

Jaký statin po srdeční transplantaci? Farmakologická teorie a klinická praxe

K článku: Hošková L, Podzimková M, Málek I. Bezpečnost a účinnost fluvastatinu po transplantaci srdce. *Cor Vasa* 2004;46(10):473–477.

Jiří Vítovec, Lenka Špinarová

*I. interní-kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny
a Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno, Česká republika*

O prospěchu statinů u nemocných po srdeční transplantaci (STL) nejsou pochyby; je řada důkazů, že jejich příznivý účinek je dán nejen snížením plazmatické koncentrace celkového a LDL-cholesterolu, ale také zpomalením rozvoje progresu koronární vaskulopatie a snížením hemodynamicky závažných rejekcí.^(1,2) Problémem však stále zůstává výskyt nežádoucích účinků, hlavně poškození svalů, od myalgie přes myositidu až po závažnou rhabdomyolýzu. K rizikovým jedincům patří ženy s nízkou hmotností, nemocní s polymorbiditou (zvláště s renálním selháním na podkladě diabetes mellitus), pacienti v pooperačním období a hlavně při současném podávání řady léků (interakce na cytochromu P 450 CYP 450 izoenzym 3A4) – fibráty, cyklosporin, tacrolimus, azolová antimykotika (ketokonazol, itraconazol), makrolidová antibiotika, amiodaron, verapamil, diltiazem, nefazodon-thymoleptikum, a v neposlední řadě pravidelné pití grapefruitové šťávy (inhibitor 3A4) či abúzus alkoholu, který přispívá k rozvoji myopatie.⁽³⁾ Vynikající přehled této problematiky publikoval prof. Jiří Widimský v loňském roce v časopise *Cor et Vasa*.⁽⁴⁾

Článek L. Hoškové, M. Podzimkové a I. Mála v tomto čísle se zabývá problematikou léčby vyššími dávkami fluvastatinu po srdeční transplantaci. Autoři u pacientů, kteří měli po STL nedostatečně kontrolovanou koncentraci celkového a LDL-cholesterolu (nad 6, resp. 3,4 mmol/l), při léčbě pravastatinem v dávce 40 mg nebo fluvastatinem 40 mg, podávali 80 mg fluvastatinu v retardované formě XL. Plazmatické koncentrace celkového i LDL-cholesterolu a triglyceridů významně poklesly a HDL-cholesterol se zvýšil. Přitom autoři nepozorovali ani u jednoho nemocného myalgií či myopatii.⁽⁵⁾

Je známo, že cyklosporin i tacrolimus se metabolizují cestou CYP 450 3A4 stejně jako atorvastatin, lovastatin, simvastatin či nový rosuvastatin, na základě lékové interakce dochází ke zvýšení plazmatických koncentrací těchto statinů s následným nebezpečím vzniku myopatii. Naproti tomu pravastatin, který se přes systém CYP 450 nemetabolizuje, anebo

fluvastatin, který se metabolizuje cestou CYP 450 2C9, se jeví farmakologicky vhodný u nemocných po transplantaci, protože nebezpečí lékových interakcí na CYP 450 3A4 je minimální. Naopak podávání ostatních statinů – atorvastatinu, lovastatinu, simvastatinu či rosuvastatinu – by nemělo být z farmakologického hlediska indikováno, neboť všechny statiny jsou metabolizovány cestou CYP 450 3A4. Při současném podávání cyklosporinu či tacrolimu (inhibitory 3A4) dochází ke zvýšení plazmatické koncentrace statinů s možným vznikem myopatie či rhabdomyolýzy.⁽⁶⁾

Přesto vznikla řada studií i s „méně vhodnými“ statiny u nemocných po STL a to i přesto, že např. po 80 mg lovastatinu byla popsána závažná rhabdomyolýza.⁽⁷⁾ Ve studii Wenkeho a spol. s osmiletým podáváním simvastatinu v nízké dávce 5-20 mg nebyla pozorována žádná rhabdomyolýza, pouze došlo ke zvýšení kreatinínázy nad 100 U/l u 12 pacientů, aktivně léčených ve srovnání s 10 nemocnými, kteří měli dietu.⁽⁸⁾ Obdobně ve studii s atorvastatinem Patela a spol. nepozorovali vyšší výskyt myopatii.⁽⁹⁾ Ve srovnávací studii Keogha a spol., kdy byl po dobu jednoho roku srovnáván pravastatin se simvastatinem, byl již rozdíl ve výskytu myopatii významný. Po simvastatinu se vyskytla u 13,3 % myositida a u jednoho nemocného klinicky významná rhabdomyolýza. Po pravastatinu se myopatie nevyskytla u žádného pacienta, ale u dvou byl pravastatin z důvodu bolesti hlavy zaměněn za simvastatin!⁽¹⁰⁾ Obdobné závěry podávají Kobashigawa a spol. po ročním i po desetiletém sledování léčby pravastatinem po STL, kdy pokles mortality či snížení koronární vaskulopatie nebyl provázen výskytem myopatie.^(11,12)

Po transplantaci srdce či ledvin bylo provedeno několik studií s fluvastatinem. Ve studii, provedené na našem pracovišti (po podání 20 mg fluvastatinu u pacientů po transplantaci srdce), jsme nepozorovali ani myopatii ani zvýšení plazmatické koncentrace kreatinínázy.⁽¹³⁾ Holdaas a spol. nejprve provedli pilotní studii u 14 nemocných po transplantaci ledvin – s fluvastatinem v dávce 20 mg s titrací na 40 mg fluvastatinu – bez vzestupu kreatinínázy či jaterních transaminás; výskyt myopatie nebyl uveden.⁽¹⁴⁾ V minulém roce pak byla publikována největší multi-

Adresa: prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC,
I. interní-kardioangiologická klinika, FN u sv. Anny
a LF MU, Pekařská 53, 656 91 Brno, Česká republika,
e-mail: jvitovec@med.muni.cz

centrická, randomizovaná, dvojitě slepá a placebem kontrolovaná studie u nemocných po transplantaci ledvin (studie ALERT).⁽¹⁵⁾ Bylo sledováno 2 102 nemocných, kteří dostávali buď 40 mg fluvastatinu nebo placebo. Po průměrné době sledování 5,1 roků fluvastatin snížil LDL-cholesterol o 32 %, snížení rizika na kombinovaný cíl (srdeční smrt, nefatální infarkt myokardu /IM/ nebo koronární intervence) nebylo signifikantní, ale bylo méně srdečních úmrtí a nefatálních IM. Rhabdomyolýza byla pozorována pouze u dvou nemocných v celé studii, u jednoho ve fluvastatinové větvi a u druhého v placebové.⁽¹⁵⁾ Obdobně, jako ve studii Hoškové a spol., se tedy fluvastatin jeví jako bezpečné hypolipidemikum po transplantaci srdce či ledvin.

Jaký praktický závěr můžeme na základě výše uvedených studií učinit? Částečně se ztotožníme s Christie Ballantyne, která ve svém úvodníku z roku 2000 doporučuje, že lze u nemocných začít co nejdříve po STL s nízkými dávkami jakéhokoliv statinu (atorvastatin 10 mg, lovastatin 20 mg, simvastatin 10 mg, rosuvastatin 10 mg, pravastatin 20–40 mg a fluvastatin 40 mg). Autorka však nedoporučuje v případě, kdy nebude léčba nízkými dávkami statinů účinná, podávat vysoké dávky statinů či kombinace s fibráty, protože pro tuto léčbu nejsou údaje z prospektivních studií.⁽¹⁶⁾

Jakým způsobem postupovat, je-li přes léčbu nízkými dávkami statinů nedostatečně kontrolovaná plazmatická koncentrace celkového cholesterolu nad 6 mmol/l a LDL-cholesterolu nad 3,5 mmol/l? Změníme imunopresivní strategii z cyklosporinu na tacrolimus, protože při imunopresi tacrolimem je ve srovnání s cyklosporinem lepší lipidový profil.⁽¹⁷⁾ Dále se snažíme o snížení dávky kortikoidů nebo o jejich úplné vysazení.⁽¹⁾ Je-li nutno přesto kontrolovat zvýšený cholesterol, zvolíme hydrofilní fluvastatin v retardované formě, popř. pravastatin v dávkách 80 mg, které mají farmakologické předpoklady mít nižší výskyt lékových interakcí a myopatií. Tito nemocní však budou přesto vyžadovat pečlivé sledování výskytu bolestí svalů, plazmatických koncentrací kreatininkinázy, jaterních transamináz a imunopresiv. Velmi potřebné se jeví provedení multicentrické srovnávací dvojitě slepé studie s dostatečným počtem nemocných po STL s jednotlivými statiny a různými dávkami.

LITERATURA

1. Špinarová L, Toman J. Pharmacotherapy after heart transplantation. *Cor Vasa* 2000;42:335–40.
2. Shimizu K, Aikawa M, Takayama K, et al. Direct anti-inflammatory mechanisms contribute to attenuation of experimental allograft arteriosclerosis by statins. *Circulation* 2003;108:2113–20.
3. Paternak RC, Smith SC, Bairey-Merz NB, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002;106:1024–8.
4. Widimský J. Poškození svalů při léčbě inhibitory HMG CoA reduktázy statiny. *Cor Vasa* 2003;45:376–86.
5. Hošková L, Podzimeková M, Málek I. Bezpečnost a účinnost fluvastatinu po transplantaci srdce. *Cor Vasa* 2004;46:473–7.
6. Clark LT. Treating dyslipidemia with statin: The risk-benefit profile. *Am Heart J* 2003;145:387–96.
7. East C, Alivizatos PA, Grundy SM, et al. Rhabdomyolysis in patients receiving lovastatin after cardiac transplantation (letter). *N Engl J Med* 1988;318:47–8.
8. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin initiated early after heart transplantation. 8-year prospective experience. *Circulation* 2003;107:93–7.
9. Patel DN, Pagani FD, Koelling TM, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:204–10.
10. Keogh A, Macdonald P, Kaan A, et al. Efficacy and safety of pravastatin vs simvastatin after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:529–37.
11. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;333:621–7.
12. Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Cogert G, et al. 10-year results of the pravastatin randomized trial in heart transplant recipients. ISHLT April 21–24, 2004 San Francisco, USA. Abstr. 218.
13. Špinarová L, Toman J. Fluvastatin u pacientů po transplantaci srdce. *Vnitř Lék* 1998;44:13–6.
14. Holdaas H, Hartmann A, Stenström J, et al. Effect of fluvastatin for safety lowering atherogenic lipids in renal transplant patients receiving cyclosporine. *Am J Cardiol* 1995;76:102A–106A.
15. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024–31.
16. Ballantyne CM. Statins after cardiac transplantation: which statin, what dose, and how low should we go? *J Heart Lung Transplant* 2000;19:515–7.
27. Fellström B. Impact and management of hyperlipidemia posttransplantation. *Transplant* 2000;70(Suppl): S51–S57.