

KRATKI ZNANSTVENI ČLANKI SHORT SCIENTIFIC ARTICLES

Klinični primeri neželenih učinkov zdravil in primeri zastupitev z zdravili

UKREPANJE MAGISTRA FARMACIJE OB POJAVU MIŠIČNIH BOLEČIN PRI PACIENTU, KI SE ZDRAVI S STATINOM

Bojan Madjar, mag. farm.

JZ Pomurske lekarnе Murska Sobota

bojan.madjar@pomurske-lekarne.si

1 IZOBRAŽEVALNI POMEN

Statini so pogosto predpisana zdravila, ki jih bolniki načeloma dobro prenašajo, resni neželeni učinki so redki. Med take prištevamo mialgijo, ki lahko napreduje vse do rabdomiolize, kar lahko privede do ledvične odpovedi in smrti. Magister farmacije mora zato ob pojavu nerazložljivih mišičnih bolečin bolnika napotiti k zdravniku. Na podlagi primera želimo opozoriti na prepoznavanje izraženih neželenih učinkov statinov na mišice ter prikazati ustrezen način komunikacije in priporočila pacientu in zdravniku.

2 OPIS PACIENTA OZIROMA PROBLEMA

Pacientka (letnik 1948) je v lekarni povpraševala po naravnih izdelkih za zniževanje ravni holesterola. Med pogovorom smo ugotovili, da uporabo statinov zaradi mišičnih bolečin zavrača. Opozorili smo jo, da mišična bolečina ni nujno povezana z uporabo statina, in ji odsvetovali samovoljno prekinitev zdravljenja s statinom ter priporočili obisk osebnega zdravnika. Kasneje smo se o tem pogovorili tudi z njeno osebno zdravnico, ki je pojasnila, da se pacientka zaradi hiperholesterolemije s statini zdravi že od decembra 1996. Najprej se je zdravila s simvastatinom, vmes pa je zaradi bolečin v mišicah in kitah uporabljala tudi druge statine (atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin). Od neželenih učinkov je opisovala tudi mišične krče, oslabele mišice ter občutek nategovanja mišic. Kreatin-kinaza (CK) je bila vedno v mejah normale ($2,01 \mu\text{kat/L}$; referenčne vrednosti S-CK pri ženskah znašajo do $2,41 \mu\text{kat/L}$) Statine z daljšim razpolovnim časom (atorvastatin, rosuvastatin) je poskusila jemati vsak drugi dan, a težave z mišicami niso izginile. Bila so obdobja, ko je statine (pravastatin) jemala več let, saj težave z mišicami niso bile tako izrazite. V obdobjih, ko statinov ni uporabljala, so težave z mišicami izzvenele, a so narasle vrednosti holesterola. Zdravnica ji je namesto statinov dvakrat poskusila uvesti ezetimib, a tudi tega zdravila ni prenašala (opisovala je vrtoglavico, slabost, mišice je »ne nosijo«). Kadar je jemala statine/ezetimib, so bile vrednosti holesterola manjše (LDL-holesterol $\approx 2,5$ do 4 mmol/L , celokupni holesterol ≈ 4 do $5,5 \text{ mmol/L}$), v obdobjih brez statina/ezetimiba pa povečane (LDL-holesterol ≈ 5 do 6 mmol/L , celokupni holesterol ≈ 7 do 9 mmol/L). Aprila 2014, po obdobju samovoljne ukinitve statina, so bile vrednosti holesterola sledeče: LDL-holesterol = $5,9 \text{ mmol/L}$, celokupni holesterol = $8,1 \text{ mmol/L}$.

Ciljne vrednosti krvnih maščob so odvisne od ogroženosti, kot prvenstveni cilj ukrepanja nadzorujemo vrednosti LDL-holesterola. Pri osebah z zelo velikim tveganjem za srčno-žilne zaplete je priporočljiv cilj bodisi koncentracija LDL-holesterola $< 1,8 \text{ mmol/L}$ bodisi manj kot 50 % izhodiščne koncentracije. Za posameznike z velikim tveganjem je priporočljiva koncentracija LDL-holesterola $< 2,5 \text{ mmol/L}$. Za posameznike z zmernim tveganjem je priporočljiva koncentracija LDL-holesterola $< 3,0 \text{ mmol/L}$ (1).



3 PREGLED LITERATURE

3.1 Definicija s statini povzročenih neželenih učinkov na mišice

Neželeni učinki uporabe statinov na mišice se lahko kažejo kot:

- Mialgija, kar zaznamo kot mišično neugodje, bolečine v mišicah, okorelost, občutljivost ob normalnih ali rahlo povišani vrednosti CK.
- Miozitis, kjer gre za vnetje mišice in ga zaznamo kot bolečine, ki jih spremlja povečana vrednost CK (vsaj za 10-krat).
- Rabdomioliza je najresnejši neželeni učinek, saj gre za odmrtje mišičnine, ki ga spremlja občutno (več kot 40-kratno) povečanje vrednosti mišičnih encimov v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi CK (pred zdravljenjem s statini) ali zgornjo mejo normalnih vrednosti, prilagojenih starosti, rasi in spolu posameznika ter mionekroza z mioglobinurijo ali akutno ledvično odpovedjo (povečanje koncentracije kreatinina v serumu za vsaj 44 $\mu\text{mol/L}$).
- Katerega koli od naštetih pojavov na mišice, povzročenih s statini, pogosto opisujemo tudi z izrazom miopatija, ki sicer opisuje mišične težave, ki so ali niso povezane z jemanjem statinov in se klinično kažejo z mišično šibkostjo in ne z bolečinami (2, 3).

3.2 Vzrok s statini povzročenih neželenih učinkov na mišice

Mehanizem nastanka poškodb mišičnih celic s statini ni povsem pojasnjen. Ena izmed hipotez predvideva, da je

ALI STE VEDELI?

- Klinični znaki se lahko izrazijo kadar koli med zdravljenjem s statini, najpogosteje nekaj tednov do nekaj mesecev po začetku zdravljenja. Na podlagi raziskave primerov pojava mialgije so težave opazili v povprečju 6,3 mesece po uvedbi zdravljenja s statinom, z razponom v obdobju 0,25 do 48 mesecev (8).

pojav mišičnih bolečin povezan z znižanjem ravni ubikinona v mišičnih celicah kot posledico uporabe statinov (4). Druge hipoteze predvidevajo druge mehanizme, kot je povišanje ravni sterolov v mišičnih celicah ali povečano nastajanje atrogina-1 (5, 6).

3.3 Klinični znaki in simptomi s statini povzročenih neželenih učinkov na mišice

Izražene neželene učinke statinov na mišicah pacienti običajno opisujejo kot proksimalno, simetrično mišično slabost in bolečino. Opisujejo lahko tudi mišično občutljivost ter oteženo funkcioniranje, npr. težave pri dvigovanju rok na glavo, ob vstajanju s stola ali ob vzpenjanju po stopnicah. Ob teh težavah pacienti pogosto navajajo izčrpanost in utrujenost. Pacienti lahko navajajo tudi krče v mišicah ter bolečine v kitah (7).

3.4 Dejavniki tveganja s statini povzročenih neželenih učinkov na mišice

Poznamo več dejavnikov tveganja, ki vplivajo na izraženost neželenih učinkov statinov na mišičje. Pogosteje se pojavljajo pri osebah s kompleksnimi zdravstvenimi stanji in/alitistih, ki jemljejo več zdravil hkrati, pri starejših, zlasti pri ženskah (1). Večja verjetnost pojava miopatij, neodvisno od jemanja statinov, obstaja pri pacientih s hipotiroidizmom, akutno ali kronično ledvično odpovedjo, obstruktivno jetrno boleznijo, pomanjkanjem vitamina D, pri uživanju večjih količin alkohola ter večji fizični aktivnosti. Ob spremenjeni ledvični funkciji pričakujemo večjo izpostavljenost nekaterih statinov, zato sta pri takih bolnikih primernejša atorvastatin in fluvastatin, katerih odmerkov tudi pri hudi ledvični odpovedi ni potrebno prilagajati. Izmed ostalih je primernejša izbira pravastatin (9, 10).

Pogostost pojava neželenih učinkov na mišice narašča z večanjem odmerka statina. Ugotovili so tudi, da se možnost škodljivega delovanja na mišice med statini razlikuje, najmanjša je pri pravastatinu in fluvastatinu (11). Vzroka ne poznamo, možno je, da gre za posledico manjšega preha-

Preglednica 1: Primerjava transportnih in presnovnih poti statinov (12)

	atorvastatin	fluvastatin	lovastatin	pravastatin	rosuvastatin	simvastatin
Substrat transportnih beljakovin	OATP1B1				OATP1B1, BCRP	
Substrat presnovnih encimov	Cyp 450 3A4	Cyp 450 2C9	Cyp 450 3A4		Cyp 450 2C9 (v omejeni meri)	Cyp 450 3A4, 3A5

Preglednica 2: Nekateri pomembnejši inhibitorji transportnih in presnovnih poti (12). Poudarjeno so označeni močni inhibitorji.

Transportna beljakovina / presnovni encim	Inhibitor
OATP1B1	atazanavir, ciklosporin, eltrombopag, gemfibrozil, lopinavir, rifampicin, ritonavir, tipranavir
Cyp 450 3A4	ciklosporin , nekateri makrolidni antibiotiki (eritromicin, klaritromicin), <u>azolni antimikotiki</u> (flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol), <u>HIV/HCV proteazni inhibitorji</u> (atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, ritonavir, telaprevir), <u>nedihidropiridinski antagonisti kalcijevih kanalov</u> (diltiazem, verapamil), amiodaron
Cyp 450 2C9	amiodaron, flukonazol, mikonazol

janja bolj hidrofiličnih statinov v mišične celice, manj interakcij z drugimi zdravili ali česa drugega. Na možnost pojava neželenih učinkov na mišice kot posledico farmakokinetičnih interakcij bodimo pozorni predvsem ob kombinaciji simvastatina, lovastatina in v manjši meri atorvastatina z močnimi ter zmernimi inhibitorji CYP 450 3A4, saj lahko pride do večjih serumskih koncentracij statinov od pričakovanih. Čeprav sta fluvastatin in rosuvastatin substrata encima CYP 450 2C9, pa je zaradi biotransformacije na različne načine (fluvastatin) oziroma dejstva, da gre za slab substrat (rosuvastatin) manjša verjetnost klinične izraženosti farmakokinetične interakcije ob sočasni uporabi z inhibitorji tega encima (preglednici 1 in 2) (9, 12).

ALI STE VEDELI?

- Med zmerne inhibitorje CYP 450 3A4 spada tudi grenivka. Ob zmernem uživanju grenivke (manj kot polovica sadeža ali največ 2 dL grenivkinega soka dnevno) navadno ne pričakujemo klinične izraženosti interakcije (13).

Pogostost neželenih učinkov na mišice lahko poveča tudi sočasna uporaba nekaterih drugih učinkovin, npr. fibratov (predvsem gemfibrozila) (14, 15).

3.5 Obravnava bolnika

Ob pojavu nenadnih, nerazložljivih mišičnih bolečin in slabosti pri pacientu, ki ga zdravimo s statini, je smiselno pomisliti na možnost miopatije, zato pacienta napotimo k zdravniku. Najpomembnejši označevalec odmiranja in razpadanja mišičnih celic je zvišanje stopnje aktivnosti CK. Mioglobin, ki se sprošča iz mišičnih celic, lahko neposredno poškoduje ledvice (9).

ALI STE VEDELI?

- Slovenske smernice za obravnavo dislipidemij priporočajo pacientom z izraženimi neželenimi učinki statinov na mišicah, ki nimajo povečanih vrednosti CK nad mejo sprejemljivega in simptome lahko prenašajo, nadaljevanje z zdravljenjem (1).

Ob pojavu mišičnih bolečin ob jemanju statinov običajno zdravnik izključi druge vzroke za simptome, preveri indikacijo za predpis statinov in preveri dejavnike tveganja za pojav mišičnih težav. Zdravnik se lahko odloči za začasno prekinitev terapije s statini (2 do 4 tedne). Simptomi običajno hitro izzvenijo, lahko pa so prisotni do enega meseca po ukinitvi statina. Po začasni ukinitvi lahko pacient nadaljuje z uporabo istega statina v najmanjšem odmerku in se mu odmerek titrira ali uporabi drug statin v manjšem odmerku in se mu odmerek nato prav tako titrira. Pri zamenjavi statina moramo upoštevati primerljive odmerke različnih statinov. Manj neželenih učinkov na mišice pričakujemo pri pravastatinu in fluvastatinu v farmacevtski obliki s podaljšanim sproščanjem (18, 19).

4 UKREPANJE S SVETOVANJEM PACIENTU

Pri pacientki se težave niso pojavile prvič, saj jo spremljajo že vrsto let. Mišične bolečine pogosto niso posledica neželenega učinka statinov. Pri pacientki tega ne moremo trditi, saj so po vsakokratni ukinitvi statinov težave izzvenele in se po uporabi spet pojavile. Dobivala je različne statine, poskusili bi lahko še s fluvastatinom, a pacientka odločno zavrača uporabo katerega koli statina. Pacientka ne uporablja nobenega izmed močnih ali srednje močnih zaviralcev CYP 450 3A4 ali 2C9, torej lahko izključimo možnost



ALI STE VEDELI?

- Obstaja hipoteza, ki domneva, da je s statini povzročena miopatija posledica zmanjševanja vrednosti ubikinona, ki igra pomembno vlogo pri proizvodnji energije v mišičnih celicah. Na podlagi raziskav trenutno še ne moremo priporočati dodajanja koencima Q₁₀ z namenom odpravljanja kot tudi ne z namenom preprečevanja pojavljanja bolečin v mišicah, ki nastopijo kot neželeni učinek uporabe statinov (4).

medsebojnega delovanja zdravil, ki bi povečala verjetnost pojava neželenih učinkov. V preteklosti so ji svetovali dodatek koencima Q₁₀, ki pa težav ni omilil.

Vrednosti holesterola (celotnega, LDL-holesterola) v obdobjih, ko pacientka ni uporabljala statina/ezetimiba so bile kljub priporočilu o nefarmakoloških metodah prevelike. Tokrat sta se z zdravnico odločili, da bo striktno upoštevala prehranske spremembe ter tudi s funkcionalno prehrano poskusila znižati povišano raven lipoproteinov.

Po pogovoru s pacientko v lekarni smo ugotovili, da uporablja prehranska dopolnila z večkrat nenasičenimi maščobnimi kislinami omega-3 in da raven trigliceridov ni problematična (vedno je bila v mejah normale ali rahlo povišana). V prehrani posega po namazih z dodanimi rastlinskimi steroli (fitosteroli). Obstajajo določeni dokazi, ki povezujejo rdeči kvasni riž z zmanjšano koncentracijo celotnega holesterola in LDL-holesterola kot tudi zmanjšano pojavnostjo vnovičnih koronarnih dogodkov (16, 17). Biološko učinkovitost rdečega kvasnega riža povezujejo z zaviranjem hidroksimetil-koencim A-reduktaze, podobno kot pri statinih, zato lahko o smiselnosti uporabe dvomimo, saj pričakujemo pojav neželenih učinkov na mišice.

5 NADALJNJE VODENJE PACIENTA

Pacientka po večmesečni uporabi prehranskega dopolnila z rdečim kvasnim rižem nima izraženih neželenih učinkov, še vedno pa zavrača zdravljenje s statinom ali ezetimibom. Ob sočasnem upoštevanju prehranskih priporočil so njene vrednosti lipoproteinov sledeče: celokupni holesterol: 5,8 mmol/L, trigliceridi: 2,3 mmol/L, HDL-holesterol: 1,0 mmol/L, LDL-holesterol: 3,7 mmol/L. Zdravnica ji name-rava uvesti fibrat, priporočamo fenofibrat, saj ob morebitnem sočasnem zdravljenju s statini v prihodnosti gemfibrozil ni priporočljiv (20).

6 POMEMBNO

S statini povzročeni neželeni učinki na mišice niso tako redek pojav, a se rhabdomioliza izrazi zelo redko. Čeprav bolečine v mišicah običajno niso posledica uporabe statina, moramo takega pacienta napotiti k zdravniku. Ob potrjeni vzročni povezavi med uporabo statina in pojavom miopatije je smiselno preveriti, ali ne gre za posledico interakcije med zdravili. Obstoječe raziskave ne potrjujejo koristi dodajanja koencima Q₁₀ z namenom preprečevanja ali zmanjševanja pojavnosti neželenih učinkov statinov na mišice. Kadar vrednosti CK niso nad mejo sprejemljivega, lahko svetujemo zmanjšanje odmerka statina, uporabo statinov z daljšim razpolovnim časom vsak drugi dan ali zamenjavo statina.

7 LITERATURA

1. Fras Z et al. Smernice za obravnavo dislipidemij – slovenski prevod in prilagoditev evropskih smernic. *Slov Kardiol* 2012; 9: 4–52.
2. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA et al.. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8(3 Suppl): S58–71.
3. Desai CS, Martin SS, Blumenthal RS. Non-cardiovascular effects associated with statins. *BMJ*. 2014; 349: g3743.
4. Marcoff L, Thompson PD. The Role of Coenzyme Q10 in Statin-Associated Myopathy A Systematic Review. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(23): 2232–2237.
5. Hanai J et al. The muscle-specific ubiquitin ligase atrogin-1/MAFbx mediates statin-induced muscle toxicity. *J Clin Invest* 2007; 117(12): 3940.
6. Thelen KM et al. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78(1): 60.
7. Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. *BMJ* 2008; 337: a2286.
8. Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE et al. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med* 2005; 165(22): 2671.
9. The primary care management of myalgia in patients who are taking statins. http://www.guidelines.co.uk/cardiovascular_wpg_statin_2013#.VYRFWypXsvY. Dostop: 19-06-2015.
10. Gupta A, Thompson PD. The relationship of vitamin D deficiency to statin myopathy. *Atherosclerosis* 2011; 215(1): 23.
11. Graham DJ et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292(21): 2585.
12. Lexicomp. <https://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline>. Dostop: 19-06-2015.
13. Reddy P et al. Serum concentrations and clinical effects of atorvastatin in patients taking grapefruit juice daily. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72(3): 434–441.
14. Duell PB, Connor WE, Illingworth DR. Rhabdomyolysis after taking atorvastatin with gemfibrozil. *Am J Cardiol* 1998; 81(3): 368.
15. Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med* 2004; 116(6): 408.