

*Praca oryginalna*

**ANDRZEJ PRYSTUPA, ANNA GRZYWA-CELIŃSKA,  
JERZY MOSIEWICZ**

**CZY STOSOWAĆ STATYNY U PACJENTÓW Z CHOROBAŁĄ WĄTROBY ?  
OMÓWIENIE NA PODSTAWIE OPISU PRZYPADKU**

**SHOULD STATINS BE APPLIED IN PATIENTS WITH HEPATIC DISEASE? –  
DISCUSSION BASED ON CASE REPORT**

**ИСПОЛЬЗОВАТЬ ЛИ СТАТИНЫ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЯМИ  
ПЕЧЕНИ? - ОБСУЖДЕНИЕ НА ОСНОВАНИИ ОПИСАНИЯ СЛУЧАЯ**

**ЧИ ВИКОРИСТОВУВАТИ СТАТИНИ У ПАЦІЄНТІВ З ХВОРОБАМИ  
ПЕЧІНКИ? - ОБГОВОРЕННЯ НА ПІДСТАВІ ОПИСУ ВИПАДКУ**

Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
p.o. Kierownika Kliniki: prof. dr hab. med. J. M o s i e w i c z

W pracy na podstawie opisu pacjenta z niealkoholową chorobą wątroby,  
omówiono wskazania i przeciwwskazania do stosowania statyn u chorych  
z uszkodzeniem wątroby.

**SŁOWA KLUCZOWE: statyny, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby.**

**KEY WORDS: statins, non-alcoholic fatty liver disease.**

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: статины, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).**

**КЛЮЧОВІ СЛОВА: статини, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ).**

Statyny (inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A, HMG-CoA) są lekami o udowodnionym znaczeniu w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób rozwijających się na podłożu miażdżycy tętnic, a zwłaszcza - choroby niedokrwiennej serca. Są to jedne z najczęściej stosowanych leków na całym świecie, poza skutecznością ich działania podkreślana jest wygoda ich stosowania – zazwyczaj raz dziennie w formie doustnej, a także wysoki poziom bezpieczeństwa takiej terapii. W badaniach klinicznych zwiększenie aktywności aminotransferaz jest notowane u 20-30 na 1000 leczonych statynami [4]. W pracy przedstawiono przypadek pacjenta z niealkoholową chorobą wątroby u którego w leczeniu stosowano statynę.

## OPIS PRZYPADKU

Pacjent 53-letni został przyjęty do naszej Kliniki z powodu wysokich wartości glikemii i podwyższonych ciśnienia tętniczego. Od 10 lat chory był leczony

z powodu cukrzycy typu 2, choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego. W leczeniu przyjmował: ramipril - 10mg/dobę, omeprazol - 20mg/dobę, simwastatynę - 40mg/dobę, glimepiryd - 4mg/dobę, metforminę - 850mg/dobę, bisoprolol - 10mg/dobę, kwas acetylosalicylowy - 75mg/dobę i hydrochlorotiazyd 25 - mg/dobę.

W dniu przyjęcia ciśnienie tętnicze wynosiło 160/100 mmHg. Temperatura ciała była prawidłowa i wynosiła 36,6 stopni Celsjusza. Chory był otyły. BMI wynosiło 39 kg/m<sup>2</sup>. Akcja serca była miarowa o częstości 80/min. Nad polami płucnymi słyszalny był szmer pęcherzykowy. Powłoki jamy brzusznej były miękkie, bez patologicznych oporów, nie stwierdzano objawów otrzewnowych. Wątroba była powiększona i wystawała 1 cm poniżej prawego łuku żebrowego w linii środkowo-obojczykowej. W badaniach laboratoryjnych obraz morfologii krwi żyłnej był prawidłowy. Wskaźniki wydolności nerek i gospodarki wodno-elektrolitowej zawierały się w granicach wartości referencyjnych.

Natomiast wskaźniki funkcji wątroby wskazywały na jej uszkodzenie. Aktywność enzymatyczna aminotransferazy alaninowej (ALAT) wynosiła 102 U/l (norma 10-40 U/l), natomiast aminotransferazy asparaginowej (ASPAT) 46 IU/l i gamma - glutamylotranspeptydazy 70 IU/l (norma poniżej 71 U/l). Stężenie bilirubiny całkowitej było podwyższone i wynosiło 1,52 mg/dl (norma poniżej 1mg/dl), natomiast bilirubiny bezpośredniej 0,37 mg/dl (norma poniżej 0,2 mg/dl). Poziom fosfatazy alkalicznej (ALP) i dehydrogenazy mleczanowej (LDH) był prawidłowy. W lipidogramie można było obserwować podwyższony poziom cholesterolu całkowitego 222 mg/dl i triglicerydów 272 mg/dl (norma poniżej 200 mg/dl), przy prawidłowym poziomie HDL i LDL. Poziom INR i czas protrombinowy były prawidłowe, natomiast czas kaolinowo-kefalinowy był przedłużony do 50 sek (norma 29-40 sek).

Aktywność kinazy kreatynowej (CK) była prawidłowa i wynosiła 172 IU/l (norma 25-195). Miana przeciwciał anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV i przeciwko *Toxoplasma gondii* w klasie IgM były ujemne. Przeciwciała anti CMV w klasie IgG były wysokie 204 U/ml, przy prawidłowym stężeniu przeciwciał anti CMV w klasie IgM. Stężenie hemoglobiny glikolizowanej było wysokie i wynosiło 8,2%, co świadczyło o niezadowolającej kontroli cukrzycy. W leczeniu zastosowano dodatkowo insulinę o przedłużonym okresie działania - glarginę 18 jednostek/dobę.

Badanie endoskopowe nie wykazało obecności zmian patologicznych w górnym odcinku przewodu pokarmowego. choremu wykonano dodatkowo badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, które potwierdziło podejrzenie powiększenia wątroby. Obserwowano wzmożoną echogeniczność tego narządu, nie stwierdzono zmian ogniskowych. Wielkość śledziony była prawidłowa.

Zapis elektrokardiograficzny był prawidłowy. Badanie radiologiczne klatki piersiowej nie wykazało obecności zmian patologicznych.

W leczeniu stosowano simwastatynę pomimo cech uszkodzenia wątroby. Uszkodzenie wątroby wynikało z obecności niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby lub zakażenia CMV.

## OMÓWIENIE

Odsetek groźnych dla życia powikłań leczenia hipolipemizującego przy użyciu statyn jest bardzo niewielki, jednak nie można całkowicie pominąć ryzyka zwłaszcza dotyczącego ich toksycznego wpływu na wątrobę i mięśnie szkieletowe. Dyskusja na temat objawów ubocznych rozgorzała na dobre po wycofaniu z użycia w 2002 roku ceriwastatyny, której objawy niepożądane przeważały nad spodziewanymi korzyściami. W literaturze przedmiotu dominują opisy przypadków postatynowej miopatii z jej najgroźniejszą formą przebiegu pod postacią rhabdomiolizy.

U naszego pacjenta obserwowaliśmy podwyższoną aktywność transaminaz, która mogła wynikać bądź z przebytego zakażenia wirusem cytomegalii, bądź mieć związek z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (NAFLD). Choroba ta często występuje u otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2 lub zespołem metabolicznym oraz podwyższonym stężeniem lipoprotein w surowicy krwi [1].

Doniesienia dotyczące hepatotoksyczności statyn są wciąż rozbieżne. W licznych badaniach klinicznych obserwowano ponad trzykrotny wzrost aktywności transaminaz tylko u około 1% chorych przyjmujących te leki [6]. Metaanaliza badań dotyczących toksyczności statyn [4] wykazała nieprawidłowości w aktywności transaminaz u 1,14% pacjentów stosujących leki tej grupy (placebo – 1,05%). W przypadku fluwastatyny odsetek ten był większy i wynosił 1,13% wobec placebo 0,29%.

Ze względu na powszechność stosowania leków tej grupy, trudno pominąć tu możliwość występowania predyspozycji do nieprawidłowości w laboratoryjnych badaniach funkcji wątroby spowodowanej przez inne leki i choroby. Stwierdzono bowiem, że poza statynami na istotny wzrost aktywności transaminaz mogą mieć wpływ nie tylko leki takie jak: azytromycyna, inhibitory proteazy, leki przeciwwirusowe oraz troglitazon, a także stany chorobowe, wśród których należy wymienić zakażenie wirusem HIV, stłuszczenie wątroby, ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie trzustki wynikające z kamicy żółciowej oraz zawał mięśnia serca. Umiarkowany wzrost aktywności transaminaz może mieć związek z nadużywaniem alkoholu, zakażeniem wirusem WZW typu C oraz prawdopodobnie autoimmunologicznym zapaleniem wątroby [6]. Z drugiej strony obserwowano wpływ stosowania atorwastatyny na obniżenie aktywności transaminaz u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby [5].

W praktyce klinicznej często obserwuje się pacjentów z zespołem metabolicznym u których ryzyko choroby wieńcowej jest wyjściowo wysokie. Tacy pacjenci, w większości przypadków, powinni otrzymywać statyny jako leki obniżające prawdopodobieństwo wystąpienia ostrych epizodów wieńcowych. Dodatkowo jednak u wielu z nich, tak jak w przypadku naszego chorego, stwierdza się ultrasonograficzne cechy stłuszczenia wątroby oraz laboratoryjne wskaźniki nieprawidłowości funkcji tego narządu, mogące wynikać z wielu przyczyn. W takich sytuacjach wątpliwości budzi stosowanie leków o możliwym potencjale hepatotoksycznym. Przed klinicystą stoi trudny wybór pomiędzy

możliwością minimalizacji ryzyka lub ograniczenia postępu choroby wieńcowej przy użyciu statyn oraz prawdopodobieństwem nasilenia cech uszkodzenia wątroby związanych z działaniem tych leków.

Niealkoholowa choroba wątroby jest najczęstszą chorobą wątroby i występuje u jednej trzeciej Amerykanów. Choroby serca i naczyń są głównymi przyczynami zgonów u chorych z niealkoholową chorobą tłuszczeniową wątroby. W kilku badaniach, w których stosowano atorwastatynę, rosuwastatynę i prawastatynę przez okres 6 do 21 miesięcy, wykazano normalizację aktywności aminotransferaz nawet u 78% pacjentów co wskazuje, że wyniki testów wątrobowych mogą się poprawić wraz z korekcją dyslipidemii [2].

Stłuszczenie wątroby może być akceleratorem zespołu metabolicznego w szczególności cukrzycy typu 2 i niedokrwiennej choroby serca. W rzeczywistości istnieje znacznie większe prawdopodobieństwo, że chory z NASH umrze przedwcześnie z powodu powikłań sercowo-naczyniowych miażdżycy niż w skutek marskości wątroby lub raka wątrobowokomórkowego. Metaboliczne i kardiologiczne korzyści ze stosowania statyn przewyższają ryzyko ich hepatotoksyczności. Z drugiej strony nie należy ignorować sporadycznego występowania poważnych uszkodzeń wątroby w wyniku stosowania statyn. Zgodnie ze stanowiskiem Liver Expert Panel zarówno zdekompensowana marskość wątroby, jak i ostra niewydolność wątroby są przeciwwskazaniami do stosowania statyn [3].

Generalnie w czasie stosowania statyn wskazana jest systematyczna kontrola wskaźników funkcji wątroby i ewentualna rezygnacja ze stosowania statyn, w przypadku istotnego podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych.

A. Prystupa, A. Grzywa-Celińska, J. Mosiewicz

#### SHOULD STATINS BE APPLIED IN PATIENTS WITH HEPATIC DISEASE? – DISCUSSION BASED ON CASE REPORT

##### Summary

A patient was admitted to the Clinic due to symptoms of type 2 diabetes and arterial hypertension. Based on the results of laboratory tests and imaging examinations, non-alcoholic fatty liver disease was diagnosed. Despite the features of liver damage the patient was treated with statin. Based on the case presented, indications and contraindications were discussed for the application of statins in patients with liver impairment.

A. Приступа, А. Гжива-Целиньска, Е. Мосевич

#### ИСПОЛЬЗОВАТЬ ЛИ СТАТИНЫ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЯМИ ПЕЧЕНИ? - ОБСУЖДЕНИЕ НА ОСНОВАНИИ ОПИСАНИЯ СЛУЧАЯ

##### Аннотация

Пациент был принят в Клинику по причине симптомов сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии. На основании выполненных лабораторных исследований и визуализации, у пациента выявлено наличие неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Несмотря на признаки повреждения печени, пациента лечили статином. На основе представленного случая в статье обсуждаются показания и противопоказания для использования статинов у пациентов с повреждением печени.

A. Приступа, А. Гжива-Целінська, Е. Мосевич

ЧИ ВИКОРИСТОВУВАТИ СТАТИНИ У ПАЦІЄНТІВ З ХВОРОБАМИ ПЕЧІНКИ? -  
ОБГОВОРЕННЯ НА ПІДСТАВІ ОПИСУ ВИПАДКУ

Анотація

Пацієнт був прийнятий в Клініку з приводу симптомів цукрового діабету 2 типу та артеріальної гіпертензії. На підставі виконаних лабораторних досліджень та візуалізації, у пацієнта виявлено наявність неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Незважаючи на ознаки ушкодження печінки, пацієнта лікували статинами. На основі представленого випадку в статті обговорюються показання та протипоказання для використання статинів у пацієнтів з пошкодженням печінки.

PIŚMIENNICTWO

1. Abel T., Feher J., Dinja E., Eldin MG, Kovacs A.: Safety and efficacy of combined ezetimibe/simvastatin treatment and simvastatin monotherapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Med Sci Monit* 2009, 15, MS 6-11.
2. Ahmed MH. Rosuvastatin: a safe and effective treatment for dyslipidaemia associated with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Scand J Gastroenterol* 2006, 41, 631.
3. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N.: An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006, 97, 77C-81C.
4. De Denus S., Spinler S.A., Miller K, Peterson AM.: Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004, 24, 584-591.
5. Gomez-Dominguez E., Gisbert JP, Moreno-Monteagudo JA, Garcia-Buey L., Moreno-Otero R.: A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipemid, non-alcoholic fatty liver patients, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 23, 2006, 1643 – 1647.
6. Smith CC., Bernstein LI., Davis RB., Rind DM., Shmerling RH.: Screening for Statin-Related Toxicity. The Yield of Transaminase and Creatine Kinase Measurements in Primary Care Setting, *Arch Intern Med* 2003, 163, 688-692.

Data otrzymania: 22. 03. 2010 r.

Adres Autorów: dr n med. Andrzej Prystupa, ul. Staszica 16, 20-081, Lublin, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.