

JANCZEWSKA, Martyna, KALICKA, Maria, PIEKARSKA, Małgorzata, KASPERSKI, Radosław, KOBAK, Joanna, GRYTA, Jakub, IWAN, Karolina & KRYSA, Tomasz. Dealing with the most common side effect of statins. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;31(1):11-16. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.31.01.001>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43663>
<https://zenodo.org/record/7940890>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 22.04.2023. Revised: 10.05.2023. Accepted: 16.05.2023. Published: 16.05.2023.

Dealing with the most common side effect of statins

Martyna Janczewska, Maria Kalicka, Karolina Iwan, Jakub Gryta, Małgorzata Piekarska, Radosław Kasperski, Joanna Kobak, Tomasz Krysa

Martyna Janczewska¹ email: m.janczewska2002@gmail.com ORCID: 0000-0003-1310-4776

Maria Kalicka² email: mariakalicka96@gmail.com ORCID: 0000-0002-7246-6737

Małgorzata Piekarska³ email: piekarska13@gmail.com ORCID: 0000-0001-5055-4923

Radosław Kasperski³ email: r.kasperski95@gmail.com ORCID: 0000-0002-7364-3205

Joanna Kobak⁴ email: kobak.joannaelzbieta@gmail.com ORCID: 0000-0003-2588-2436

Jakub Gryta² email: kubagryta74@gmail.com ORCID: 0000-0003-2088-6622

Karolina Iawan² email: iwan.karolina95@gmail.com ORCID: 0000-0001-6570-4293

Tomasz Krysa³ email: tomek.krysa96@gmail.com ORCID:0000-0002-9644-1235

¹Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8 20-954 Lublin

²1 Wojskowy Szpital Kliniczny w Lublinie, al. Raławickie 23, 20-049 Lublin

³Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie,

⁴Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Correspondence: Martyna Janczewska, m.janczewska2002@gmail.com

Abstract:

Statins are one of the key drugs in the treatment of cardiology patients. They lower LDL cholesterol levels, thereby reducing the risk of acute cardiovascular events. Statins are among the best studied drugs, and have been proven to be effective and safe in the treatment of dyslipidemia. Data presented in studies on the prevalence of statin intolerance (SI) varies widely, according to some studies, statin tolerance is the same as placebo, however, this is a common problem in clinical practice. The most common reported symptoms of SI include muscle pain. Patients are

often afraid of starting statin treatment because of possible side effects. The appearance of myopathy in patients results in their discontinuation of therapy, which results in increased cardiovascular risk. In order to minimize the risk of SI, particularly statin-associated muscular pain (SI), a key role is played by discussion with the patient, exclusion of placebo effects, identification of risk factors, dose modification and possible discontinuation of the drug. The purpose of this paper is to review the problem of the most common of the adverse effects of statins- myopathy, in terms of incidence, probable cause, and recommended treatment of patients.

Key words: Cardiovascular risk, LDL cholesterol, Lipid-lowering therapy, dyslipidemia, Intolerance

Wstęp

Statyny ze względu na obszerne dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa są podstawą terapii obniżającej stężenie lipidów we krwi. Jednakże korzyści ze stosowania statyn wykraczają poza obniżenie poziomu cholesterolu. Statyny wykazują szereg dodatkowych pozytywnych efektów, tzw. "efektów plejotropowych", do których należą działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne, antyproliferacyjne, apoptotyczne, regulujące cykl komórkowy oraz immunomodulacyjne.

Najistotniejszym działaniem statyn wydaje się być ich bezpośrednio obniżanie poziomu cholesterolu LDL, co przekłada się na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrych zdarzeń sercowo- naczyniowych, jak zawał serca, zator mózgu. W metaanalizach stwierdzono statystycznie 12% proporcjonalne zmniejszenie śmiertelności z powodu chorób naczyń na każdy mmol/l obniżenia stężenia cholesterolu LDL, co można przypisać 20% proporcjonalnej redukcji zgonów z powodu chorób wieńcowych (przy czym, podobnie jak w przypadku poważnych zdarzeń naczyniowych, większy proporcjonalny efekt wystąpił po pierwszym roku leczenia), wraz z 8% zmniejszeniem liczby innych zgonów z przyczyn sercowych (niektóre z nich, takie jak zgony z powodu arytmii lub niewydolności serca, mogą nie wynikać z przyczyn miażdżycowych i dlatego nie są podatne na terapię obniżającą poziom cholesterolu LDL) oraz niewielkim, ale obecnym wpływem na zgon z powodu wszystkich rodzajów udaru mózgu [10].

Mimo że statyny są dobrze tolerowane przez większość pacjentów, ich nietolerancja występuje aż u 5-30% pacjentów i przyczynia się do mniejszego przestrzegania i utrzymywania zaleceń. W wielu przypadkach SI wiąże się z nieadekwatnym obniżeniem stężenia cholesterolu lipoprotein o małej gęstości (LDL), zwiększając tym samym ryzyko sercowo-naczyniowe. Objawy nerwowo-mięśniowe nietolerancji statyn mogą być bardzo zróżnicowane i obejmują najczęściej objawy mięśniowe (miopatia, bóle mięśniowe, skurcze), zaburzenia połączenia nerwowo-mięśniowego lub, rzadziej, neuropatie obwodowe [1]. Najczęściej zgłaszane są bóle mięśniowe związane z terapią statynami (Statin-associated Muscular Pain - SAMS). SAMS odpowiadają za najczęstszą przyczynę rezygnacji z terapii statynami [5]. Rozpoznanie SI opiera się na wykluczeniu możliwych alternatywnych przyczyn objawów mięśniowych oraz wykluczeniu efektu placebo poprzez strategię diagnostyczną polegającą na przerwaniu leczenia statyną, obserwacji i ocenie objawów, a następnie ponownym podaniu innej statyny początkowo w małej dawce z późniejszym jej zwiększeniem. Duża część pacjentów z SI i SAMS może dzięki temu podejściu przyjmować statyny na stałe i bez dyskomfortu. Jeśli obniżenie LDL jest niewystarczające, stosuje się terapie łączone z ezetymibem, inhibitorami PCSK9 czy inkiliranem. Ważnym zadaniem lekarzy przepisujących leki i wszystkich osób zaangażowanych w leczenie jest stosowanie terapii statynami, zgodnej z rekomendacjami, bez potrzeby odstawiania leku ze względu na działania niepożądane.

Dyskusja

Korzyści z leczenia statynami zależą od indywidualnego bezwzględniego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i osiągniętego zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL. Na przykład, obniżenie stężenia cholesterolu LDL o 2 mmol/l (77 mg/dl) za pomocą skutecznego schematu (np. atorwastatyna 40 mg dziennie) przez 5 lat u 10 000 pacjentów, zapobiega wystąpieniu poważnych zdarzeń naczyniowych u około 1000 pacjentów (tj. 10%

bezwzględnej korzyści) z istniejącą wcześniej chorobą sercowo- naczyniową (prewencja wtórna) a u 500 pacjentów (tj. 5% bezwzględnej korzyści), którzy są w grupie zwiększonego ryzyka, ale nie mieli jeszcze zdarzenia naczyniowego (prewencja pierwotna) [9]. Dowodzi to, że statyny przyczyniają się do obniżenia ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo- naczyniowych. Terapia statynami zmniejsza ryzyko chorób naczyniowych na przestrzeni każdego roku ich przyjmowania, większe bezwzględne korzyści wystąpią przy dłuższej terapii, ponadto utrzymują się przez długi czas. Statyny są lekami bezpiecznymi i dobrze tolerowanymi przez pacjentów, jednakże istnieje grupa pacjentów u których występują niekorzystne reakcje polekowe (ADRs). Poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, których wystąpienie wykazano w związku z długotrwałą terapią statynami- są miopatia (definiowana jako ból lub osłabienie mięśni połączone z dużym wzrostem stężenia kinazy kreatynowej we krwi), cukrzyca nowopowstała oraz prawdopodobnie udar krwotoczny [9]. Collins i wsp. podają, że leczenie 10 000 pacjentów przez 5 lat skutecznym schematem (np. atorwastatyną w dawce 40 mg dziennie) spowodowałoby około 5 przypadków miopatii (z których jeden mógłby się rozwinąć, jeśli terapia statyną nie zostanie przerwana, do cięższego stanu rhabdomyolizy), 50-100 nowych przypadków cukrzycy i 5-10 udarów krwotocznych [9]. Ponadto u pacjentów w stanie przed- cukrzycowym opisywano podwyższenie względnego ryzyka dla wzrostu stężenia hemoglobiny A1c (HbA1c) do poziomu powyżej 6,5 o 10% [8]. Należy pamiętać, że ryzyko wystąpienia ADR pozostaje niskie w porównaniu z korzyścią stosowania statyn.

Niniejszy przegląd zwraca uwagę na właściwą interpretację dowodów na temat bezpieczeństwa i skuteczności leczenia statynami, na podstawie randomizowanych badań przeprowadzonych na dużej liczbie pacjentów, jak również informacji z badań obserwacyjnych opartych na kohortach, dostępnych na PUBMED.

Objawy mięśniowe związane ze stosowaniem statyn

Objawy mięśniowe związane ze stosowaniem statyn (SAMS) mają bardzo zróżnicowany obraz kliniczny, zaczynając od miopatii, charakteryzującej się mialgią, zmęczeniem, skurczami, tkliwością, osłabieniem i podwyższonym poziomem CK (przekraczającym górną granicę normy nawet 10-krotnie), aż do rhabdomyolizy. Bóle mięśniowe i osłabienie dotyczą głównie dużych grup mięśni, takich jak uda, pośladki, łydki, mięśnie pleców [1].

Częstość

Zarówno w badaniach obserwacyjnych, jak i randomizowanych, wykazano, że terapia statynami prowadzona zgodnie z zaleceniami, związana jest z ryzykiem wystąpienia miopatii (około 1 przypadek na 10 000 leczonych osób rocznie) i mniejszym ryzykiem wystąpienia rhabdomyolizy (około 2-3 przypadki na 100 000 leczonych osób na rok) [10,11]. Zwykle ustępują one stosunkowo szybko po zaprzestaniu terapii statynami [12].

Częstość występowania działań niepożądanych dotyczących mięśni szkieletowych różni się w zależności od źródła i została podsumowana w Tabeli 1. Pohjola-Sintonen i wsp. określają, że działania niepożądane dotyczące mięśni szkieletowych występują u około 5-10% pacjentów przyjmujących statyny [2]. Abd i wsp. określili tę częstość na wyższą, wynoszącą aż 10-15% [3]. W niedawno opublikowanym badaniu, w którym prowadzono obserwację pacjentów przez 12 miesięcy, oceniono częstość występowania miopatii wywołanej przez statyny, która wynosiła 27,4% i była najczęstsza wśród przyjmujących simwastatyny, a najrzadsza przypadku fluwastatyny i androsuwastatyny [4]. Miopatia obserwowana jest zazwyczaj po roku stosowania statyn w pełnych dawkach. Warto podkreślić, że zaburzenia mięśniowe są odwracalne po odstawieniu statyn [1].

Różnice w częstości występowania miopatii mogą wynikać z kryteriów jakimi kierowali się badacze podczas oceny występowania SAMS. W istocie, objawy związane z SAMS w badaniach odnotowano jedynie wtedy, gdy występowały w połączeniu z podwyższonym stężeniem kinazy kreatynowej. Na przykład w badaniu Heart Protection Study z zastosowaniem symwastatyny w dawce 40 mg dziennie w porównaniu z placebo, względne ryzyko wystąpienia jakichkolwiek bólów mięśniowych niezależnie od zwiększenia stężenia kinazy kreatynowej wynosiło 0,99, natomiast 1,7 w przypadku mialgii u pacjentów ze stężeniem kinazy kreatynowej powyżej czterokrotnego przekroczenia górnej granicy normy, oraz 2,5 u osób z ponad dziesięciokrotne przekrozoną górną granicą normy [15,16]. Dlatego bardzo istotne jest aby podczas porównywania częstości występowania SAMS, zwracać uwagę na kryterium oceny tego działania niepożądanego.

Tabela 1. Rozbieżności w źródłach dotyczące częstości występowania działań niepożądanych ze strony mięśni szkieletowych wśród pacjentów przyjmujących statyny.

BADANIE	CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA [%]
POHJOLA-SINTONEN I WSP.	5 - 10
ABD I WSP.	10 – 15
ABED I WSP.	27,4
COLLINS I WSP.	0,01 (rocznie)
HEART PROTECTION STUDY	Od 0,99 do 2,5 w zależności od kryterium oceny

Czynniki ryzyka

Mechanizmy leżące u podstaw miopatii związanej ze statynami nie są dobrze poznane. Ryzyko wystąpienia miopatii jest związane z dawką i wydaje się zależeć od poziomu statyny w krążeniu (na co wskazuje jej związek z wariantem genu SLCO1B1, który zmniejsza transport wszystkich statyn z krwi do wątroby). W randomizowanym badaniu SEARCH [14] wykazano, że simwastatyna w dawce 80 mg dziennie powodowała ponad dziesięciokrotnie większą częstość (co najmniej 1 przypadek miopatii na 1000 leczonych pacjentów rocznie) niż 20 mg dziennie (lub 40 mg dziennie około jednego przypadku na 10 000 rocznie), dlatego też schemat wysokodawkowy nie jest już zalecany rutynowo [13].

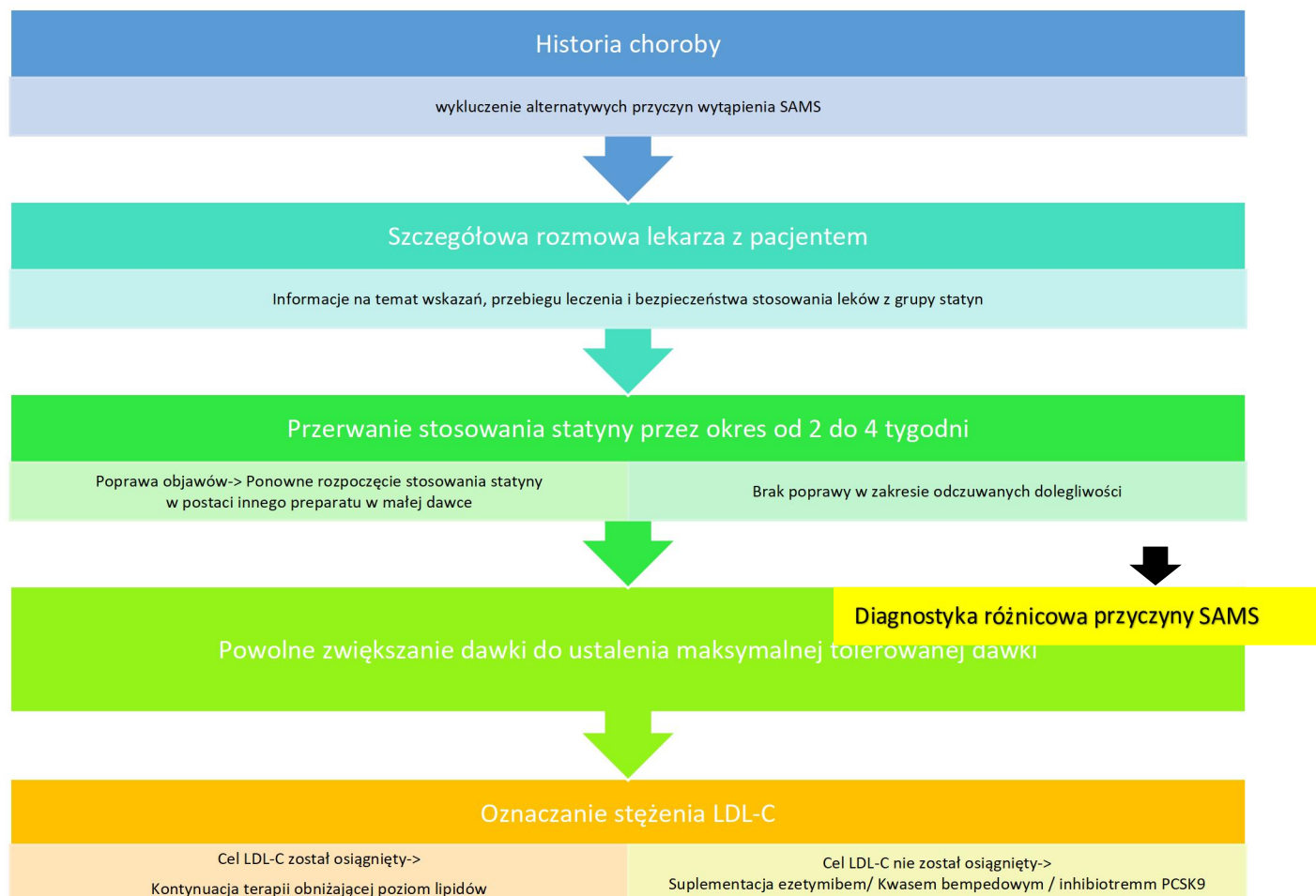
Do jednych z najistotniejszych czynników ryzyka wystąpienia SAMS należy zaawansowany wiek. Najprawdopodobniej ze względu na liczne choroby współistniejące oraz stosowanie innych leków, które mogą wchodzić w negatywne interakcje ze statynami. Inne czynniki predysponujące to płeć żeńska, pochodzenie azjatyckie, leki zmieniające stężenie statyn w osoczu, nadmierna aktywność fizyczna, choroby mięśni, wątroby lub przewlekłe choroby nerek, niekontrolowana niedoczynność tarczycy, otyłość brzuszna i zespół metaboliczny oraz niedobór witaminy D [1].

Jednym z najpoważniejszych stanów klinicznych, który może powstać jako powikłanie terapii statynami jest rhabdomyoliza. Stan ten może wymagać hospitalizacji, ze względu na zagrażającą hemoglobinurię i ostrą niewydolność nerek. Ryzyko wystąpienia rhabdomyolizy wywołanej statyną jest znacznie zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków, takich jak fibraty, cyklosporyna, antybiotyki makrolidowe i azolowe leki przeciwgrzybicze.

Strategia postępowania w przypadku wystąpienia SAMS

Rekomendowaną strategię postępowania w przypadku pacjentów u których zaobserwowano objawy SAMS zaprezentowano na Rycinie 1.

Ryc. 1 Postępowanie w praktyce w przypadku objawów mięśniowych związanych ze stosowaniem statyn (LDL-C "low-density lipoprotein cholesterol")[6].



Conclusion

Na podstawie przeanalizowanych prac, można stwierdzić, że do działań niepożądanych, które zostały wiarygodnie wykazane jako spowodowane przez terapię statynami należy miopatia. Częstość jej występowania jest zależna od czynników osobniczych oraz od kryteriów zastosowanych przed badaczą do ich oceny. Korzyści związane ze stosowaniem statyn istotnie przewyższają ryzyko związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Bibliografia

- [1] Attardo, S., Musumeci, O., Velardo, D., & Toscano, A. (2022). Statins Neuromuscular Adverse Effects. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 15).
- [2] Pohjola-Sintonen, S.; Julkunen, H. Muscle-related adverse effects of statins. *Duodecim* 2014,130, 1622–1627.
- [3] Abd, T.T.; Jacobson, T.A. Statin-induced myopathy: A review and update. *Expert Opin. Drug Saf.* 2011,10, 373–387
- [4] Abed, W.; Abujbara, M.; Batiha, A.; Ajlouni, K. Statin Induced Myopathy Among Patients Attending the National Center for Diabetes, endocrinology, & genetics. *Ann. Med. Surg.* 2022,74, 103304.
- [5] Alonso, R.; Cuevas, A.; Cafferata, A. Diagnosis and Management of Statin Intolerance. *J. Atheroscler. Thromb.* 2019,26, 207–215

- [6] Laufs U, Weingärtner O, Kassner U, Schatz U. State of the Art: Therapie mit Statinen [State of the Art: Statin Therapy]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2022 Jan;147(1-02):62-68.
- [7] Stürzebecher PE, Schumann F, Kassner U, Laufs U. Statinintoleranz und statinassoziierte Muskelschmerzen [Statin intolerance and statin-associated muscular pain]. *Herz.* 2022 Jun;47(3):204-211.
- [8] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
- [9] Collins R, Reith C, Emberson J, et. Al.. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016 Nov 19;388(10059):2532-2561.
- [10] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
- [11] Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol.* 2006 Apr 17;97(8A):52C-60C.
- [12] Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet.* 2007 Nov 24;370(9601):1781-90.
- [13] US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication December 2011: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm> (accessed 15.04.2023).
- [14] SEARCH Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomized trial. *Lancet* 2010; 376: 1658–69
- [15] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22
- [16] Prieto-Merino D, Smeeth L, Staa TP, Roberts I. Dangers of non-specific composite outcome measures in clinical trials. *BMJ* 2013; 347: f6782.