclerotice coronariene vor fi studiate prin ultrasonografie intracoronariană în trialul SATURN (*Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin*) condus de Steven Nissen, investigatorul principal al studiilor REVERSAL și ASTEROID, și care se va derula între anii 2008-2011.

Efecte adverse și siguranță

Efectele adverse raportate în trialurile clinice ce au folosit statine în doze uzuale și care au inclus peste 50000 pacienți sunt prezentate ca acceptabile, dozele moderate de statine fiind sigure în terapia dislipidemiei aterogene.⁽⁵³⁾ Efectele adverse ale statinelor sunt legate în principal de doză - cu incidență crescută la folosirea dozelor mari^(85,89,93) și de aso-

cierea cu alte medicamente hipolipemiante.

Creșterea transaminazelor serice este cel mai frecvent efect advers al statinelor și apare prin suferință hepatică de intensitate medie, asimptomatică, exprimată prin creșterea de 3 ori valoarea normală a alaninaminotransferazei (ALT) și aspartataminotransferazei (AST), fenomen reversibil după întreruperea terapiei. Pentru dozele moderate de statine creșterea ALT/AST a fost raportată la 1-3% cazuri, fără diferențe semnificative față de placebo.^(53,54) Creșterea ALT/AST a fost de 3 ori mai frecventă la dozele mari față de dozele moderate de statine.^(41,44,45) Creșterea transaminazelor nu este de obicei expresia unor leziuni hepatice, nu are evoluție progresivă și semnifică hepatotoxicitate în asociere cu creșterea bilirubinei. Evoluția suferinței hepatice spre alterare hepatică ireversibilă este extrem de rară.⁽⁵³⁾ Hepatotoxicitatea statinelor este potențată de interacțiuni medicamentoase și boli hepatice preexistente (postvirale, prin consum de alcool, hepatosteatoza din sindromul metabolic).⁽⁵⁴⁾ Monitorizarea „enzimelor hepatice” este recomandată la inițierea terapiei, la 12 săptămâni după începutul tratamentului, după creșterea dozei de statină și la nevoie periodic.⁽⁵⁵⁾ Monitorizarea periodică a enzimelor hepatice este recomandată pacienților cu nivel inițial crescut al enzimelor hepatice sau celor cu medicație concomitentă ce prin interacțiune cu statinele poate amplifica riscul efectelor adverse.^(54,56) Întreruperea terapiei cu statine este justificată și avizată dacă creșterea ALT sau AST este mai mare decât de 3 ori valoarea normală și dacă această creștere este progresivă.⁽⁵⁴⁾

Afectarea musculară se poate exprima ca mialgie, miopatie și rabdomioliză - efect advers sever și potențial letal al statinelor. Mialgia, definită prin durere sau slăbiciune musculară cu sau fără creșterea creatin kinazei (CK), are incidență de 5%-7%.⁽⁵⁴⁾ Miopatia este caracterizată prin dureri sau astenie musculară ce asociază creșterea CK >10 ori față de limita superioară a normalului (CK >2000 U/l) și are ca substrat leziuni inflamatorii și necrotice ale fibrelor musculare.⁽⁵⁷⁾ Rabdomioliza este definită ca suferință musculară simptomatică ce asociază frecvent creșterea CK >100 ori față de limita superioară a normalului (CK >10000 U/L), fiind însoțită de mioglobinemie, mioglobinurie și deteriorarea funcției renale exprimată prin creșterea creatininei serice. Incidența rabdomiolizei la doze moderate de statine este de 0,007%, fără diferențe între simvastatină, atorvastatină, pravastatină, rosuvastatină. Riscul de miotoxicitate poate fi am-

plificat de până la 6 ori prin folosirea concomitentă a unor medicamente ce cresc concentrația statinelor prin utilizarea competitivă a căii metabolice CYP3A4⁽⁵⁸⁾: fibratiți, niacina, ezetimibe, acizii grași omega3, warfarina, amiodarona, diltiazem, verapamil, digoxina, eritromicina, antifungice și cyclosporina.^(59,60,61,62,63,64) Riscul de rabdomioliză este mic pentru terapia combinată - statină în doză moderată cu fenofibrat.^(53,59) Combinația statinelor cu gemfibrozilul reduce glucuronidarea și excreția biliară a statinelor și determină creșterea importantă a nivelului lor plasmatic și a riscului de rabdomioliză, motiv pentru care această asocierie medicamentoasă este contraindicată.^(56,67) Supravegherea riscului efectelor adverse musculare sub terapia cu statine prin monitorizarea CK se face prin determinarea CK la inițierea terapiei și la apariția simptomelor musculare. Creșterea nivelului CK ca expresie a rabdomiolizei prin statine trebuie diferențiată de creșterea CK determinată de efortul fizic excesiv, hiperkaliemie, hipocalcemie, hiperuricemie, acidoză metabolică, insuficiență renală preexistentă.⁽⁵⁴⁾

Efectele adverse renale includ creșterea ușoară a incidenței proteinuriei și hematuriei, fenomen descris cu aceeași frecvență pentru toate statinele folosite în doze moderate.⁽⁶⁸⁾ Proteinuria apărută sub statine este explicată prin reducerea resorbției albuminelor la nivel tubular datorită reducerii sintezei derivaților isoprenoizi implicați în endocitoza albuminelor la nivelul receptorilor ce asigură transportul transtubular al albuminei filtrate glomerular.⁽⁵⁴⁾ Proteinuria apărută sub statine nu evoluează obișnuit cu deteriorarea funcției renale.⁽⁵³⁾

Efectele adverse neurologice descrise sub terapia cu statine se bazează pe raportări contradictorii și includ tulburări neuropsihice: scăderea funcției cognitive, iritabilitate și anomalii ale sistemului nervos periferic: neuropatia periferică.⁽⁵⁴⁾

Indicații ale tratamentului cu statine

Conform Ghidului de prevenție a bolii cardiovasculare în practica clinică, elaborat de Societatea Europeană de Cardiologie în 2007 indicațiile terapiei cu statine se fac după evaluarea riscului de mortalitate cardiovasculară la 10 ani prin utilizarea diagramelor SCORE.⁽⁶⁾

Pentru persoanele asimptomatice cu risc de deces cardiovascular <5% la 10 ani, inclusiv după proiecția riscului la vârsta de 60 ani, în terapia dislipidemiei aterogene statinele apar indicate numai în formele severe de hipercolesterolemie din hipercolesterolemia familială. Reevaluarea riscului

cardiovascular este indicată la fiecare 5 ani. Persoanele asimptomatice cu multipli factori de risc pentru boala cardiovasculară par să beneficieze de terapia dislipidemiei cu statine după obținerea următoarelor valori "țintă" ale lipidelor plasmaticice: colesterolemie <175mg/dl (4,5mmol/L) și LDL-c <100mg/dl.

Terapia cu statine este indicată la pacienții cu risc cardiovascular înalt, definit prin risc de deces cardiovascular ≥5% la 10 ani. Riscul cardiovascular înalt poate fi estimat fără utilizarea sistemului SCORE la pacienții cu boală cardiovasculară simptomatică (angină de efort, angină instabilă, infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic), pacienții cu valori mari ale factorilor de risc, diabet zaharat de tip 1 cu microalbuminurie sau/și dislipidemie aterogenă, diabet zaharat de tip 2. Țintele terapiei cu statine la pacienții cu risc cardiovascular înalt sunt: colesterolemie <175mg/dl și LDL-c < 100mg/dl, opțional LDL-c <80mg/dl și colesterolemie <155mg/dl.⁽⁶⁾ Nu există valori țintă ale nivelului HDL-c și nici ale trigliceridelor, deși riscul cardiovascular este crescut de la nivelele ale trigliceridelor >150mg/dl și ale HDL-c <40mg/dl la bărbați și <45mg/dl la femei.⁽⁶⁾

Bibliografie

1. Anderson RM, Castel WP, Levy D et al. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. JAMA 1987; apr 24:257(16):2176-80.
2. Simons LA. The Multiple Risk Factor Intervention Trial. Int Med J 1986;vol16:528-535.
3. 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.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, et al, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program, Endorsed by the National Heart Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004;110: 227-23.
5. Smith SC, JR, Jerilyn Allen, Steven N. Blair, et al. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update: Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute J Am Coll Cardiol 2006; 47(10): 2130-9.
6. Graham I, Dan Atar, Knut Borch-Johnsen et al. European Guidelines on Cardiovascular Diseases Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2007;(28):2375-2454.
7. Knopp HK. Drug treatment of lipid disorders. New Engl J Med 1999;341:498-509.
8. Schwartz GC, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. for

the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; 285:1711–18.

9. **Mason P, Walter FM, Day A Ch, Jacob FR.** Intermolecular Differences of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors Contribute to Distinct Pharmacologic and Pleiotropic Actions. *Am J Cardiol* 2005;96[suppl]:11F–23F.

10. **Fukumoto Y, Libby P, Rabkin E, Hill C. et al.** Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation* 2001;103:993–999.

11. **Koh KK.** Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability. *Cardiovasc Res* 2000;47:648–657.

12. **Laufs U, La Fata V, Plutzky J, et al.** Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97:1129–1135.

13. **Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, et al.** The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* 2000;6:1004–1010.

14. **O'Driscoll G, Green D, Taylor RR.** Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997;95:1126–1131.

15. **Schonbeck U, Libby P.** Inflammation, Immunity, and HMG-CoA Reductase Inhibitors Statins as Antiinflammatory Agents? *Circulation*. 2004;109[suppl II]:II-18–II-26.

16. **Mach F.** Statins as Immunomodulatory Agents. *Circulation*. 2004;109[suppl III]:II-15–II-17.

17. **Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al, for the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators.** Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959–1965.

18. **Nissen SE (comment)** High-dose statins in acute coronary syndromes: not just lipid levels. 2004 Sep 15;292(11):1365-7. Available at: <http://jama.ama-assn.org/>

19. **Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP.** Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001;103:1191–1193.

20. **Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT–TIMI 22) Investigators.** C-Reactive Protein Levels and Outcomes after Statin Therapy. *New Engl J Med* 2005;352:20-28

21. **Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F.** Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000;6:1399–1402.

22. **Mulhaupt F, Matter CM, Kwak BR, et al.** Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) reduce CD40 expression in human vascular cells. *Cardiovasc Res* 2003;59:755–766.

23. **Palinski W, Witztum JL.** Immune responses to oxidative neopeptides on LDL and phospholipids modulate the development of atherosclerosis. *J Intern Med*. 2000;247(3):371-80.

24. **Weis M, Heeschen C, Glassford AJ, et al.** Statins have biphasic effects on angiogenesis. *Circulation* 2002;105:739–745.

25. **Poli A.** Cholesterol and coronary heart disease: new data from the WOSCOP study. *Pharmac Res* 1997;35(3):171-2

26. **Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al.** Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCaPS. *JAMA* 1998;279:1615-1622.

27. **Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al.** Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial -- Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-1158.

28. **Ford I, Murray MH, Packard JK, et al.** Long-term follow-up of the West of Scotland coronary prevention study. *New Engl J Med* 2007;357:1477-1486.

29. **Ford SE, Umed AA, Croft BJ et al.** Explaining the decrease in US death from coronary artery disease 1980-2000. *New Engl J Med* 2007;356:2388-2398.

30. **Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).** *Lancet* 1994;344:1383–9.

31. **Sacks FM, Pfeffer MA, Moze LA, et al.** Cholesterol and recurrent Events Trial. *Circulation* 1998;97:1446-1452.

32. **Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group [no authors listed].** *N Engl J Med* 1998, 339:1349-1357.

33. **The Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial.** *Lancet* 2002;360:7-22.

34. **Serruys PWJC, de Feyter P, Macaya C, et al, for the Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators.** Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287:3215–22.

35. **Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, et al. for the Post CABG Investigators.** Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the Post Coronary Artery Bypass Graft Trial. *Circulation*. 2000;102:157–165.

36. **Shepherd S, Blauw GJ, Murphy MB, et al, on behalf of the PROSPER study group.** Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623–30.

37. **Afilalo J, Duque G, Steele R et al.** Statins for Secondary Prevention in Elderly Patients. *J Am Coll Cardiol*.2008;51:37-45.

38. **Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators*** Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.

39. **Law NJ, Rudnick AR.** Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol in ischaemic heart disease and stroke, systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423-1429.

40. **Schwartz GC, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al, for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cho-**

lesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; 285:1711–18.

41. **Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al, for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy -Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 investigators:** Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-1504.

42. **De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al, for the A to Z Investigators.** 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.

43. **Isaacsohn JL, Davidson MH, Hunninghake D, et al.** Aggressive lipid-lowering initiation abates new cardiac events (ALLIANCE) - rationale and design of atorvastatin versus usual care in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000;86:250-252.

44. **LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al, for the Treating to New Targets (TNT) Investigators.** Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1425–35.

45. **Pedersen RT, Faergeman O., Kastelein JJP, et al.** High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005; 294:2437-2445.

46. **Lenderink T, Boersma E, Gitt AK, et al.** Patient using statin treatment within 24 h after admission for ST-elevation acute coronary syndromes had lower mortality than non-users : a report from the first Euro Heart Survey on acute coronary syndromes. *Eur Hert J* 2006;27:1788-1804.

47. **Afilalo J, Majdan AA¹, Mark J Eisenberg JM.** Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2007;93:914-921.

48. **The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators*.** High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2006;355: 549-59.

49. **Nissen SE, Murat Tuzcu E, Schoenhagen P, et al, for the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators** Statin Therapy, LDL Cholesterol, C-Reactive Protein, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38.

50. **Nissen ES, Nichols JS, Libby P, et al.** Effect of Very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295(13):1556-1565.

51. **Ballantine MC, Reichel SJ, Nichols SJ et al.** Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography. A study to evaluate the

effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound – derived coronary atheroma burden. *Circulation* april 2008.

52. **Nicholls JS, Murat Tuzcu E, Ilke Sipahi, et al.** Statins, High-Density Lipoprotein Cholesterol, and Regression of Coronary Atherosclerosis *JAMA* 2007; 297:499-508.

53. **Law M, Alicja R. Rudnicka, Statin Safety: A Systematic Review.** *Am J Cardiol.* 2006;97[suppl]:52C–60C.

54. **Bays H.** Statin Safety: An Overview and Assessment of the Data - 2005. *Am J Cardiol.* 2006; 97 [suppl]:6C–26C.

55. **Wood DA.** JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart* 2005;91:1-52.

56. **Chang JT, Staffa JA, Parks M, et al.** Rhabdomyolysis with HMGCoA reductase inhibitors and gemfibrozil combination therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13:417– 426.

57. **Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP.** Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA.* 1990;264:71–75.

58. **Cziraky JM, Willey JV, James M. McKenney MJ, et al.** Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol.* 2006;97[suppl]:61C–68C.

59. **Shek A, Ferrill MJ.** Statin–fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother.* 2001;35:908–917.

60. **Omar MA, Wilson JP, Cox TS:** Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother.* 2001, 35:1096-1107.

61. **Zetia [ezetimibe] prescribing information. North Wales, PA: Merck/Schering-Plough; 2005.** Available at: http://www.zetia.com/zetia/shared/documents/zetia_pi.pdf.

62. **Jobert JA.** Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin. *Am J Cardiol.* 1988;62:28J–34J.

63. **Peces R, Pobes A.** Rhabdomyolysis associated with concurrent use of simvastatin and diltiazem. *Nephron* 2001;89:117–118.

64. **Spach DH, Bauwens JE, Clark CD, Burke WG.** Rhabdomyolysis associated with lovastatin and erythromycin use. *West J Med* 1991;154:213–215.

65. **Lees RS, Lees AM.** Rhabdomyolysis from the coadministration of lovastatin and the antifungal agent itraconazole. *N Engl J Med.* 1995;333:664–665.

66. **Meier C, Stey C, Brack T, et al.** Rhabdomyolysis in patients treated with simvastatin and cyclosporin: Role of the hepatic P450 enzyme. *Schweiz Med Wochenschr.* 1995;125:27–28.

67. **Bottomorff MB.** Statin Safety and Drug Interactions: Clinical Implications. *Am J Cardiol.* 2006; 97[suppl]: 27C–31C.

68. **Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL, et al, for the Lipids and Renal Disease Progression Meta-Analysis Study Group.** Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int.* 2001;59:260–269.