

Jatrogenne miopatie indukowane wybranymi lekami hipolipemicznymi

Małgorzata Knapik-Czajka, Anna Goździalska, Anna Gawędzka, Jagoda Drąg, Jerzy Jaśkiewicz

Zakład Analityki Biochemicznej Collegium Medicum UJ, Kraków

Adres do korespondencji: Małgorzata Knapik-Czajka, Zakład Analityki Biochemicznej Collegium Medicum UJ, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: mfknapik@cyf-kr.edu.pl

Hiperlipoproteinemia charakteryzująca się wzrostem jednej lub kilku klas lipidów w osoczu krwi są jednym z najczęściej występujących u ludzi zaburzeń lipidowych. Stan taki jest czynnikiem patogenym wielu schorzeń układu krążenia, w tym niedokrwiennej choroby serca. Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego zaburzenia te dzieli się na: hipercholesterolemię izolowaną, hipertriglicerydemię izolowaną oraz hiperlipidemię mieszaną, które cechują się odpowiednio: wzrostem stężenia cholesterolu lub triacylogliceroli (TG), lub zarówno cholesterolu, jak i triacylogliceroli (TG) (**tabela 1**). Wyściowym postępowaniem terapeutycznym w leczeniu hiperlipoproteinemii jest najczęściej zmiana stylu życia, polegająca m.in. na zastosowaniu odpowiedniej diety oraz zwiększeniu aktywności fizycznej. W przypadku braku efektów tych działań na stężenie lipidów w osoczu krwi lub współistnienia innych czynników ryzyka (np. choroba wieńcowa, nadciśnienie) stosuje się farmakoterapię.

Do najczęściej stosowanych leków hipolipemicznych należą statyny i fibraty. Statyny są lekami z wyboru u osób z podwyższonym stężeniem cholesterolu LDL. Fibraty są zalecane głównie u osób z niskim stężeniem cholesterolu HDL i/lub wysokim stężeniem TG (**tabela 2**). U niektórych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami lipidowymi podawanie jednego leku nie zawsze jest skuteczne, dlatego w określonych przypadkach, dla uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego, stosuje się terapię skojarzoną. W praktyce klinicznej najczęściej łączy się podawanie statyny z fibratem [1].

Fibraty, do których należą: klofibrat, fenofibrat, bezafibrat, ciprofibrat oraz gemfibrozyl są pochodnymi kwasu fibrynowego. Molekularny mechanizm działania fibratów związany jest z aktywacją specyficznych receptorów nazywanych receptorami aktywowanymi proliferatorami peroksisomów (*peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR*).

Iatrogenic myopathies induced by lipid-lowering drugs · Statins and fibrates are the most commonly used lipid-lowering drugs during hyperlipoproteinemias treatment. One of the most serious adverse-effect during therapy with these drugs is myopathy. The clinical symptoms of myotoxicity range from myalgias to life-threatening rhabdomyolysis. Fibrates induce myotoxicity in type I of muscle fibers, while statins affect mainly type II muscle fibers. It was shown that myopathy is connected with disturbed myocytes metabolism including changes in mitochondrial metabolism, gene expression, chloride ion conductance, cellular calcium homeostasis and energy substrate metabolism. Pathomechanism of statin-induced myopathy is linked to the reduction of mevalonate derivatives synthesis such as prenylated proteins. It is important to exclude any potential risk factors before introduction of lipid-lowering therapy, whereas during treatment it is necessary to monitor any symptoms of skeletal muscle damage, especially in patients treated with both statins and fibrates.
Keywords: statins, fibrates, skeletal muscle, myopathy, rhabdomyolysis.

© Farm Pol, 2010, 66(6): 431-436

PPAR należą do nadrodziny receptorów jądrowych i są zaliczane do czynników transkrypcyjnych aktywowanych przez ligandy. Fizjologicznymi ligandami dla PPAR α są kwasy tłuszczowe, głównie wielonienasycone. Aktywacja PPAR pod wpływem kwasów tłuszczowych lub ksenobiotyków, w tym fibratów, prowadzi do zmiany ekspresji genów dla różnych białek [2].

Tabela 1. Klasyfikacja hiperlipoproteinemii (wg Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego)

Typ hiperlipoproteinemii	Stężenie cholesterolu w osoczu [mmol/L (mg%)]	Stężenie triacylogliceroli w osoczu [mmol/L (mg%)]
Hipercholesterolemia izolowana	>5,2 (200)	<2,3 (200)
Hipertriglicerydemia izolowana	<5,2 (200)	>2,3 (200)
Hiperlipidemia mieszaną	>5,2 (200)	>2,3 (200)

Tabela 2. Wpływ fibratów i statyn na profil lipidowy osocza krwi [1]

Parametr	Fibraty	Statyny
TG	↓ 20–50%	↓ 10–30%
LDL-C	↓ 5–20%	↓ 18–60%
HDL-C	↑ 10–20%	↑ 5–16%

Legenda:

TG – triacyloglicerole

LDL-C – cholesterol frakcji LDL

HDL-C – cholesterol frakcji HDL

W przypadku fibratów najlepiej poznany jest wpływ na regulację genów dla białek związanych z przemianą lipidową. Oczekiwany hipolipemiczny wpływ fibratów polega na hamowaniu syntezy kwasów tłuszczowych, a także syntezy TG. W konsekwencji ograniczone jest wytwarzanie frakcji VLDL w wątrobie. Ponadto fibraty indukują ekspresję lipazy lipoproteinowej (LPL) oraz hamują ekspresję białka apoC-III będącego inhibitorem tego enzymu. Wiąże się to z nasileniem hydrolizy TG frakcji lipoproteinowych osocza, głównie VLDL i chylomikronów (po posiłkach). Pochodne kwasu fibrynowego pobudzają również transport kwasów tłuszczowych w cytoplazmie komórek wątrobowych i nasilają utlenianie kwasów tłuszczowych, zarówno w mitochondriach, jak i peroksyzomach. Ponadto w wątrobie fibraty przyspieszają syntezę apoA-I i apoA-II, będących podstawowymi białkami strukturalnymi frakcji HDL. W efekcie działania fibratów dochodzi do spadku stężenia TG w osoczu krwi oraz do wzrostu stężenia frakcji HDL. Leki te zmniejszają też w niewielkim stopniu stężenie cholesterolu LDL w osoczu, przy czym szczególnie efektywnie wpływają na spadek zawartości matych gęstych proaterogennych cząstek LDL [3].

Statyny, do których zalicza się: lowastatynę, fluwastatynę, simwastatynę, prawastatynę, atorwastatynę, rosuwastatynę i ceriastatynę stanowią dość różnorodną grupę leków. Jedną z istotnych właściwości różniących te związki jest ich powinowactwo do wody. Prawastatyna i fluwastatyna wykazują charakter hydrofilny, natomiast lowastatyna, simwastatyna i atorwastatyna lipofilny. Warunkuje to ich powinowactwo do poszczególnych tkanek i odmienną penetrację.

Hipolipemiczny mechanizm działania statyn polega głównie na kompetytywnym i odwracalnym hamowaniu reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA), która katalizuje redukcję HMG-CoA do kwasu mewalonowego. Następuje wtedy ograniczenie syntezy pochodnych kwasu mewalonowego, w tym

syntezy cholesterolu (rycina 1). Na skutek spadku szybkości wytwarzania cholesterolu zachodzi nasilenie syntezy receptorów na frakcję LDL oraz wzrost ich liczby na powierzchni błony komórek wszystkich tkanek, przede wszystkim wątroby. W konsekwencji przyspieszone jest pobieranie do komórek lipoprotein o niskiej i pośredniej gęstości (LDL, IDL), co ostatecznie prowadzi do zmniejszenia stężenia tych frakcji w osoczu krwi. Stwierdzono, że statyny zmniejszają też stężenie TG i w niewielkim stopniu podwyższają stężenie cholesterolu frakcji HDL [4].

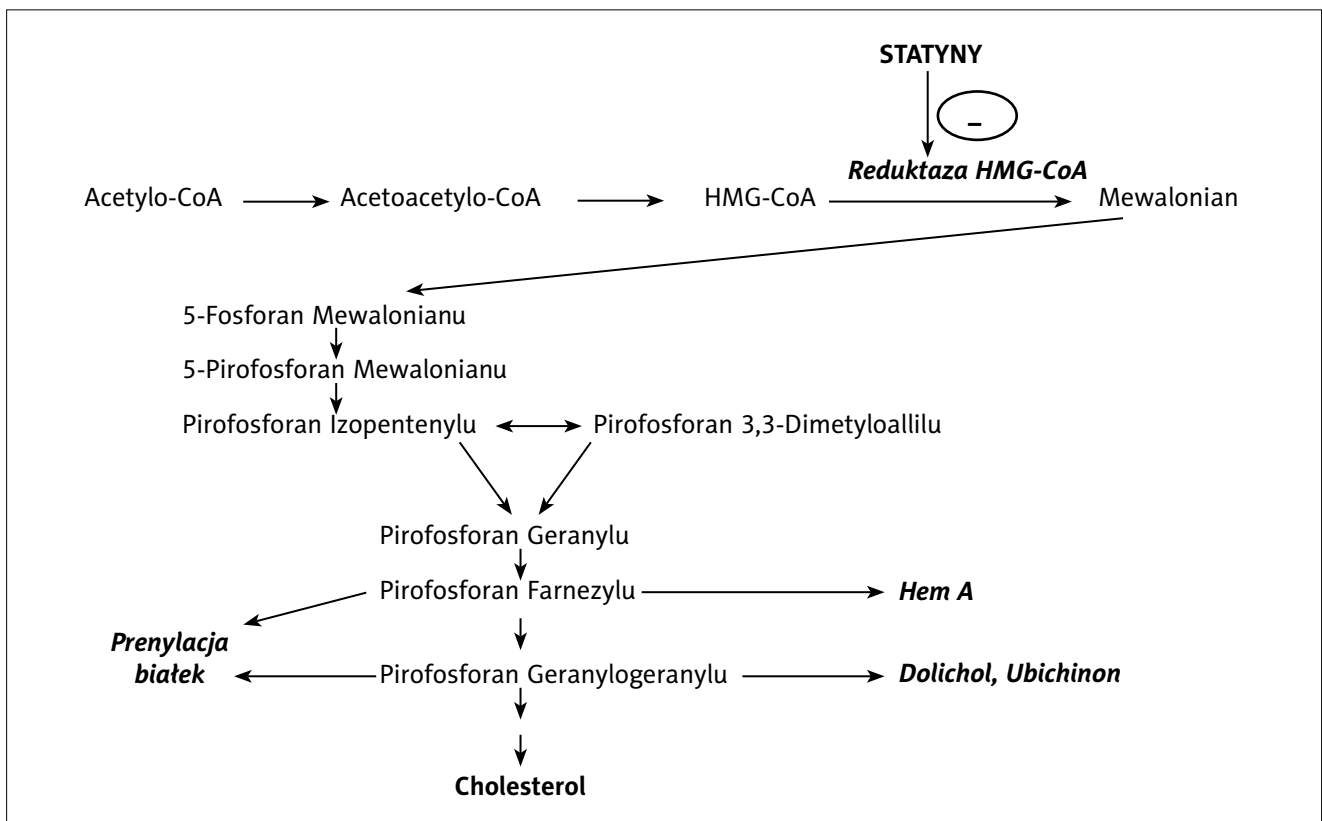
Zarówno statyny, jak i fibraty należą do leków dobrze tolerowanych przez większość osób. Znaczna część pojawiających się objawów niepożądanych występuje dość rzadko i często ma charakter przejściowy. W przypadku fibratów do najczęściej występujących objawów niepożądanych zalicza się zaburzenia gastrologiczne, takie jak: bóle brzucha, nudności, wymioty, zaparcia i biegunki, a także zmiany skórne. Z kolei najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w trakcie leczenia statynami są bóle brzucha i wzdęcia, bóle głowy, wysypki skórne, zawroty głowy, zaburzenia widzenia i bezsenność [5].

Do poważnych, chociaż rzadkich, działań niepożądanych występujących w trakcie terapii lekami hipolipemicznymi zalicza się uszkodzenie mięśni i ryzyko rozwoju rhabdomyolizy. Uszkodzenie mięśni szkieletowych w trakcie terapii lekami hipolipemicznymi nazywane jest ogólnym mianem miopatii i występuje pod różnymi postaciami klinicznymi. Terminem mialgia określa się bóle, osłabienie i męczliwość mięśni, bez podwyższenia aktywności kinazy kreatynowej (CPK) w osoczu krwi. W przypadku gdy objawom mięśniowym towarzyszy wzrost stężenia CPK w osoczu nieprzekraczający 10-krotności wartości prawidłowych, rozpoznaje się miositis. Jeśli uszkodzenie mięśni jest masywne, przebiega z lizą błon komórkowych miocytów i dochodzą do tego objawy uszkodzenia narządowego (głównie ostra niewydolność nerek), a stężenie CPK przekracza co najmniej 10-krotnie wartości referencyjne oraz występuje mioglobinuria, rozpoznaje się rhabdomyolizę. Następstwa metaboliczne rhabdomyolizy są niebezpieczne dla życia i mogą prowadzić do zgonu [6]. Na uszkodzenie mięśni w trakcie leczenia lekami hipolipemicznymi wskazuje także bezobjawowy wzrost stężenia CPK w osoczu krwi [7].

Uszkodzenie mięśni może wystąpić w trakcie podawania każdego z fibratów, przy czym stwierdzono, że najbardziej toksyczny jest gemfibrozyl [8, 9]. Objawy kliniczne miopatii obserwuje się u około 1% pacjentów [2]. Stwierdzono, że częstość występowania rhabdomyolizy jest najwyższa u pacjentów leczonych gemfibrozylem, a następnie bezafibratem, fenofbratem i ciprofibratem, zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej.

Przyjmuje się, że podczas terapii statynami ryzyko pojawienia się łżejszych postaci uszkodzenia

Do najczęściej stosowanych leków hipolipemicznych należą statyny i fibraty. Statyny są lekami z wyboru u osób z podwyższonym stężeniem cholesterolu LDL. Fibraty są zalecane głównie u osób z niskim stężeniem cholesterolu HDL i/lub wysokim stężeniem TG. U niektórych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami lipidowymi podawanie jednego leku nie zawsze jest skuteczne, dlatego w określonych przypadkach, dla uzyskania pożądanych efektów terapeutycznych, stosuje się terapię skojarzoną.



Rycina 1. Schemat mechanizmu działania statyn na syntezę pochodnych kwasu mewalonowego

mięśni wynosi około 3–5% [10]. Przypuszcza się, że wartość ta może być nawet wyższa (nawet do około 10%), ponieważ tego typu objawy niepożądane nie są często przez pacjentów zgłaszane [11]. Ocenia się, że przy stosowaniu monoterapii statynami częstość występowania przypadków rhabdmiolizy wynosi około 0,02% [6]. Szczególnie toksyczny wpływ na mięśnie wykazuje ceriwestatyna, która została wycofana z tego powodu z rynku farmaceutycznego.

Stwierdzono też, że określone czynniki mogą dodatkowo zwiększać ryzyko występowania miopatii w trakcie leczenia lekami hipolipemicznymi. Wybrane czynniki przedstawiono w tabeli 3.

Prawdopodobieństwo pojawienia się miopatii oraz rhabdmiolizy rośnie przy terapii skojarzonej statyną i fibratem, szczególnie gemfibrozylem. Na przykład w badaniach klinicznych wykazano, że ryzyko występowania miopatii u chorych leczonych lowastatyną wynosi 0,4%, natomiast w terapii skojarzonej lowastatyny z gemfibrozylem już 5%. Podaje się również, że ryzyko pojawienia się miopatii w terapii skojarzonej statyny z gemfibrozylem jest kilkanaście razy większe niż statyny z fenofibratem [9]. Ten niepożądany efekt gemfibrozylu jest związany z wpływem na farmakokinetykę statyn.

Metabolizm statyn lipofilnych odbywa się przy udziale cytochromu P-450, głównie CYP3A4, CYP2C9 i CYP2C8, oraz dodatkowo na drodze glukuronidacji [12]. Glukuronidacja jest konieczna do usuwania

aktywnych metabolitów statyn, głównie simwastatyny, ceriwestatyny i atorwastatyny. Stwierdzono, że gemfibrozyl zaburza proces glukuronidacji statyn lipofilnych, szczególnie ceriwestatyny oraz atorwastatyny na drodze konkurencji o enzym, co w konsekwencji prowadzi do ograniczenia metabolizmu statyn i wzrostu ich stężenia w osoczu krwi [2, 13]. Ponadto gemfibrozyl może hamować aktywność cytochromu P-450 CYP2C9 i CYP2C8. Takiego działania nie stwierdzono w przypadku łączenia gemfibrozylu i statyn hydrofilowych, głównie fluwastatyny, które są metabolizowane przy udziale innej grupy enzymów [9, 11]. Przyjmuje się, że w trakcie stosowania

Tabela 3. Wybrane czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia miopatii w trakcie leczenia statynami [7]

- Wiek powyżej 80 lat
- Płeć żeńska
- Niski wskaźnik masy ciała (BMI)
- Choroby wielonarządowe (np. cukrzyca)
- Choroby nerek i wątroby
- Nieleczona niedoczynność tarczycy
- Interakcje z innymi lekami, szczególnie tymi, które są inhibitorami lub substratami cytochromu P-450 (fibraty, cyklosporyna, leki przeciwgrzybiczne, antybiotyki makrolidowe, erytromycyna i klarytromycyna, werapamil, amiodaron)
- Forsowne ćwiczenia (wysiłek fizyczny)
- Alkoholizm
- Infekcje towarzyszące (zakażenia wiktające)
- Rozległe operacje chirurgiczne
- Dieta (nadmierna podaż soku grejfrutowego lub żurawinowego)
- Czynniki genetyczne, np. wrodzony defekt metabolizmu mięśni, genetyczne zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych

terapii skojarzonej najbardziej bezpieczne jest łączenie fenofibratu ze statyną [14].

Ryzyko uszkodzenia mięśni wzrasta, gdy wraz ze statynami zachodzi konieczność stosowania leków z innych grup, będących jednocześnie inhibitorami cytochromu P-450, zwłaszcza izoenzymu 3A4, takich jak: cyklosporyna lub antybiotyki makrolidowe. Podobny wpływ ma też spożywanie dużych ilości (ponad 1 l dziennie soku grejpfrutowego) [14].

Należy podkreślić, że patomechanizm miopatii występującej w trakcie terapii lekami hipolipemicznymi nie został jeszcze dokładnie wyjaśniony i nadal stanowi, szczególnie w przypadku powszechnie używanych statyn, przedmiot wielu badań.

Wykazano, że zmiany toksyczne wywołane przez fibraty dotyczą głównie mięśni szkieletowych, w których przeważa typ I włókien mięśniowych. Włókna te charakteryzują się znaczną ilością mitochondriów, dużą zawartością mioglobiny i nasilonym metabolizmem tlenowym, a ich podstawowym materiałem energetycznym są kwasy tłuszczowe [15]. Stwierdzono również, że patomechanizm miotonii jest związany z zaburzeniem funkcji mitochondriów. Poprzez wpływ na ekspresję genów dla odpowiednich białek fibraty ograniczają mitochondrialne utlenianie pirogronianu pochodzącego z glukozy, zaś z drugiej strony nasilają utlenianie kwasów tłuszczowych [15, 16, 17, 18]. Wykazano też, że niektóre fibraty, hamując aktywność kompleksów mitochondrialnych, upośledzają działanie łańcucha oddechowego [19].

Ograniczenie aktywności łańcucha oddechowego jest skorelowane z nasilaniem objawów klinicznych miopatii, a najsilniej w tym zakresie działa gemfibrozyl.

Przypuszcza się również, że jednym z czynników patomechanizmu występowania miopatii u chorych leczonych fibratami jest zaburzenie przemiany aminokwasów rozgałęzionych, leucyny, izoleucyny i waliny, których podstawowym źródłem dla organizmu człowieka jest pożywienie. W trakcie badań przeprowadzonych u szczurów stwierdzono, że fibraty wpływają na aktywność mitochondrialnego kompleksu dehydrogenazy rozgałęzionych α -ketokwasów (BCKDH). Kompleks BCKDH katalizuje kluczową reakcję w trakcie degradacji aminokwasów rozgałęzionych. Fibraty zwiększając aktywność kompleksu BCKDH nasilają degradację aminokwasów rozgałęzionych, co prowadzi do zmniejszenia ich zawartości w organizmie [20, 21].

Przyjmuje się, że leucyna, izoleucyna i walina stanowią około 35% wszystkich aminokwasów wchodzących w skład białek mięśniowych. Aminokwasy rozgałęzione są substratem do syntezy białek mięśniowych, a także regulują szybkość tego procesu. Stwierdzono, że leucyna nasila syntezę białek mięśniowych na etapie translacji. Można zatem przypuszczać, że ograniczenie zawartości aminokwasów rozgałęzionych na skutek ich zwiększonej degradacji prowadzi do zahamowania syntezy białek mięśniowych i zaburzenia funkcji mięśni, nie tylko na skutek braku substratu, ale również z powodu zaburzenia regulacji tego procesu.

Nie wyklucza się również, że patomechanizm miopatii może być związany z indukcją syntezy LPL przez fibraty. Stwierdzono, że w warunkach zwiększonej na skutek działania różnych czynników ekspresji LPL w tkankach pozawątrobowych występują objawy miopatii [22]. Niektórzy badacze zakładają też, że fibraty wywierają bezpośredni efekt toksyczny na mięśnie u pacjentów z nierozpoznaną wcześniej predyspozycją do miopatii [9].

Indywidualna podatność na uszkodzenie mięśni w trakcie leczenia statynami zależy od zastosowanej dawki, rodzaju statyny, interakcji statyn z innymi lekami, a także występujących predyspozycji do zmian miotoksycznych. Prawdopodobieństwo wywołania miopatii zwiększa się wraz ze wzrostem dawki, a ponadto jest znacznie większe w przypadku statyn o charakterze lipofilnym niż hydrofilnym. Jest to związane m.in. z łatwiejszym przechodzeniem statyn lipofilnych do tkanki mięśniowej. Stwierdzono, że statyny wykazują działanie miotoksyczne głównie w stosunku do włókien mięśniowych typu II, dla których podstawowym materiałem energetycznym jest glukoza [23].

Przypuszcza się, że objawy niepożądane ze strony mięśni szkieletowych są związane z molekularnym mechanizmem działania statyn. Hamowanie reduktazy HMG-CoA powoduje bowiem nie tylko ograniczenie syntezy cholesterolu, ale także innych pochodnych kwasu mewalonowego. Do tej grupy należą m.in. pirofosforan farnezyli i pirofosforan geranylogeranyli. Związki te biorą udział w potranslacyjnej prenylacji niektórych białek komórkowych. Proces ten polega na przyłączeniu do końca karboksylowego białek hydrofobowych, lipidowych grup prenylowych: farnezylowych (15C) lub geranylogeranylowych. Zawartość białek prenylowanych sięga 2% całkowitej ilości białek komórkowych [11]. Lipofilowa grupa prenylowa umożliwia białkom m.in. zakotwiczenie się w błonie komórkowej. Wykazano, że prenylacja jest konieczna dla zachowania prawidłowej funkcji wielu białek komórkowych regulujących m.in. procesy wzrostu, proliferacji, dojrzewania, endocytozy oraz apoptozy komórek, sygnalizacji komórkowej oraz transportu

Prawdopodobieństwo pojawienia się miopatii oraz rhabdmiolizy różnie przy terapii skojarzonej statyną i fibratem, szczególnie gemfibrozylem. Na przykład w badaniach klinicznych wykazano, że ryzyko występowania miopatii u chorych leczonych lowastatyną wynosi 0,4%, natomiast w terapii skojarzonej lowastatyną z gemfibrozylem już 5%. Podaje się również, że ryzyko pojawienia się miopatii w terapii skojarzonej statyny z gemfibrozylem jest kilkanaście razy większe niż statyny z fenofibratem. Ten niepożądany efekt gemfibrozylu jest związany z wpływem na farmakokinetykę statyn.

blonowego. Do najlepiej poznanych związków ulegających prenylacji zalicza się białka należące do rodziny białek G, w tym białka Ras i Rho [24]. Należą one do matych białek GTP-azowych, biorących udział w przekazywaniu informacji w komórkach. Stwierdzono też, że ograniczenie przez statyny prenylacji białek Rho powoduje wiele korzystnych plejotropowych efektów działania statyn. Nie można jednak wykluczyć, że zaburzenie prenylacji tych białek pod wpływem statyn jest jednym z czynników patomechanizmu miotonii występujących u pacjentów leczonych tymi lekami.

Na skutek hamowania reduktazy HMG-CoA przez statyny dochodzi również do ograniczenia wytwarzania związków będących pochodnymi geranylu i farnezylu, do których należą, np.: ubichinon (koenzym Q10), hem A oraz dolichole. Ubichinon oraz hem A pełnią istotną rolę w mitochondrialnych procesach energetycznych. Ponadto ubichinon stanowi jedną z istotnych składowych układu antyoksydacyjnego. W następstwie działania statyn dochodzi zatem do zaburzenia funkcjonowania łańcucha oddechowego, a także do nasilenia toksycznego działania wolnych rodników [25]. Biologiczna funkcja dolicholi polega na przenoszeniu łańcuchów węglowodanowych w trakcie procesów N-glikozylacji. Nieprawidłowe wytwarzanie dolicholi pod wpływem statyn prowadzi do zakłócenia powstawania i działania białek glikozylowanych [26].

Ponadto, zachodzące na skutek działania statyn upośledzenie wytwarzania pochodnych mewalonianu, może doprowadzić do zaburzenia syntezy białek zawierających selen, stwierdzono bowiem, że w tym procesie konieczny jest pirofosforan izopentenyłu powstający bezpośrednio z mewalonianu [11].

W badaniach prowadzonych przez Pierno [27] wykazano, że zarówno fibryny, jak i statyny zaburzają ekspresję genu dla białka kanału chlorkowego. W konsekwencji następuje ograniczenie transportu jonów chlorkowych przez błonę komórek mięśniowych, co wpływa destabilizująco na napięcie błon komórkowych miocytów. Statyny zaburzają również metabolizm jonów wapniowych w komórkach mięśni, a także działanie ATP-azy sodowo-potasowej oraz ATP-az wapniowych [10].

W badaniach *in vivo* z użyciem zwierzęcego modelu miopatii stwierdzono, że statyny nasilają degradację białka mięśniowego, a także indukują ekspresję białek związanych z procesem atrofii mięśni [28, 29]. Takie działanie jest spowodowane ograniczeniem przez statyny procesu prenylacji białek. Ponadto zaobserwowano, że statyny zaburzają metabolizm substratów energetycznych w komórkach mięśni, hamują bowiem utlenianie glukozy, a przyspieszają utlenianie kwasów tłuszczowych [30, 31].

Nie wyklucza się również, że podobnie jak fibryny, podawanie statyn powoduje ujawnienie istniejących

wcześniej miopatii mitochondrialnych, takich jak, np.: choroba McAddla czy choroba Kenedyego. Ponadto statyny nasilają istniejące zaburzenia, takie jak miastenia gravis [10, 14].

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań dowodzą, że indukowana przez leki hipolipemiczne miotonia mięśni jest związana z zaburzeniem metabolizmu komórek mięśni szkieletowych na poziomie molekularnym. Biorąc pod uwagę możliwość pojawienia się rzadkiej, lecz stanowiącej poważne zagrożenie dla życia pacjenta, rabdomiolizy niezbędne jest przed rozpoczęciem terapii lekami hipolipemicznymi wykluczenie wszystkich czynników zwiększających ryzyko pojawienia się miopatii. Konieczne jest również ścisłe monitorowanie występowania jakichkolwiek działań niepożądanych ze strony układu mięśniowego, szczególnie w przypadku stosowania terapii skojarzonej.

Ryzyko uszkodzenia mięśni wzrasta, gdy wraz ze statynami zachodzi konieczność stosowania leków z innych grup, będących jednocześnie inhibitorami cytochromu P-450, zwłaszcza izoenzymu 3A4, takich jak: cyklosporyna lub antybiotyki makrolidowe. Podobny wpływ ma też spożywanie dużych ilości (ponad 1 l dziennie soku grejpfrutowego).

Otrzymano: 2010.03.19 · Zaakceptowano: 2010.03.12

Piśmiennictwo:

1. Kłosiewicz-Latoszek L., Cybulska B.: Jak kojarzyć leki hipolipemiczne? *Przew. Lek.* 2005, 2: 66–76.
2. Remick J., Weintraub H., Setton R., Offenbachem J., Fisher E., Schwartzbard A.: Fibrate Therapy. An update. *Cardiol. Rev.* 2008, 16: 129–141.
3. Goldenberg I., Benderly M., Goldbourt U.: Update on the use of fibrates: focus on bezafibrate. *Vasc. Health Risk Manag.* 2008, 4: 131–141.
4. Wierzbicki A.S., Poston R., Ferro A.: The lipid and non-lipid effects of statins. *Pharmacol. Ther.* 2003, 99: 95–112.
5. Mrozikiewicz-Rakowska B.: Działania uboczne i niepożądane leków hipolipemizujących. *Przew. Lek.* 2005, 3: 86–97.
6. Małcki R.: Rabdomioliza – postępowanie w warunkach opieki podstawowej. *Kardiologia na co Dzień* 2007, 2: 64–68.
7. Sathasivam S., Leckey B.: Statin induced myopathy. *BMJ.* 2008, 337: 1159–1162.
8. Wu J., Song Y, Li H., Chen J.: Rhabdomyolysis associated with fibrate therapy: review of 76 published cases and a new case report. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009, 65: 1169–1174.
9. Davidson M.H., Armani A., McKenney J.M., Jacobson T.A.: Safety considerations with fibrate therapy. *Am. J. Cardiol.* 2007, 99[suppl]: 3C–18C.
10. Ghataka A., Faheem O., Thompson P.: The genetics of statin-induced myopathy – article in press, *Atherosclerosis* doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.11.033.
11. Vakilavass C., Chatzizisis Y.S., Ziakas A., Zamboulis C., Giannoglou G.D.: Molecular basis of statin-associated myopathy. *Atherosclerosis*. 2009, 202: 18–28.
12. Franssen R., Vergeer M., Stroes E.S., Kastelein J.J.: Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes. Obes. Metab.* 2009, 11: 89–94.
13. Liu A., Xie S., Sun H., Gonzalez F.J., Wei X., Dai R.: Myotoxicity of gemfibrozil in Cynomolgus monkey model and its relationship to pharmacokinetic properties. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009, 235: 287–295.
14. Golomb B.A., Evans M.A.: Statin adverse effects, a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2008, 8: 1–46.
15. De Souza A.T., Cornwell P.D., Dai X., Caguyong M.J., Ulrich R.G.: Agonists of the peroxisome – proliferators receptor alpha induce a fiber-type-selective transcriptional response in rat skeletal muscle. *Toxicol. Sci.* 2006, 92: 578–586.

16. Okada M., Sano F., Ikeda I., Sugimoto J., Takagi S., Sakai H., Yana T.: Fenofibrate-induced muscular toxicity is associated with a metabolic shift limited to type-1 muscles in rats. *Toxicol. Pathol.* 2009, 37(4): 517–520.
17. Motojima K., Seto K.: Fibrates and statins rapidly and synergistically induce pyruvate dehydrogenase kinase 4 mRNA in the liver and muscles of mice. *Biol. Pharm. Bull.* 2003, 26: 954–958.
18. Motojima K.: Differential effects of PPAR α activators on induction of ectopic expression of tissue-specific fatty acid binding protein genes in the mouse liver. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2000, 32: 1085–1092.
19. Nadanaciva S., Dykens J.A., Bernal A., Capaldi R.A., Will Y.: Mitochondrial impairment by PPAR agonists and statins identified via immunocaptured OXPHOS complex activities and respiration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2007, 223: 277–287.
20. Knapik-Czajka M., Gozdzińska A., Jaskiewicz J.: Adverse effect of fenofibrate on branched-chain α -ketoacid dehydrogenase complex in rat liver. *Toxicology*, 2009, 266: 1–5.
21. Knapik-Czajka M., Jaskiewicz J.: The influence of fibrates on the branched-chain α -ketoacid dehydrogenase complex expression in rat's liver. *Acta Toxicol.* 2003, 11: 67–73.
22. Merkel M., Radner H., Greten H.: Lipoprotein lipase-mediated myopathy: implications for lipid metabolism and atherogenesis. *Med Klin (Munich)*. 2003 Dec 15, 98(12): 679–84.
23. Westwood F.R., Bigley A., Randall K., Marsden A.M., Scott R.C.: Statin-induced muscle necrosis in the rat: distribution, development, and fibre selectivity. *Toxicol. Pathol.* 2005, 33: 246–257.
24. Galus R., Zandecki Ł., Józwiak J., Włodarski K.: Pozalipidowe działanie statyn. *Pol. Merk. Lek.* 2008, XXIV, 144, 545.
25. Joy T.J., Hegele R.A.: Narrative review: Statin-related myopathy. *Ann. Intern. Med.* 2009, 150:858–868.
26. Baker S.K.: Molecular clues into the pathogenesis of statin-mediated muscle toxicity. *Muscle Nerve*. 2005, 31: 572–580.
27. Pierno S., Camerino G.M., Cippone V., Rolland J-F., Desaphy J-F., De Luca A., Liantonio A., Bianco G., Kunic J.D., George Jr A.L., Conte Camerino D.: Statins and fenofibrate affect skeletal muscle chloride conductance in rats by differently impairing ClC-1 channel regulation and expression. *Br. J. Pharmacol.* 2009, 156: 1206–1215.
28. Hanai J.I., Cao P., Tanksale P., Imamura S., Koshimizu E., Zhao J., Kishi S., Yamashita M., Phillips P.S., Sukhatme V.P., Lecker S.H.: The muscle-specific ubiquitin ligase atrogin-1/MAFbx mediates statin-induced muscle toxicity. *J. Clin. Invest.* 2007, 117: 3940–3951.
29. Cao P., Hanai J.I., Tanksale P., Imamura S., Sukhatme V.P., Lecker S.H.: Statin-induced muscle damage and atrogin-1 induction is the result of a geranylgeranylation defect. *FASEB J.* 2009, 23: 2844–2854.
30. Mallinson J.E., Constantin-Teodosiu D., Sidaway J., Westwood F.R., Greenhaff P.L.: Blunted Akt/FOXO signalling and activation of genes controlling atrophy and fuel use in statin myopathy. *J. Physiol.* 2009, 587: 219–230.
31. Phillips P.S., Ciaraldi T.P., Kim D.L., Verity M.A., Henry R.R.: Myotoxic reactions to lipid-lowering therapy are associated with altered oxidation of fatty acids. *Endocrine* 2009, 35: 38–46.

W artykule *Komplikacje związane z podażą leków cytotoksycznych. Wynacznienia* („Farmacja Polska”, Tom 66, nr 2, 2010, str. 141–146), w punkcie 6. piśmiennictwa zacytowano *Standardy jakościowe w farmacji onkologicznej*, wyd. 2: Ebewe, 2008 pod red.: Czekąta T., Górniewska J., Zielińska-Królak M. Nie zamieszczono informacji dotyczącej autorów, za co serdecznie przepraszam.

Standardy... opracował zespół w składzie: dr n. farm. Krystyna Chmal-Jagietto, dr n. farm. Hanna Jankowiak-Gracz, mgr farm. Hanna Kuźniar; konsultacja naukowa: prof. dr hab. Renata Jachowicz, prof. dr hab. Małgorzata Sznitowska, prof. dr hab. Edmund Grześkowiak.

Karolina Niewodniczańska-Góra