

Ewa Kamińska¹, Matylda Hennig², Agnieszka Brandt², Joanna Bautembach Minkowska²,
Małgorzata Myśliwiec²

STOSOWANIE STATYN U DZIECI Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ RODZINNĄ

TREATMENT WITH STATINS IN CHILDREN WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

¹Zakład Farmakologii, Instytut Matki i Dziecka

²Zakład i Klinika Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

U dzieci z hipercholesterolemią rodzinną występują bardzo duże stężenia cholesterolu całkowitego i jego frakcji LDL we krwi, co może powodować upośledzenie czynności śródbłonna naczyniowego i pogrubienie ścian tętnicy szyjnej. Jeśli choroba nie jest leczona w dzieciństwie, prowadzi do wczesnej miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca w dorosłym życiu. Wyniki badań klinicznych, przeprowadzonych w ostatnich dwóch dekadach u dzieci z hipercholesterolemią rodzinną, oraz stanowisko Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA), Amerykańskiej Akademii Pediatrii (AAP) i polskie Stanowisko Ekspertów Lipidowych przyczyniły się do opublikowania zaleceń, dotyczących leczenia hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci w wieku od 8 lat. Jednymi z leków pierwszego wyboru są statyny, które dzięki działaniu hipolipemizującemu i plejotropowemu mają ugruntowaną pozycję w leczeniu hipercholesterolemii oraz prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego u dorosłych. W pracy omówiono właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne statyn oraz dokonano przeglądu badań klinicznych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tych leków u dzieci z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej. Badania wykazały, że statyny – stosowane w najmniejszej zalecanej dawce przez okres od 8 tygodni do 24 miesięcy u dzieci w wieku od 8 lat – zmniejszają znacząco w porównaniu z placebo stężenie cholesterolu LDL (o 20-50%) oraz cholesterolu całkowitego (o 20-30%). Metaanalizy randomizowanych badań kontrolowanych potwierdziły zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo stosowania statyn u dzieci. Nie odnotowano ich wpływu na proces wzrastania i rozwój płciowy dzieci, a działania niepożądane były najczęściej łagodne i nie wykazywały znaczących różnic w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Należy jednak podkreślić, że ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania statyn dotyczy wyłącznie ich podawania przez okres do 24 miesięcy. Potrzebne są dalsze badania z udziałem dużych liczebnie grup w celu określenia długoterminowego bezpieczeństwa stosowania tych leków u dzieci.

Słowa kluczowe: statyny, dzieci, hipercholesterolemia rodzinna, badania kliniczne, działania niepożądane

Abstract

Children with familial hypercholesterolemia have very high total cholesterol and LDL-cholesterol levels in blood which may result in endothelial dysfunction and increase in carotid intima-media thickness. When untreated in childhood, familial hypercholesterolemia is associated with a premature atherosclerotic cardiovascular disease in adulthood. According to the results of clinical studies in children with familial hypercholesterolemia conducted in the last two decades, as well as statements of American Heart Association (AHA), American Academy of Pediatrics (AAP) and Polish Statement called Stanowisko Ekspertów Lipidowych, the recommendations of treatment were published. In children with familial hypercholesterolemia aged 8 years and more statins are one of the first-line medications,

thanks to their hypolipemic and pleiotropic activities and well established position in treatment of adult patients with hypercholesterolemia and cardiovascular disease prevention. This paper provides data on pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins, as well as overview of clinical studies in children with heterozygous familial hypercholesterolemia, regarding efficacy and safety of statins. The studies have revealed significant lowering of LDL cholesterol level (20-50%) and total cholesterol level (20-30%) by statins used in the lowest recommended dose (compared to placebo) in children aged 8 years and more, in a period from 8 weeks to 24 months. In addition to the fact that statin treatment is efficacious, the safety was also confirmed by the meta-analyses of randomized controlled trials in children. The results showed that statin therapy did not impair growth and sexual development in children. The adverse effects were generally mild and did not differ as compared to placebo. However, it should be emphasized that efficacy and safety assessment of statins is limited to 24 months only. Large long-term clinical studies are needed to establish the long-term safety issues of statins in children.

Key words: statins, children, familial hypercholesterolemia, clinical trials, adverse effects

DEV PERIOD MED. 2016;XX,4:328-334

WSTĘP

Inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA), zwane popularnie statynami, wprowadzono do leczenia w drugiej połowie lat 80. ubiegłego wieku. Stanowiło to przełom w dotychczasowym leczeniu dyslipidemii i chorób układu sercowo-naczyniowego u dorosłych. Statyny mają obecnie ugruntowaną pozycję w kardiologii – są lekami z wyboru w hipercholesterolemii oraz pierwotnej i wtórnej prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów dorosłych. Ich stosowanie u dzieci budziło przez lata kontrowersje, związane zarówno z działaniami niepożądanymi tej grupy leków, jak i małą liczbą badań przeprowadzonych w tej populacji. W ostatnich dwóch dekadach zwiększyła się liczba badań randomizowanych, dotyczących stosowania statyn u dzieci starszych i młodzieży z hipercholesterolemią rodzinną (FH, familial hypercholesterolemia), zwłaszcza z postacią heterozygotyczną.

Wyniki badań klinicznych, przeprowadzonych u dzieci z heterozygotyczną postacią FH [1-9], oraz wyniki ich metaanaliz [10-12] świadczą o skutecznym działaniu statyn w postaci zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego i lipoprotein o małej gęstości (LDL) we krwi, a także o ich dobrym tolerowaniu przez dzieci. Nie są jednak znane następstwa długotrwałego stosowania statyn, ani ich wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego u dzieci po osiągnięciu wieku dorosłego.

W Polsce, podobnie jak w innych krajach rozwiniętych, zarejestrowanych jest 7 leków z tej grupy, tj. lowastatyna, symwastatyna, prawastatyna, fluwastatyna, atorwastatyna, rozuwastatyna i najnowsza – pitawastatyna. Spośród nich wskazania do stosowania u dzieci z postacią heterozygotyczną FH mają: rozuwastatyna (dzieci w wieku od 6 lat), prawastatyna (w wieku od 8 lat), fluwastatyna (w wieku od 9 lat) oraz atorwastatyna i symwastatyna (w wieku od 10 lat). Brak jest natomiast informacji na ten temat w Charakterystyce Produktów Leczniczych zawierających lowastatynę, pomimo że dokument ten przedstawia dane z badań klinicznych z udziałem dzieci,

a lowastatyna jest stosowana w innych krajach u dzieci z FH, które ukończyły 10 lat. Dawkowanie statyn zarejestrowanych w Polsce do stosowania u dzieci z FH przedstawiono w tabeli I.

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE STATYN

Właściwości farmakodynamiczne

Mechanizm działania statyn polega na odwracalnym hamowaniu aktywności reduktazy HMG-CoA, enzymu katalizującego jeden z początkowych etapów endogennej syntezy cholesterolu, tj. przemianę HMG-CoA do mewalonianu, który jest prekursorem steroli. Powoduje to zahamowanie biosyntezy cholesterolu i innych produktów pośrednich [13] w komórkach wątroby oraz prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL, znajdujących się na powierzchni hepatocytów, co wpływa na zwiększenie wychwytu i katabolizmu cząsteczek LDL. W wyniku tego zmniejsza się stężenie cholesterolu całkowitego (średnio o 20-30%) i lipoprotein LDL (średnio o 20-50%) we krwi [14]. W mniejszym stopniu zmniejszają się stężenia apolipoproteiny B i triglicerydów oraz zwiększa stężenie lipoprotein HDL w osoczu [14]. Skuteczność statyn jest wprost proporcjonalna do wielkości dawki. Wykazano, że obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i LDL zmniejsza ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych oraz śmiertelność pacjentów z grup zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Działanie farmakodynamiczne statyn jest znacznie szersze niż to wynika z ich właściwości hipolipemizujących. Przypuszcza się, że opisywane w ostatnich latach działanie pleiotropowe statyn jest spowodowane zahamowaniem syntezy związków pośrednich na szlaku syntezy cholesterolu (m.in. izoprenoidów), ale mechanizm ten nie został całkowicie poznany. Obejmuje ono działanie immunomodulujące, przeciwzapalne, przeciwmiażdżycowe i hipotensyjne. Efektem działania pleiotropowego jest m.in. hamowanie wzrostu i migracji komórek mięśni gładkich, zmniejszanie stężenia markerów zapalenia, ha-

Tabela I. Statyny zarejestrowane w Polsce do stosowania u dzieci z hipercholesterolemią rodzinną.

Table I. Statins authorised in Poland for children with familial hypercholesterolemia.

Statyna <i>Statin</i>	Wiek <i>Age (years)</i>	Początkowa dawka dobową <i>Starting daily dose</i>	Maksymalna dawka dobową <i>Maximum daily dose</i>
Rozuwastatyna <i>Rosuvastatin</i>	6 lat	5 mg	10 mg (6-9 lat) 20 mg (10-17 lat)
Prawastatyna <i>Pravastatin</i>	8 lat	10 mg	20 mg
Fluwastatyna <i>Fluvastatin</i>	9 lat	20 mg	80 mg
Atorwastatyna <i>Atorvastatin</i>	10 lat	10 mg	20 mg
Symwastatyna <i>Simvastatin</i>	10 lat	10 mg	40 mg

mowanie czynności makrofagów i oksydacji lipoprotein, działanie ochronne na śródbłonek naczyń, wpływ na koagulację, fibrynolizę i płytki krwi, co prowadzi do stabilizacji blaszki miażdżycowej [15]. Wyniki najnowszych badań klinicznych sugerują też potencjalne działanie protekcyjne niektórych statyn (symwastatyna, atorwastatyna) prowadzące do zmniejszenia ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia trzustki [16] i niedokrwiennego zapalenia wątroby [17].

Statyny różnią się budową chemiczną oraz właściwościami farmakodynamicznymi i farmakokinetycznymi, co wpływa na ich aktywność hipolipemizującą i plejotropową oraz wywierane działania niepożądane. I tak np. zdolność przenikania przez błony biologiczne, w tym przez barierę krew-mózg, wpływa na działanie plejotropowe, np. statyny lipofilowe (symwastatyna, atorwastatyna, lowastatyna, fluwastatyna, pitawastatyna) wykazują silniejsze działanie przeciwzapalne niż statyny hydrofilowe (prawastatyna, rozuwastatyna) [13]. Wyniki niektórych badań klinicznych wskazują na rozuwastatynę jako na statynę o największej skuteczności w obniżaniu stężenia LDL cholesterolu we krwi, a w następnej kolejności na atorwastatynę, symwastatynę i prawastatynę [18, 19].

Właściwości farmakokinetyczne

W dotychczas przeprowadzonych badaniach nie wykazano istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych statyn u dzieci w porównaniu z dorosłymi. Większość statyn szybko się wchłania po podaniu doustnym, jedynie t_{max} rozuwastatyny jest dłuższy (5 godzin). Wielkość stężenia maksymalnego we krwi nie odgrywa jednak znaczenia, ponieważ leki te są wychwytywane przez wątrobę (efekt pierwszego przejścia), która jest punktem docelowym ich działania. Dwie z nich – lowastatyna i symwastatyna – są nieaktywnymi prolekami (laktony), które po podaniu doustnym ulegają w wątrobie hydroлизie do postaci aktywnej (β -hydroksykwasu). Pozostałe statyny nie wymagają aktywacji, gdyż występują w postaci hydroksykwasu. Statyny wiążą się w dużym stopniu

z białkami osocza (ponad 95%), jedynie prawastatyna odbiega od tego schematu (50%) [13, 18, 20].

Statyny są metabolizowane w wątrobie przez enzymy cytochromu P450, głównie CYP3A4 (lowastatyna, symwastatyna, atorwastatyna) i CYP2C9 (rozuwastatyna, fluwastatyna). Rozuwastatyna, w przeciwieństwie do pozostałych statyn, podlega jedynie niewielkim przemianom metabolicznym w wątrobie (10%), natomiast w metabolizmie wątrobowym prawastatyny enzymy CYP450 odgrywają bardzo nieznaczną rolę. Należy podkreślić, że hydrofilowy charakter cząsteczek rozuwastatyny i prawastatyny oraz brak udziału CYP3A4 w biotransformacji tych statyn zmniejszają ryzyko wystąpienia niebezpiecznych interakcji z lekami, będącymi inhibitorami tego enzymu (ok. 50% stosowanych leków). Do najgroźniejszych należą przypadki miopatii po stosowaniu niektórych statyn w skojarzeniu np. z gemfibrozylem lub erytromycyną. Statyny oraz ich metabolity są wydalane głównie z kałem. Okres półtrwania prawastatyny, lowastatyny, symwastatyny i fluwastatyny jest podobny (1-3 h), natomiast jest on wydłużony w przypadku rozuwastatyny (20 h) i atorwastatyny (14 h) [18, 20].

HIPERCHOLESTEROLEMIA RODZINNA

Hipercholesterolemia rodzinna jest chorobą monogenową, która u 85-90% pacjentów jest spowodowana mutacją genu kodującego receptor LDL. Choroba jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący. Postać heterozygotyczna FH występuje w populacji ogólnej z częstością dwukrotnie większą niż dotychczas uważano, bo 1:200-250 [21] i charakteryzuje się bardzo dużym stężeniem cholesterolu całkowitego (300-500 mg/dl; 8-13 mmol/l) we krwi [22]. Wykazano, że u dzieci z heterozygotyczną postacią FH już w wieku poniżej 8 lat, a nie – jak dotychczas sądzono – dopiero u młodzieży, występuje nieprawidłowe uwapnienie tętnic wieńcowych, pogrubienie ścian tętnicy szyjnej i upośledzenie czynności śródbłonna naczyniowego [23, 24]. W dzieciństwie

choroba przebiega często bezobjawowo, natomiast jeśli nie jest leczona, wiąże się z występowaniem wczesnej miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca w dorosłym życiu [11, 19, 25]. Znacznie rzadsza w populacji europejskiej jest postać homozygotyczna FH (częstość jej występowania ocenia się obecnie na 1:160 000-300 000) [21], w której stężenie cholesterolu całkowitego wynosi 700-1200 mg/dl (18-31 mmol/l), a miażdżycy rozwija się już we wczesnym dzieciństwie [22, 23]. U chorych z FH śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych jest ok. 100 razy większa niż w populacji ogólnej [22].

Zgodnie z ogłoszonym w 2013 r. Stanowiskiem Ekspertów Lipidowych identyfikacja w dzieciństwie osób z FH umożliwia wczesne podjęcie leczenia, dzięki czemu można znacząco zmniejszyć częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych w życiu dorosłym [22]. Wydane w 2007 r. rekomendacje Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA) [26] oraz Amerykańskiej Akademii Pediatrii (AAP) [27], które ogłoszono w 2008 r., zalecają prowadzenie badań przesiewowych u dzieci w wieku 2 lat i ich powtarzanie co 3-5 lat. Wskazaniem do przesiewu jest nieznan lub obciążony wywiad rodzinny (wczesna miażdżycy, hipercholesterolemia), bądź inne czynniki ryzyka u dzieci (otyłość, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze). Leczenie statynami heterozygotycznej postaci FH prowadzi się u dzieci w wieku powyżej 8 lat, jeśli stężenie LDL przekracza: 130 mg/dl u dzieci z cukrzycą; 160 mg/dl u dzieci z więcej niż 2 czynnikami ryzyka lub 190 mg/dl u dzieci bez czynników ryzyka. Celem terapii jest zmniejszenie stężenia lipoprotein LDL do <130 mg/dl lub <100 mg/dl u dzieci z cukrzycą [22]. U dzieci, które nie ukończyły 8 lat, leczenie prowadzi się, gdy stężenie LDL-cholesterolu przekracza 500 mg/dl (postać homozygotyczna FH), jednak nie badano bezpieczeństwa stosowania statyn u tak małych dzieci [27].

BADANIA KLINICZNE STATYN U DZIECI

We wszystkich badaniach kontrolowanych z randomizacją, w których stosowano statyny u dzieci z heterozygotyczną postacią FH, wykazano znamienne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji LDL we krwi w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (1-9). Ponadto w trwającym 96 tygodni badaniu z udziałem 214 dzieci leczonych prawastatyną odnotowano istotne zmniejszenie średniej grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych (IMT), co świadczy o hamowaniu narastania zmian miażdżycowych przez statyny nie tylko u dorosłych, ale także u dzieci [6]. Było to jedyne badanie, po zakończeniu którego przez 10 lat prowadzono obserwację jego uczestników, spośród których część nadal przyjmowała statyny. Tak długi okres obserwacji wykazał, że chociaż średnia grubość kompleksu IMT tętnicy szyjnej była u uczestników badania nieco większa niż u ich zdrowego rodzeństwa, jednak dzięki rozpoczęciu w dzieciństwie długotrwałego leczenia statynami progresja zmian w obu grupach była taka sama, a żaden z pacjentów – obecnie w wieku ok. 30 lat – nie zachorował na niedokrwinną chorobę serca [28]. W niektórych badaniach wykazano też, aczkolwiek nie

zawsze znamienne, zmniejszenie stężenia apolipoproteiny B i triglicerydów oraz zwiększenie stężenia lipoprotein HDL. Zestawienie badań klinicznych dotyczących stosowania statyn u dzieci z heterozygotyczną postacią FH przedstawiono w tabeli II.

Przeprowadzone w latach 2007-2016 systematyczne przeglądy i metaanalizy badań klinicznych potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo stosowania statyn u dzieci z heterozygotyczną postacią FH [10-12, 19, 25]. Ich autorzy podkreślają jednak, że dotyczy to wyłącznie krótkoterminowego stosowania statyn, wynoszącego maksymalnie 2 lata, gdyż do oceny długoterminowego bezpieczeństwa stosowania tych leków oraz ich długoterminowej skuteczności u dzieci potrzebne są dalsze badania.

Metaanaliza 8 badań randomizowanych, w których stosowano statyny w monoterapii przez okres od 6 do 96 tygodni u 947 dzieci w wieku 8-18 lat z heterozygotyczną postacią FH, wykazała że leki te, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, znacząco zmniejszyły stężenie LDL-cholesterolu (32,5%), a także zwiększyły stężenie frakcji HDL (3,4%). Stężenie triglicerydów obniżyło się o 3% (brak znamienności). Metaanaliza potwierdziła dobre tolerowanie statyn przez dzieci [10].

Avis i wsp. [11] poddali metaanalizie 6 randomizowanych badań kontrolowanych placebo, przeprowadzonych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby u 798 dzieci w wieku 8-18 lat. Wyniki metaanalizy wykazały, że podawanie statyn przez okres od 12 do 104 tygodni dzieciom z heterozygotyczną postacią FH znacząco zmniejszyło stężenie cholesterolu całkowitego – średnio o 23%, frakcji LDL – od 21% (dawka 40 mg lowastatyny) do 39% (dawki 10 i 20 mg atorwastatyny) i apolipoproteiny B – średnio o 25%. Stężenie frakcji HDL cholesterolu i apolipoproteiny A1 uległo znamienneму zwiększeniu. U dzieci leczonych statynami przez okres do 104 tygodni nie stwierdzono, w stosunku do grupy otrzymującej placebo, istotnych różnic dotyczących działań niepożądanych, w tym działania miotoksycznego i hepatotoksycznego, różnic w rozwoju płciowym i w klasyfikacji w skali Tanner'a, natomiast odnotowano niewielkiego stopnia zwiększenie wzrostu dzieci w grupie leczonej statynami.

Podobne wyniki uzyskali inni autorzy przeglądów i metaanaliz [12, 25]. Z najnowszego (2016 r.) przeglądu badań zamieszczonych w bazach MEDLINE, PubMed i Cochrane Central Register of Controlled Trials wynika, że większość statyn u dzieci z heterozygotyczną postacią FH powoduje, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, znaczące zmniejszenie stężenia LDL-cholesterolu (20-40%), przy czym najsilniejsze działanie hipolipemizujące (50%) wywiera rozuwastatyna stosowana w dawce dobowej 20 mg. Leczenie statynami zmniejszyło stężenie cholesterolu całkowitego o 20-30%, natomiast w bardzo nieznacznym stopniu uległo zwiększeniu stężenie HDL-cholesterolu [19].

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA STATYN U DZIECI

Przeprowadzono 13 badań z udziałem 1492 dzieci, u których oprócz skuteczności klinicznej oceniano także

Tabela II. Badania kliniczne statyn u dzieci z postacią heterozygotyczną hipercholesterolemii rodzinnej.*

Table II. Clinical trials on statins in children with heterozygous familial hypercholesterolemia.*

Badanie kliniczne <i>Clinical trial</i>	Statyna, dawka dobową, czas leczenia <i>Statin, daily dose, treatment duration</i>	Uczestnicy (n, płeć, wiek) <i>Population (n, sex, age)</i>	Zmniejszenie stężenia LDL (%) <i>LDL level reduction (%)</i>	p <i>p-value</i>
Lambert i wsp. 1996 (1) RCT, DB, MC	Lowastatyna 10, 20, 30, 40 mg; 8 tyg.	69, M, ≤17 lat	-21 do -36	<0,0001
Stein i wsp. 1999 (2) RCT, DB, MC	Lowastatyna 10, 20, 40 mg, 48 tyg.	132, M, 10-17 lat	-17 do -27	<0,001
Clauss i wsp. 2005 (3) RCT, DB, MC	Lowastatyna 20, 40 mg, 24 tyg.	54, F, 10-17 lat	-27	<0,001
de Jongh i wsp. 2002 (4) RCT	Symwastatyna 10, 20, 40 mg, 48 tyg.	173, M+K, 8-18 lat	-41	<0,001
Knipscheer i wsp. 1996 (5) RCT, DB	Prawastatyna 5, 10, 20 mg, 12 tyg.	72, M+K, 8-16 lat	-23 do -33	<0,05
Wiegman i wsp. 2004 (6) RCT	Prawastatyna 20, 40 mg, 104 tyg.	214, M+K, 8-18 lat	-24	<0,001
McCordle i wsp. 2003 (7) RCT, DB, MC	Atorwastatyna 10, 20 mg, 26 tyg.	187, M+K, 10-17 lat	-40	<0,001
van der Graaf i wsp. 2006 (8) OL	Fluwastatyna 20, 40, 80 mg, 2 lata	85, M+K, 10-16 lat	-34	NR
Avis i wsp. 2010 (9) RCT, OL	Rozuwastatyna 5, 10, 20 mg, 12 + 40 tyg.	176, M+K, 10-17 lat	-38 do -50	<0,001

RCT – badanie kliniczne z randomizacją; DB – podwójnie ślepa próba; MC – badanie wieloośrodkowe; OL – badanie otwarte; M – płeć męska; K – płeć żeńska; LDL – cholesterol frakcji LDL; NR – nie podano

*Opracowano na podstawie Eiland 2010 (14), Mc Crindle 2007 (26).

RCT – randomized clinical trial; DB – double-blind; MC – multicenter trial; OL – open-label; M – male; K – female; LDL – low density lipoproteins; NR – not reported

*Based on Eiland 2010 (14), Mc Crindle 2007 (26).

bezpieczeństwo stosowania statyn [19]. Wyniki tych badań oraz ich metaanalizy (niektóre z nich zostały już omówione powyżej) wykazały, że statyny stosowane przez okres od 8 tygodni do 2 lat są dobrze tolerowane i bezpieczne u dzieci. Nie odnotowano występowania ciężkich reakcji niepożądanych, a obserwowane działania miały łagodny charakter i w większości nie różniły się od występujących u dzieci otrzymujących placebo. Najczęściej raportowano występowanie bólu brzucha, bólu głowy i bólu mięśni oraz objawów grypopodobnych. Sporadycznie występowało bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz, dotyczące 1-5% dzieci leczonych symwastatyną i atorwastatyną oraz w mniejszym stopniu – lowastatyną i prawastatyną [28]. Metaanalizy nie wykazały znamiennych różnic w aktywności aminotransferaz, przekraczającej więcej niż 3-krotnie normę, u dzieci leczonych statynami i dzieci otrzymujących placebo [10, 11, 25]. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej (CK) we krwi (przekraczającego normę więcej niż 10-krotnie), związane m.in. z jednoczesnym

stosowaniem erytromycyny. Różnica ta była nieznamienista statystycznie w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [4]. Zwiększenie aktywności aminotransferaz i CK było zależne od dawki statyny i zazwyczaj przemijało samoistnie lub po odstawieniu leku. Nie odnotowano wystąpienia u dzieci najgroźniejszego działania niepożądanego statyn, jakim jest rhabdomyoliza.

Badano także wpływ, jaki może wywierać zahamowanie przez statyny syntezy cholesterolu w rozwijającym się organizmie, na stężenie hormonów steroidowych, dla wytwarzania których niezbędny jest cholesterol. Wpływ statyn na wzrost i rozwój płciowy u dzieci i młodzieży oceniano w 10 badaniach klinicznych i ich metaanalizach [19]. Jedynie metaanaliza O`Gormana [12] wykazała znamienne, niewielkie zwiększenie wzrostu (średnio o 0,35 cm) i masy ciała (średnio o 0,23 kg) u dzieci stosujących statyny w porównaniu z otrzymującymi placebo. W innych badaniach nie stwierdzono wpływu na wzrost i dojrzewanie płciowe u dorastających chłopców ani wpływu na długość cyklu miesięczkowego u dziewcząt (lowastatyna) [2, 3], podobnie było w przypadku symwastatyny [4].

U dzieci leczonych przez 2 lata prawastatyną nie obserwowano, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, różnic w stężeniu ACTH, kortyzolu, DHEA, FSH, LH, TSH, estradiolu i testosteronu, ani różnic rozwojowych, zmian objętości jąder, czy różnic w skali Tannera [6]. Podobnie, stosowanie rozuwastatyny nie wpływało na wzrost, masę ciała, indeks BMI, ani dojrzałość płciową dzieci w wieku od 6 do 17 lat [9].

Przeprowadzone metaanalizy badań klinicznych nie wykazały, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, znamienych różnic u dzieci leczonych statynami w odniesieniu do działań niepożądanych, procesu wzrastania, rozwoju płciowego, ani w wynikach badań laboratoryjnych, w tym dotyczących aktywności aminotransferaz i CK [11, 19, 24]. Także długoletnia (10 lat) obserwacja uczestników badania przeprowadzonego przez Wiegmana i wsp. [6], z których większość w okresie obserwacji nadal przyjmowała statyny, wykazała – w porównaniu ze zdrowym rodzeństwem – brak różnic dotyczących dojrzewania, wzrastania, zdolności do nauki i parametrów laboratoryjnych, które mogłyby świadczyć o ewentualnym działaniu niepożądanym statyn [27]. Nie zwalnia to jednak od zachowania środków ostrożności podczas stosowania statyn u dzieci, ponieważ nie są znane odległe skutki wpływu tych leków na rozwijający się organizm dziecka, zwłaszcza na układ nerwowy i immunologiczny.

PODSUMOWANIE

1. Statyny są inhibitorami reduktazy HMG-CoA, enzymu biorącego udział w początkowym etapie syntezy cholesterolu. Wykazują zarówno działanie hipolipemizujące, jak i plejotropowe (immunomodulujące, przeciwzapalne, przeciwmiażdżycowe, hipotenzyjne), dzięki czemu stabilizują blaszkę miażdżycową.
2. Statyny są lekami z wyboru u dorosłych w leczeniu hipercholesterolemii i prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, natomiast ich stosowanie u dzieci budziło przez lata kontrowersje ze względu na obawy związane z potencjalnymi działaniami niepożądanymi.
3. Hipercholesterolemia rodzinna (postać heterozygotyczna) jest najczęściej występującą chorobą monogenową, spowodowaną głównie mutacją genu kodującego receptor LDL.
4. Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego i jego frakcji LDL we krwi dzieci z postacią heterozygotyczną FH prowadzi do zmian miażdżycowych, które mogą rozwinąć się już w dzieciństwie, i wiąże się z ryzykiem wystąpienia chorób serca i układu krążenia w dorosłym życiu.
5. Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne w 2007 r., Amerykańska Akademia Pediatrii w 2008 r., Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków w 2010 r., a także polskie Stanowisko Ekspertów Lipidowych z 2013 r. zalecają wczesne prowadzenie badań przesiewowych u dzieci w rodzinach obciążonych FH i rozpoczęcie jeszcze w dzieciństwie leczenia dietetycznego, a po ukończeniu 8 lat – leczenia statynami u dzieci z heterozygotyczną postacią FH.
6. Badania kliniczne oraz ich metaanalizy, przeprowadzone w ostatnich 2 dekadach, wykazały że stosowanie przez okres od 8 tygodni do 2 lat statyn w najmniejszych zalecanych dawkach u dzieci z heterozygotyczną postacią FH, które ukończyły 8 lat, zmniejsza o 20-50% stężenie cholesterolu LDL oraz o 20-30% stężenie cholesterolu całkowitego we krwi.
7. Wykazane w badaniu Wiegmana i wsp. [6] istotne zmniejszenie grubości IMT tętnic szyjnych po stosowaniu przez 2 lata prawastatyny świadczy o hamowaniu narastania zmian miażdżycowych przez tę statynę.
8. Przeprowadzone w latach 2007-2016 systematyczne przeglądy i metaanalizy badań klinicznych potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo stosowania statyn u dzieci z heterozygotyczną postacią FH.
9. Powyższa ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania statyn odnosi się wyłącznie do ich krótkoterminowego stosowania, wynoszącego maksymalnie 2 lata, gdyż do oceny długoterminowego bezpieczeństwa stosowania tych leków oraz ich długoterminowej skuteczności u dzieci wymagane są dalsze badania.

PIŚMIENNICTWO

1. Lambert M, Lupien PJ, Gagne C et al. Treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents: effect of lovastatin. *Pediatrics*. 1996;97:619-627.
2. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO jr et al. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;281:137-143.
3. Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P et al. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics*. 2005;116:682-688.
4. De Jongh S, Ose L, Szamosi T et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo controlled trial with simvastatin. *Circulation*. 2002;106:2231-2237.
5. Knipscheer HC, Boelen CC, Kastelein JJ et al. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Res*. 1996;39:867-871.
6. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:331-337.
7. McCrindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2003;142:74-80.
8. van der Graaf A, Nierman MC, Firth JC et al. Efficacy and safety of fluvastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Acta Paediatr*. 2006;95:1461-1466.
9. Avis HJ, Hutten BA, Gagne C et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1121-1126.
10. Arambepola C, Farmer AJ, Perera R, Neill HA. Statin treatment for children and adolescents with heterozygous

- familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2007;195(2):339-347.
11. Avis HJ, Vissers MN, Stein EA et al. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1803-1810.
 12. O`Gorman CS, Higgins MF, O`Neill MB. Systematic review and metaanalysis of statins for heterozygous familial hypercholesterolemia in children: evaluation of cholesterol changes and side effects. *Pediatr Cardiol*. 2009;30(4):482-489.
 13. Broniarek I, Jarmuszkiewicz W. Statyny a mitochondria. *Post Biochemii* 2016;62(2):77-84.
 14. Eiland LS, Luttrell PK. Use of statins for dyslipidemia in the pediatric population. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2010;15:160-172.
 15. Kotyla PJ. Plejotropowe działanie inhibitorów 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (statyn). Potencjał leczniczy w układowych chorobach tkanki łącznej. *Ann Acad Med Stetin*. 2014;60(1):39-46.
 16. Wu BU, Pandol SJ, Liu In-Lu A. Simvastatin is associated with reduced risk of acute pancreatitis: findings from a regional integrated healthcare system. *Gut*. 2015;64:133-138.
 17. Drolz A, Horvatits T, Michl B et al. Statin therapy is associated with reduced incidence of hypoxic hepatitis in critically ill patients. *J Hepatol*. 2014;60(6):1187-1193.
 18. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19(1):117-125.
 19. Lozano P, Henrikson NB, Dunn J et al. Lipid screening in childhood and adolescence for detection of familial hypercholesterolemia: evidence report and systematic review for the US Preventive Task Force. *JAMA*. 2016;316(6):645-655.
 20. Garcia MJ, Reinoso RF, Sanchez Navarro A, Prous JR. Clinical pharmacokinetics of statins. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2003;25(6):457-481.
 21. Wiegman A, Gidding SG, Watts GF et al. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36:2425-2437.
 22. Myśliwiec M, Walczak M, Małecka-Tendera E i wsp. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych: Postępowanie w rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży. *Endokrynol Ped*. 12/2013;3(44):85-93.
 23. Stolarz-Skrzypek K, Bednarski A, Drożdż D, Czarnecka D: Prewencja miażdżycy u dzieci – rola statyn i kwasu acetylosalicylowego. *Przegl Lek*. 2013; 70(2): 57-64.
 24. Braamskamp MJ, Hutten BA, Wiegman A. Early initiation of statin treatment in children with familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol*. 2012;26(3):236-239.
 25. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;23(7): doi: 10.1002/14651858.CD006401. pub 3.
 26. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association, Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation*. 2007;115:1948-1967.
 27. Daniels SR, Greer FR and Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008;122:198-208.
 28. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA*. 2014;312(10):1055-1057.
 29. Lamaida N, Capuano E, Pinto L i wsp. The safety of statins in children. *Acta Paediatr*. 2013;102:857-862.

Wkład Autorów/Author's contributions

Według kolejności/According to the order of the Authorship

Konflikt interesu/Conflicts of interest

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.
The Authors declare no conflict of interest.

Nadesłano/Received: 19.10.2016 r.

Zaakceptowano/Accepted: 25.10.2016 r.

Dostępne online/Published online

Adres do korespondencji:
Ewa Kamińska
Zakład Farmakologii
Instytut Matki i Dziecka
ul. Kasprzaka 17A, 01-211 Warszawa
e-mail: ewa.kaminska@imid.med.pl