

НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ ПРИ ПРИЛОЖЕНИЕТО НА СТАТИНИТЕ

Мария Георгиева-Котетарова, Иванка Костадинова, Делян Делев, Илия Костадинов

*Катедра Фармакология и Клинична фармакология, Медицински Факултет,
Медицински Университет-Пловдив, Бул. Васил Априлов 15А, 4002 Пловдив, България
Кореспонденция: mariatgeorgieva@yahoo.com*

ADVERSE DRUG REACTIONS ASSOCIATED WITH STATIN TREATMENT

Maria Georgieva-Kotetarova, Ivanka Kostadinova, Delian Delev, Iliia Kostadinov

*Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Medical Faculty,
Medical University-Plovdiv, Bul. Vasil Aprilov 15A, 4002 Plovdiv, Bulgaria
Correspondence to: mariatgeorgieva@yahoo.com*

ABSTRACT

Statins, inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase, are widely used for the treatment of hyperlipidemia. Long-term statin treatment lowers the blood levels of LDL cholesterol and reduces the risk of developing myocardial infarction, ischemic stroke and sudden death. The need of chronic statin administration raises the question of their tolerability. Among the most important adverse drug reactions associated with statin treatment are increased liver enzymes and myopathy. Currently statins are among the most prescribed agents (61 million prescriptions in Great Britain for 2011) and the types of adverse drug reactions they could cause is increasing. The following review focuses on the most common adverse drug reaction, which are described in the available literature.

Key words: statins, hepatotoxicity, myopathy

Въведение

Статините са група лекарствени препарати с широко приложение в клиничната практика. Те са едни от най-често изписваните лекарствени средства при терапията на сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ), поради добрата си ефикасност и намаляване на риска от усложнения на ССЗ. По настоящем в групата са включени препаратите lovastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin и pitavastatin. Pitavastatin е регистриран само в Съединените щати. До август 2001 година в групата на статините е включен и препаратът cerivastatin, който е изтеглен от пазара поради по-чести случаи на фатална рабдомиолиза при неговата употреба, отколкото при другите статини – над 3 смъртни случая на 1 милион пациенти [33]. Продължителното лечение със статини като липидопонижаващи средства поставя въпроси за нежеланите лекарствени реакции, които предизвикват, както и съотношението полза/риск при употребата им.

Увеличение на чернодробните трансаминази

Чернодробните нежелани лекарствени реакции се означават с термина трансаминит, което включва увеличени нива на ензимите без хистопатологични промени. Механизмът остава неясен, но се свързва с променени липидни компоненти на хепатоцитната мембрана, което води до увеличен пермеабилитет на чернодробните ензими [6]. Установено е, че честотата на повишени трансаминази при приема на различни статини не надвишава 3 % от пациентите [4]. По-нови клинични проучвания посочват обратимо повишение на сеумнитетрансаминази при 1,2% от пациентите, лекувани със високи дози статини [17]. Тази нежелана реакция е характерна за цялата група статини, обикновено протича безсимптомно, обратима е, дозозависима, сравнима между отделните представители и не корелира с нивото на понижаване на LDL холестерола [19,3]. При повечето случаи чернодробните промени се развиват в първите три месеца от лечението със статини и налагат системно мониториране на

ензимите [3]. Повечето случай на трансаминит отзвучават спонтанно без нужда от прекратяване на терапията.

Миопатия

Оплакванията от страна на мускулите представляват основния симптом, ограничаващ употребата на статини [3,19]. С термина миопатия се означава всяко ненаследствено разстройство на функцията на скелетната мускулатура, което причинява проксимална мускулна слабост със затруднения в ставането от стол и в дигането на ръцете на главата на пациента [13]. Продължителността на терапията със статини преди началото на миопатията варира от няколко седмици до повече от две години [3]. Миопатията, която се асоциира с лечението със статини включва различни нарушения от леки до много тежки болки, слабост, скованост и ограничение на подвижността с високи нива на креатинкиназата (СК) [13]. Описани са и случаи на развити симптоми при нормални нива на креатинкиназата, поради което лабораторното изследване не винаги е показателно за наличието на миопатия [23]. При клинични проучвания е установена честота на появата на миопатия в рамките на 0.1 - 0.2%. [13]. При анализ на резултатите от 20 клинични проучвания е установена поява на миопатия със слаба мускулна болка при 195 случая на 100 000 пациенти [18]. Състоянието може да премине в рабдомиолиза при продължение на лечението. Рабдомиолизата представлява симптом, което е резултат от силни мускулни нараняване и лиза, причиняващи освобождаване на миоглобулин съпроводено със тъмно кафява урина, като може да се развие вторична миоглобинурия [13]. При развита рабдомиолизата обикновено се отчита над 10 пъти увеличение на креатинкиназата. Рабдомиолизата може да има вторични последици като хиперкалиемия, хипокалциемия, сърдечни аритмии, ДИК синдром и бъбречна недостатъчност [25]. Миоглобин в експесивни количества е токсичен за бъбречните тубули [19]. При употребата на всички статини (с изключение на cerivastatin) е установена фатална рабдомиолиза с честота по-малко от един смъртен случай на 1 милион пациенти [3].

Няколко рискови фактори допринасят за развитието на миопатия като напреднала възраст, женски пол, бъбречно или чернодробно заболяване, диабет, хипотиреоидизъм, операции, травма, прекомерна употреба на алкохол и тежък физически труд [3]. Развитието на миопатия е дозозависимо и рискът се увеличава при комбинирано приложение със други средства с миотоксично действие или лекарства, който повишават плазменото ниво на статините [2]. При развита миопатия или рабдомиолиза средно при 55-58% от случаите се подозира наличие на лекарствено взаимодействие [27].

Реакциите от страна на мускулите при употребата на статини се определят като два типа – токсични и имуномедирирани. Патофизиологичните обяснения на индуцираната от статинимиопатия обикновено фокусират на токсичния механизъм на развитие. Напоследък се описва и имуно-медирана форма на некротизираща миопатия като рядка, но фулминантна форма на предизвикана от статините миопатия. Точния механизъм на развитие на миопатия е неясен, но се обсъждат многобройни теории. Най-вероятно е свързано с редуцираното ниво на изопреноидите (крайни продукти от метаболизма на мевалонат) в следствие инхибирането на 3-хидрокси-3-метилглутарил КоАредуктазата. Изопренилирането е важен компонент от активирането на G-свързаните протеини. Ниското ниво на изопреноидите води по промяна на различни клетъчни сигнални пътища [19].

Бъбречни увреждания

Ренална увреда може да се развие вследствие от рабдомиолиза, която причинява остра тубулна некроза [1616]. Rosuvastatin в големи дози (80 мг/кг тм) може да индуцира появата на протенурия, която се характеризира с доминиране на нискомолекулните протеини, което свидетелства за намалена тубулна реабсорбция на нормално филтрираните протеини [11]. Протенурия е описана при употребата на и на други представители от групата, но се

определя като доброкачествено състояние [5]. При *invitro* изследвания на клетъчни култури от човешки проксимални тубулни клетки е установено нарушена рецептор-медиранаендоцитоза, която представлява основен механизъм в проксималната тубулареабсорбция. Намалена обратна реабсорбция на албумин корелира със степента на инхибиция на HMG-CoAредуктазата. Появата на протеинурия е свързана с намалената синтеза на продукти от метаболизма на холестерола-изопреноидите. Изопреноидитемедииратпренилиране на клетъчните сигнални протеини, които са важни за ендоцитозата в проксималните тубули. Нарушената синтеза на изопреноидите е основна причина за нарушената ендоцитоза. Не е установено структурно нарушение на проксималните тубулни клетки при употребата на статини [1,5].

Гастроинтестинални нарушения

Гастроинтестиналните нарушениянай-често включват гадене, диспепсия, абдоминална болка, флатуленция, диария или констипация [15]. Тези нарушения не налагат прекратяване на терапията, защото обикновено са леки и преходни [16]. Съобщен е случай за поява на стомашна язва след употребата на atorvastatin, като смяната на терапията със simvastatin не е довело до рецидив на язвата [8]. По-сериозни, но рядко срещани нежелани лекарствени реакции са случаи на холелитиаза, холецистит или холестатична жълтеница при прием на atorvastatin, lovastatin иpravastatin [22]. Съобщен е и случай на фатален улцерозен колит при лечение със simvastatin, който е бил свързан с провежданата терапията [24]. В достъпната ни литература се съобщават много случай на остър панкреатитпри терапия със atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, fluvastatin,като продължителността на терапията до развитието на тази нежелана реакция варира в големи граници [26]. Не е установен потенциалния механизъм за развитие на острия панкреатит при употребата на статини [16].

Кожни нарушения

Проявите от страна на кожата са разнообразни и могат да включват обрив, хиелит, линеоиден обрив, уртикария [16]. При лечение с atorvastatin са описани случай на алопеция,дермографизъм, токсична епидермална некролиза. Случаите на алопеция при употребата на статини са редки – честотата на възникване е средно 0.5-1% от пациентите. Предполага се, че алопецията е свързана с намалената андрогенна продукция вследствие блокираният синтез на холестерол. Предизвиканата от статиниалопеция е обратима след спиране на провежданата терапия [19].

Захарен диабет

При сравняване на резултати от рандомизирани клинични проучвания с различни статини е установен риск около 13% за поява на диабет [19]. В проучванията са включени 57 593 пациента, които са били проследени за среден период от 3,9 години и при 2082 от тях се е развил новопоявил се захарен диабет. В доклада на Европейската агенция по лекарствата от декември 2011 се посочват резултатите от анализа на работната група по лекарставенабезопасност относно статините и риска от захарен диабет. Установено е, че статините могат да увеличат слабо риска от новопоявил се диабет при пациенти, които вече са с риск от развитие на заболяването, но несъмнено балансът полза-риск за тази група лекарствени продукти остава положителен. При рискови пациенти със ниво на кръвната захар между 5,6 и 6,9 mmol/l, BMI>30, повишени триглицериди и хипертензия трябва да се извършва клиничен и биохимичен периодичен контрол [19].

Тендинит

Тендинит, артралгия, артрит и полимиалгия са описани като нежелани лекарствени реакции при употребата на статини. Съобщенията за появата на тези симптоми са

неконтролирани и асоциацията с приема на статини остава несигурна. Развитието на тендинит може да се обясни с инхибирането на матрикснитеметалопротеинази от статините чрез инхибиране на RhoA/ROCK сигналния клетъчен път [1919]. При 15-годишно проследяване на пациентите във Франция са описани 96 случая на тендинит. 60 % от случаите се появяват в рамките на първата година от лечението [2020].

Еректилна дисфункция

Halkinetal свързват приема на статини със намалено либидо [12]. Еректилнатадисфункция се утвърждава като потенциална нежелана лекарствена реакция на статините и в доклад на Европейската агенция по лекарствата от 2009г. Според Mancinietal. чрез блокиране синтеза на холестерола, статините могат да повлияят стероидогенезата и по този начин да допринесат за развитието на еректилнадисфункция [19]. От друга страна същите автори изказват становище за положителен ефект на статините върху еректилнатадисфункция, дължащ се на плейотропните им ефекти, свързани с подобряване на ендотелната функция, поради увеличено ниво на NO [1919].

Интерстициално белодробно заболяване

Fernandesetalописват някои редки случаи наинтерстициално белодробно заболяване, развило се след употребата на статини [10]. Механизма по който се развива тази нежелана лекарствена реакция е неизяснен и поради малкия брой заболели се предполага наличие на генетична предиспозиция. Различни препарати от групата са свързани с развитието на интерстициално белодробно заболяване и това дава основание да се приема като потенциална нежелана лекарствена реакция за цялата група [10].

Периферна невропатия

Увеличен риск от появата на полиневропатия е установен при проведено проучване сред практиките на семейните лекари във Великобритания при пациентите, лекувани със статини спрямо останалата популация [11]. Невропатията може да се инициира скоро след старта на терапията, но най-често е свързана с дългосрочната употреба на статините. При повечето случаи прекратяването на терапията се отразява благоприятно на симптомите, но възможността за пълно възстановяване зависи от продължителността на предшестващото лечение със статини [7].

Нарушения от страна на ЦНС

В месечния доклад на Европейската агенция по лекарствата от ноември 2009 се обобщава възможния риск от поява на нарушения на съня, загуба на паметта и депресия при лечение със статини. Описани са случай на депресия и различни нарушения на съня при прием на simvastatin и lovastatin. Установена е поява на кошмарни сънища след употребата на atorvastatin. Главоболието е сред най-честите нежелани лекарствени реакции при терапията със статини. Kiortsisetal. (2007) описват мигренозен тип главоболие при прием на pravastatin се наблюдава [16].

При обзор на съобщенията за нежелани лекарствени реакции и данни от литературата за периода 1997-2002 загуба на паметта е регистрирана при 60 пациента, използвали simvastatin, atorvastatin и pravastatin. При 50% от случаите когнитивните нарушения се появяват в рамките на първите два месеца. Прекратяването на терапията подобрява появилите се нарушения при 56% от случаите [28]. При проучване на ефекта на lovastatin при хиперхолестеролемични пациенти на средна възраст се регистрира лек, но значително негативен ефект върху неврофизиологичните функции, измерени чрез психомоторна скорост и внимание [21].

При проучвания за ефекта на статините 171 пациента на възраст между 34-86 години съобщават за възникнали когнитивни нарушения по време на терапията със статини. Установено е, че тези когнитивни промени водят до влошаване на качеството на живот. При повечето от изследваните пациенти прекратяването на терапията подобрява възникналите когнитивни нарушения [9]. Тези данни са в противоречие с установения благоприятен ефект на статините при болестта на Алцхаймер. Според Huangetal. (2001) лечението със статини намалява риска от развитие на болест на Паркинсон [14]. Наличието на тези противоречия спрямо влиянието на статините при наличие и липса на заболяване на ЦНС налага по-пълното изследване на влиянието им върху когнитивните способности с цел определяне на риска или ползата при тяхната употреба.

Библиография

1. Agarwal R. Effectsofstatinsonrenalfunction. *MayoClinProc.* 2007; 82:1381-90.
2. Ballantyne CM, CorsiniA, Davidson MH et al. Riskofmyopathywithstatintherapyinhigh-riskpatients. *Arch Intern Med.* 2003; 163:554-63.
3. Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety ofstatins: focusonclinicalpharmacokineticsanddruginteractions. *Circulation.* 2004; 109(23 Suppl 1):III50-7.
4. BhardwajSS, Chalasani N. Lipid lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2007; 11:597-613
5. Brown WV. Safety ofstatins. *CurrOpinLipidol.* 2008; 19:558-62.
6. Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB et al. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85:349-56.
7. Corrao G, Zambon A, Bertu L et al. Lipid loweing drugs prescription and the risk of peripheral neuropathy: an exploratory case-control study using automated databases. *J Epidemiol Community Health.* 2004; 58:1047-51.
8. El-HajjII, MouradFH, Atorvastatin-inducedseveregastriculceration: a casereport. *WorldJGastroenterol* 2005; 11:3159-3160.
9. Evans MA, Golomb BA. Statin-associatedadversecognitiveeffects: surveyresultsfrom 171 patients. *Pharmacotherapy.* 2009; 29(7):800-11.
10. Fernandez AB, Karas RH, Alsheikh-Ali AA et al. Statins and interstitial lung disease: a systematic review of the literature and of food and drug administration adverse events report. *Chest.* 2008; 134:824-30.
11. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M et al. Statins and risk of polyneuropathy:a case control study. *Neurology.* 2002; 58:1333-7.
12. Halkin A, Lossos IS, Mevorach D. HMG-CoA reductaseinhibitorsinducedimpotence. *AnnPharmacother.* 1996; 30(2):192.
13. Hamilton-CraigI. Statin-associatedmyopathy. *Med J Aust.* 2001; 175:486-9.
14. Huang X, Chen H, Miller WC et al. Lowerlow-densitylipoproteincholesterollevelsareassociatedwithParkinson'sdisease. *MovDisord.* 2002; 22:377-81.
15. Jones P, Kafonek P, Laurora I et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 1998; 81:582-7.
16. Kiortsis DN, Filippatos TD, Mikhailidis DP et al. Statin-associatedadverseeffects beyondmuscleandliver toxicity. *Atherosclerosis.* 2007; 195(1):7-16.
17. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005; 352:1425-35.
18. LawM, RudnickaAR. Statinsafety: asystematicreview. *Am J Cardiol.* 2006; 97:62C-60C.

19. Mancini GB, Baker S, Bergeron J et al. Diagnosis, prevention and management of statin adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian working group consensus conference. *Can J Cardiol.* 2011; 27(5):635-62.
20. Marie I, Delafenetre H, Massy N et al. Tendinous disorders attributed to statins: a study of ninety-six spontaneous reports in the period 1990-2005 and review of the literature. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(3):367-72.
21. Muldoon MF, Ryan CM, Sereika SM et al. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. *Am J Med.* 2004; 117(11):823-9.
22. Newman CB, Palmer G, Silbershatz H et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9416 patients. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 670-7.
23. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 581-5.
24. Rea WE, Durrant DC, Boldy DA. Ulcerative colitis after statin-treatment. *Postgrad Med J.* 2002; 78: 286-7.
25. Sauret JM, Marinides G, Wang GK. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician.* 2002; 65:907-12.
26. Singh S. Drug induced pancreatitis might be a class effect of statin drugs. *JOP.* 2005; 6:380-1.
27. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA.* 2003; 289:1681-90.
28. Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM et al. Statin-associated memory loss: analyses of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2003; 23(7):871-80.