

Zwiększona aktywność aminotransferaz po statynie – opis przypadku

Increased aminotransferases activity after statin – a case report

Katarzyna Korzeniowska, Jerzy Jankowski, Anna Jabłecka

Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Hipercholesterolemia to jeden z najbardziej rozpowszechnionych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD) w Polsce – od wielu lat jej rozpowszechnienie utrzymuje się na stałym poziomie około 60 % w populacji dorosłych Polaków. Podstawowymi lekami stosowanymi w terapii hipercholesterolemii są statyny. Ich podawanie poza niezaprzeczalnymi korzyściami w prewencji CVD może wywoływać działania niepożądane. Artykuł opisuje przypadek pacjentki stosującej atorwastatinę, po której zaobserwowano zwiększoną aktywność aminotransferaz. (*Farm Współ 2014; 7: 139-142*)

Słowa kluczowe: statyny, hepatotoksyczność

Summary

Hypercholesterolemia is one of the most prevalent risk factors for cardiovascular disease (CVD) in Poland - for many years, its prevalence remains constant at about 60% in the adult population of Poles. The main drugs used in the treatment of hypercholesterolemia are statins. Besides undeniable benefits in the prevention of CVD their administration may cause side effects. The article describes the case of a patient using atorvastatin, after which the elevated activity of aminotransaminases was observed. (*Farm Współ 2014; 7: 139-142*)

Keywords: statins, hepatotoxicity

Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego są od wielu lat nadal główną przyczyną zgonów. W Europie umiera z ich powodu rocznie około 4 milionów osób (42% zgonów wśród mężczyzn i 52% u kobiet) [1,2].

Od wielu lat wśród czynników zwiększających ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, obok palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego, otyłości, małej aktywności fizycznej czy niewłaściwej diety, wskazuje się na hipercholesterolemię.

Znaczenie cholesterolu frakcji LDL w patogenezie miażdżycy potwierdzone zostało w wielu badaniach epidemiologicznych, morfologicznych, angiograficznych oraz klinicznych [3-6].

Poszukiwania leku skutecznie obniżającego stężenie cholesterolu frakcji LDL uwieńczono dopuszczeniem do stosowania przez amerykańską agencję FDA pierwszej statyny – lowastatyny, pod koniec lat 80-tych XX wieku [7].

Statyny hamują kompetetywnie i odwracalnie reduktazę 3-hydrokso-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), jeden z kluczowych enzymów w biosyntezie cholesterolu, który zlokalizowany jest w komórkach wątrobowych i innych tkankach. Redukcja wewnątrzkomórkowego stężenia cholesterolu zwiększa ekspresję receptorów dla LDL (low-density lipoprotein cholesterol) na powierzchni hepatocytów, co skutkuje większym wychwytem LDL-C zwiększających ryzyko i redukcją jego stężenia krążącego we krwi.

Zmniejsza się również udział LDL w lipoproteinach zawierających ApoB, w tym cząstek bogatych w trójglicerydy (TG). Poza obniżeniem stężenia LDL-C leki te zmniejszają stężenie TG, a także mogą prowadzić do wzrostu stężenia HDL-C. Skuteczność kliniczna statyn opiera się również na ich efekcie plejotropowym statyn – poprawie funkcji śródbłonna, stabilizacji blaszki miażdżycowej, działaniu przeciwzkrzepowym i przeciwzapalnym [2,8-10].

Statyny różnią się farmakodynamiką i farmakokinetyką między innymi – biodostępnością, wchłanianiem, wiązaniem z białkami, wydalaniem [11].

Są dobrze tolerowane przez chorych i rzadko powodują objawy niepożądane.

Opis przypadku

58-letnia pacjentka nie pracująca zawodowo z przebyciem przed wielu laty zapaleniem trzustki została skierowana przez lekarza rodzinnego do Poradni Kardiologicznej w celu diagnostyki wysiłkowego dyskomfortu w klatce piersiowej. Z powodu podobnych dolegliwości wysiłkowych, które występowały w przeszłości chorą hospitalizowano w 2005 roku.

Wykonana wówczas koronarografia ujawniła prawidłowy obraz angiograficzny tętnic wieńcowych. W czerwcu 2013 roku chora była ponownie hospitalizowana z powodu bólów w klatce piersiowej. Próba wysiłkowa wykluczyła wysiłkowe niedokrwienie serca a w badaniu echokardiograficznym z odchylen od normy stwierdzono jedynie nieprawidłowy wskaźnik E/A 0,74 (norma > 1). Podczas 24-godzinnego monitorowania EKG zarejestrowano kilkusekundowy epizod częstoskurczu nadkomorowego.

Badania laboratoryjne krwi wykazały nieprawidłowy profil lipidowy: TC – 216 mg/dl (norma < 190), HDL – 58 mg/dl (norma > 46), LDL – 113 mg/dl (norma < 115), TG – 225 mg/dl (norma < 190) oraz podwyższone stężenie glukozy na czczo – 117 mg/dl (norma < 100). W wcześniejszych badaniach glikemii stwierdzano wielokrotnie hiperglikemię. Wykonywane wówczas testy doustnego obciążenia glukozą pozwoliły na wykluczenie cukrzycy.

Pacjentkę wypisano ze zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym i hipertrójglicerydemią zalecając stosowanie następujących leków: bisoprolol – 5 mg/dobę, ramipril – 5 mg/dobę, fenofibrat – 160 mg/dobę.

Kontrolny lipidogram wykonany po miesiącu wykazał dyslipidemię mieszaną: TC – 341 mg/dl, HDL – 50 mg/dl, LDL – 213 mg/dl, TG – 326 mg/dl.

Zalecono dotychczasową farmakoterapię oraz włączono dodatkowo atorwasterol w dawce 40 mg i kwas acetylosalicylowy 75 mg. Po ok. 4 tygodniach pacjentka bez konsultacji z lekarzem odstawiła statynę z powodu nudności, wymiotów i dyskomfortu w jamie brzusznej. Stosowała pozostałe leki bez zmian. Kolejne kontrolne badania krwi po miesiącu wykazały wzrost aktywności aminotransferaz: alaninowej (ALAT) – 1592 U/I (norma < 40 U/I) i asparaginowej (ASPAT) – 1046 U/I (norma < 40 U/I).

Po wdrożeniu lekkostrawnej diety z ograniczeniem tłuszczów i preparatu L-asparagianu L-ornityny (300 mg/dobę) z choliną (105 mg) aktywność aminotransferaz w badaniu wykonanym 3 miesiące później wykazywała wartości prawidłowe: ALAT – 37 U/I, ASPAT – 22 U/I.

Ponowne oznaczenie profilu lipidowego w IV.2014 r. (bez statyny): TC – 212, HDL – 63, LDL – 126, TG – 112 mg%.

Pacjentka nie pali papierosów i nie nadużywa alkoholu. Wcześniej nigdy nie występowały u niej objawy niepożądane związane z przyjmowanymi lekami.

Omówienie

Atorwastatyna to lek rekomendowany do stosowania jednocześnie z odpowiednią dietą u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, w tym hipercholesterolemią rodzinną (postać heterozygotyczna) lub hiperlipidemią mieszaną (odpowiadającą typowi IIa lub IIb według klasyfikacji Fredricksona), gdy postępowanie nefarmakologiczne obejmujące dietę było nie wystarczająco skuteczne. Atorwastatyna jest również wskazana do stosowania u pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej, jako leczenie wspomagające inne leczenie hipolipemizujące (takie jak afereza cholesterolu-LDL) lub w przypadkach, w których te metody terapeutyczne nie są dostępne [12-20].

Ten lipofilny lek po podaniu doustnym jest szybko wchłaniany, a stopień wchłaniania zwiększa się proporcjonalnie do dawki atorwastatyny. Substancja ulega początkowej biotransformacji w jelicie i wątrobie poprzez system CYP450 3A4. Efekt pierwszego przejścia oraz eliminacja statyny przez komórki błony śluzowej żołądka i jelit zanim osiągnie on krążenie systemowe wpływa na niską ogólnoustrojową biodostępność atorwastatyny – około 12%. Lek w około 90% wiąże się z białkami osocza. Podczas biotransformacji wątrobowej (głównie przez CYP3A4)

powstają czynne metabolity, dzięki którym działanie hamujące HMG-CoA utrzymuje się przez 20–30 h. Atorwastatyna wydalana jest z żółcią (przeszło 90%) [21-22].

U pacjentów z przewlekłym poalkoholowym uszkodzeniem wątroby farmakokinetyka atorwastatyny zmienia się istotnie. Po około 2 tygodniach stosowania tego leku stężenie cholesterolu w surowicy obniża się, a maksymalny efekt obserwuje się po 4-6 tygodniach. Działanie to utrzymuje się podczas dalszej farmakoterapii, natomiast zaprzestanie podawania leku prowadzi do powrotu stężenia cholesterolu do wartości przed leczeniem [22].

Powikłania towarzyszące terapii statynami mają na ogół charakter łagodny i przemijający.

Ryzyko trwałego uszkodzenia wątroby jest niskie a ryzyko zgonu jest prawie w całości związane z rabdomiolizą. W latach 1987-2001 do Food and Drug Administration (FDA) przekazano 42 raporty informujące o śmierci pacjentów z powodu rabdomiolizy związanej ze stosowaniem statyn. Według danych uzyskanych w latach 1998-2001 wskaźnik rabdomiolizy wśród hospitalizowanych pacjentów leczonych simwastatyną, prawastatyną lub atorwastatyną wyniósł 4,4 na 100 000 osobo-lat [23].

Inne powikłania polekowe, np. mialgia, występują częściej i obserwowane są od 2% do 10,5% leczonych pacjentów [24].

Najczęstsze działania niepożądane występują w zakresie przewodu pokarmowego – są to dolegliwości dyspeptyczne, bóle brzucha, wzdęcia, zwiększona aktywność osoczkowych transaminaz [25].

Polekowe uszkodzenie wątroby występuje rzadko, najczęściej w ciągu 3 do 4 miesięcy po rozpoczęciu leczenia statynami [26-27].

Dotychczas zarejestrowane działania niepożądane dotyczące wątroby po zastosowaniu statyn pozwalają wyróżnić: ostrą niewydolność wątroby, zapalenie wątroby i cholestazę, wzrost aktywności aminotransferaz u chorych bez patologii wątroby lub z przewlekłą chorobą wątroby (np. choroba tłuszczowa wątroby, wirusowe zapalenie wątroby typu C). [28-29].

Cholestatyczne uszkodzenie wątroby najczęściej opisywane jest po zastosowaniu atorwastatyny, natomiast uszkodzenie komórek wątroby po simwastatynie [26-27].

Hepatotoksyczność manifestuje się przede wszystkim podwyższonym stężeniem aminotransferaz bez

zmian histopatologicznych. Może być ona wtórna do niskich poziomów lipidów. U około 3% chorych przyjmujących statynę podwyższone poziomy aminotransferaz przekraczają trzykrotność górnej granicy normy. Zazwyczaj (w 70% przypadków) jest ona bezobjawowa i ustępuje samoistnie bez zmiany leku lub jego dawki. Od 2012 roku FDA zaleca wykonywanie testów funkcji wątroby jedynie wyjściowo oraz w trakcie terapii jedynie w klinicznie uzasadnionych sytuacjach. Zgodnie z zaleceniami FDA nie jest konieczne regularne monitorowanie funkcji wątroby [30].

Podwyższone stężenie transaminaz dotyczy od 0,5% do 3,0% pacjentów. W większości przypadków nie ma znaczenia klinicznego; rzadko wymaga przerwania leczenia i ma charakter odwracalny [27,31-32].

Dane FDA wskazują, że poważne uszkodzenia wątroby spowodowane terapią statynami jest rzadkie i nieprzewidywalne u poszczególnych pacjentów. FDA sugeruje także, że rutynowe monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych nie jest skuteczne w wykrywaniu lub profilaktyce poważnego uszkodzenia wątroby [33]. Należy podkreślić, że ryzyko wystąpienia uszkodzenia wątroby indukowane statynami nie są związane z obecnością wcześniej istniejących zmian w wątrobie. Stosowanie statyn jest związane natomiast z poprawą biochemicznych wykładników funkcji i histologii wątroby w tym szczególnie pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby oraz przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C [27-28]. Należy także zaznaczyć, że wśród potencjalnych czynników ryzyka uszkodzenia wątroby po statynach duże znaczenie przypisuje się dawce statyny oraz interakcjom z innymi lekami [7].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu

ul. Długa1/2; 61-848 Poznań

☎ (+48 61) 853 31 61

✉ zakladfarmakologiiklinicznej@amp.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Podstawowe informacje o rozwoju demograficznym Polski do 2013 roku. <http://stat.gov.pl>
2. Woźniakowska-Kapłon B. Terapia hipercholesterolemii w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego – jaki cel, jaka statyna, jaka dawka? *Folia Cardiologica* 2014;9(1):55-66.
3. Modrzejewski W, Musiał WJ. Stare i nowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego – jak zahamować epidemię miażdżycy? Część I. Klasyczne czynniki ryzyka. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010;1(2):106-14.
4. Maniecka-Bryła I, Bryła M, Maciak A. Rozpowszechnienie zaburzeń gospodarki lipidowej wśród uczestników programu profilaktyki wczesnego wykrywania chorób układu krążenia w mieście średniej wielkości. *Medycyna Ogólna* 2010;16(XLV):3.
5. Doran B, Guo Y, Xu J, Weintraub H, Mora S, Maron DJ, Bangalore S. Prognostic Value of Fasting vs. Non-Fasting Low Density Lipoprotein Cholesterol Levels on Long-term Mortality: Insight from the National Health and Nutrition Survey III (NHANES-III). *Circulation* 2014;130:XX-XXX.
6. Goff DC Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr., Gibbons R, et al. 2013 acc/aha guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2935-59.
7. Aktualny stan wiedzy na temat statyn. Banach M, Filipiak KJ, Opolski G (red.). Poznań: Termedia Wydawnictwa medyczne; 2013.
8. Pawlak J, Ziętkowski Z, Bodzenta-Łukaszyk A. Statyny i astma. *Postępy Hig Med Dośw* 2011;65:177-89.
9. Bogdański P, Pupek-Musiałik D. Statyny – standard terapii XXI wieku. Jak wybrać optymalną dawkę? *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010;1(3):131-40.
10. Kozłowski D. Statyny w praktyce klinicznej – komu? jaka? *Folia Cardiologica Excerpta* 2010;5(4):196-205.
11. Kellick KA, Bottorff M, Toth PP. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *J Clin Lipidol* 2014;8(3):30-46.
12. leki.urpl.gov.pl – Atorvox. Charakterystyka produktu leczniczego.
13. leki.urpl.gov.pl – Torvacard. Charakterystyka produktu leczniczego.
14. leki.urpl.gov.pl – Apo-Atorva. Charakterystyka produktu leczniczego.
15. leki.urpl.gov.pl – Atoris. Charakterystyka produktu leczniczego.
16. leki.urpl.gov.pl – Atorvosterol. Charakterystyka produktu leczniczego.
17. leki.urpl.gov.pl – Atractin. Charakterystyka produktu leczniczego.
18. leki.urpl.gov.pl – Larus. Charakterystyka produktu leczniczego.
19. leki.urpl.gov.pl – Storvas. Charakterystyka produktu leczniczego.
20. leki.urpl.gov.pl – Tulip. Charakterystyka produktu leczniczego.
21. leki.urpl.gov.pl – Sortis. Charakterystyka produktu leczniczego.
22. Barylski M. Atorwastatyna i rosuwastatyna w chorobach układu sercowo-naczyniowego – dlaczego, kiedy i u kogo je stosować? *Geriatrics* 2012;6:166-82.
23. <http://indeks.mp.pl>.
24. Guyton JR, Bays HE, Grundy SM, Jacobson TA. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8(3):72-81.
25. Moßhammer D, Schaeffeler E, Schwab M, Mörike K. Mechanisms and assessment of statin-related muscular adverse effects. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78(3):454-66.
26. Głównyńska R, Paluch W, Filipiak KJ. Działania niepożądane statyn. *Choroby Serca i Naczyń* 2007;4(1):18-34.
27. Ahmad Z. Statin intolerance. *Am J Cardiol* 2014;113(10):1765-71.
28. Bjornsson E, Jacobsen E.I, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol* 2012;56:374-80.
29. Mach T. Czy leczenie statynami zwiększa ryzyko uszkodzenia wątroby? *Borgis – Postępy Nauk Medycznych* 2010;1:81-5.
30. Jose J, Al-Tamimi FA, Helal MM, Jimmy B, Al Riyami Q. Statin associated hepatic adverse effects: a retrospective review from a regional hospital in sultanate of Oman. *Oman Med J* 2014;29(5):351-7.
31. Wilkinson MJ, Laffin LJ, Davidson MH. Overcoming toxicity and side-effects of lipid-lowering therapies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28(3):439-52.
32. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology* 2005;41:690-5.
33. Bader T. Liver tests are irrelevant when prescribing statins. *Lancet* 2010;376(9756):1882-3.
34. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014 Jun 6. pii: S0939-4753(14)00173-2. doi: 10.1016/j.numecd.2014.05.009