

میوپاتی با استاتین‌ها

ترجمه: دکتر احمد محمدی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

میالژی، میوزیت (myositis)، رابدومیولیز (rhabdomyolysis) و افزایش بدون علامت غلظت کراتین کیناز پلاسمایی است. در جدول (۱) تعریف هر یک از این اجزا آورده شده است. البته تعریف این عوارض همیشه به یک صورت نبوده و در کارآزمایی‌های بالینی تعاریف گوناگونی ارائه شده است.

واژه میوپاتی (myopathy) اغلب دربرگیرنده کل طیف عوارض ماهیچه‌ای است یعنی عنوان میوپاتی را می‌توان به هر یک از تعاریف جدول (۱) نسبت داد.

استاتین‌ها در سال ۱۹۸۷ برای درمان هیپرکلسترولمی وارد بازار شدند. مطالعات نشان می‌دهد که ۳-۱/۵ درصد از کسانی که از استاتین‌ها استفاده می‌کنند، دچار میالژی (myalgia) می‌شوند. گمان می‌رود که سالانه حدود ۱/۵ میلیون نفر به یکی از عوارض عضلانی مربوط به استاتین‌ها دچار می‌شوند.

■ طیف علایم بالینی میوپاتی ناشی از استاتین‌ها

طیف علایم بالینی ناشی از استاتین‌ها شامل

جدول ۱ - اصطلاحات مربوط به طیف میوپاتی

تعریف	ترمینولوژی
درد یا ضعف ماهیچه‌ها بدون افزایش غلظت کراتین کیناز	میالژی
وجود علائم ماهیچه‌ای به همراه افزایش کمتر از ۱۰ برابر حد بالای غلظت طبیعی کراتین کیناز	میوزیت
علائم ماهیچه‌ای به همراه افزایش غلظت کراتین کیناز به بیش از ۱۵ برابر حد بالای طبیعی	رابدومیولیز
افزایش غلظت کراتین کیناز بدون علائم ماهیچه‌ای	افزایش بدون علامت غلظت کراتین کیناز

■ مکانیسم‌های پیشنهادی برای میوپاتی ناشی از استاتین‌ها

مکانیسم قطعی میوپاتی استاتینی شناخته نشده است. طبق یک نظریه اختلال در سنتز کلاسترول منجر به تغییر غلظت کلاسترول در غشای میوسیت‌ها و در نتیجه، تغییر خواص غشای آن‌ها می‌شود. با این حال، در بیماری‌هایی که نقص‌های ژنتیکی در مسیر ساخت کلاسترول منجر به کاهش غلظت کلاسترول می‌شود، میوپاتی دیده نشده است.

مکانیسم پیشنهادی دیگر نقص در ساخت برخی ترکیبات است که در مسیر سنتز کلاسترول ساخته می‌شوند. کوانزیم O_{10} جز این مواد است که کمبود آن باعث اختلال عملکرد آنزیمی در میتوکندری‌ها می‌گردد. غلظت سرمی کوانزیم O_{10} در کسانی که استاتین‌ها را مصرف می‌کنند کاهش می‌یابد ولی غلظت ماهیچه‌ای آن همیشه

■ مشخصات بالینی میوپاتی ناشی از استاتین‌ها

علائم میوپاتی ناشی از استاتین‌ها شامل ضعف عمومی، درد عضلانی، حساس شدن ماهیچه‌ها، ضعف ماهیچه‌ها، کرامپ‌های عضلانی شبانه و درد تاندون‌ها است. این علائم معمولاً در نواحی نزدیک (proximal) ماهیچه‌ها بروز می‌کنند مختص یک اندام خاص هم نیستند و معمولاً پس از ورزش تشدید می‌شوند. در یک مطالعه پیش‌نگر (retrospective) بر روی ۴۵ بیمار مشخص شد که متوسط زمان شروع علائم ماهیچه‌ای پس از مصرف استاتین‌ها ۶/۳ ماه و متوسط زمان توقف میالژی پس از قطع درمان ۲/۳ ماه بود. اگر علائم ماهیچه‌ای در شخصی که به مدت چند سال استاتین‌ها را مصرف می‌کند، بروز کرد باید به دنبال علتی غیر از استاتین‌ها بود.

جدول ۲ - عواملی که منجر به افزایش خطر میوپاتی با استاتین‌ها می‌شود.

سن بالا (بیش از ۸۰ سال)
جنس مؤنث
پایین بودن شاخص توده بدنی (BMI)
بیماری‌های چند عضوی (مثل دیابت)
بیماری‌های درگیرکننده عملکرد کلیه یا کبد
هیپوتیروئیدی درمان نشده
تداخل‌های دارویی به ویژه با داروهای مهارکننده سیستم CYP450 مثل فیبرات‌ها، نیکوتینیک اسید، مسددهای کانال کلسیم، سیکلوسپورین، آمیودارون، تiazولیدین دیون‌ها، آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی، ضدقارچ‌های آزولی، مهارکننده‌های پروتئاز، وارفارین
ورزش شدید
عفونت همزمان
جراحی بزرگ یا تروما
نوع تغذیه (مثلاً مصرف گریپ‌فروت زیاد)
عوامل ژنتیک (مثلاً پلی‌مورفیسم آنزیم‌های CYP450 یا ناقل‌های دارویی، نقایص ارثی در متابولیسم ماهیچه‌ها، نقایصی که متابولیسم اکسیداتیو اسیدهای چرب را تحت تأثیر قرار می‌دهند)

برخی نقایص ژنتیکی هم احتمال میوپاتی را زیاد می‌کنند مثلاً یک مطالعه نشان داده که شیوع میوپاتی با استاتین‌ها در کسانی که نقص متابولیک ماهیچه‌ای دارند (نقص در یکی از آنزیم‌های میوفسفریلاز، کراتینین پالمیتویل ترانسفراز II میوآدنیلات دامیناز) بیش از افراد عادی است.

کاهش پیدا نمی‌کند.

پیشنهاد دیگر کاهش غلظت ایزوپرنوئیدها است. ایزوپرنوئیدها لیپیدهایی هستند که در مسیر ساخت کلسترول ساخته می‌شوند و در پایین دست آنزیم «هیدروکسی متیل گلوکاریل کوانزیم A ردوکتاز» (HMG-CoA reductase) قرار دارند. عملکرد این ترکیبات ممانعت از آپوپتوز (apoptosis) در فیبرهای ماهیچه‌ای است.

■ عوامل خطر ایجاد میوپاتی با استاتین‌ها

شواهد حاصل از مطالعات تصادفی شده و کنترل‌دار (randomized controlled trials) نشان داده که میوپاتی بیش از هر چیز با دوز استاتین رابطه دارد و برخلاف تصور هیچ رابطه‌ای بین کاهش کلسترول LDL و میوپاتی وجود ندارد. بر مبنای شواهد موجود متخصصان چند عامل خطر را پیشنهاد کرده‌اند که در جدول (۲) آورده شده‌اند. هیچ‌گونه اطلاعاتی در مورد سهم هر یک از این عوامل در میوپاتی در دست نیست.

عوامل خطری چون سن بالا، جنس مؤنث نمایه توده بدنی کم، نقص عملکرد کبد و کلیه مصرف الکل زیاد، بیماری‌ها یا داروهای هم زمان عفونت‌ها، جراحی یا تروما و نوع تغذیه عواملی هستند که در مطالعات بالینی و گزارش‌های مربوط به عوارض جانبی دارو مورد نظر می‌باشند.

شواهد حاکی از آن است که بین افزایش غلظت سرمی استاتین‌ها و شکایت‌های ماهیچه‌ای رابطه وجود دارد ولی هیچ رابطه مستقیمی بین غلظت ماهیچه‌ای استاتین و میوپاتی دیده نشده است.

همین‌جا ختم نمی‌شود و هنوز توافقی در مورد میزان قابل قبول افزایش سطح پایه این آنزیم پس از شروع درمان وجود ندارد.

افزایش خفیف کراتین کیناز سرمی در برخی افراد جمعیت پدیده معمولی است. گاهی سطح پایه این آنزیم در بین زیرگروه‌های مختلف یک جمعیت متفاوت است. مثلاً سطح این آنزیم در سیاه‌پوستان بیش از افراد سفیدپوست است. یک حالت غیرمعمول به نام هیپرکراتین کینازمیا وجود دارد که در آن غلظت کراتین کیناز بدون وجود هیچ‌گونه علامت بالینی یا هیستولوژیک بیماری عصب - ماهیچه بالا است. این حالت در مردان بیش از زنان است. فعالیت شدید به ویژه در کسانی که به آن عادت ندارند و بیماری‌های هم‌زمان مثل هیپوتیرویدیسم هم باعث افزایش غلظت کراتین کیناز می‌شود.

■ آیا لازم است پس از شروع درمان سطح کراتین کیناز را تحت نظر گرفت؟

طبق نظر بسیاری از انجمن‌های علمی مرتبط آمریکا تحت نظر گرفتن غلظت کراتین کیناز در کسانی که علامتی ندارند، توصیه نمی‌شود اما در کسانی که دچار ضعف عضلانی یا درد عضلانی می‌شوند، برای بررسی شدت آسیب ماهیچه‌ای و تصمیم‌گیری درباره ادامه درمان باید سطح سرمی کراتین کیناز مشخص شود. با این حال در کسانی که علائم ماهیچه‌ای دارند حتی اگر سطح کراتین کیناز سرمی طبیعی باشد، نمی‌توان گفت که آسیب پیش‌رونده ماهیچه‌ای به واسطه استاتین وجود ندارد.

هیچ‌گونه شواهدی مبنی بر اثر بیماری‌های ماهیچه‌ای غیرمتابولیک بر افزایش شیوع میوپاتی وجود ندارد.

■ آیا خطر ایجاد میوپاتی برای همه استاتین‌ها یکسان است؟

مطالعات *in vitro* و *in vivo* نشان می‌دهد که استاتین‌های چربی دوست (مثل سیمواستاتین، آتورواستاتین و لوواستاتین) در ایجاد میوپاتی مستعدتر از استاتین‌های آب دوست (مثل پروواستاتین، روسواستاتین، فلوواستاتین) هستند. ترکیبات چربی دوست بهتر می‌توانند به داخل بافت ماهیچه نفوذ کنند و به همین دلیل خطر سمیت ماهیچه‌ای با آن‌ها زیادتر است بنابراین بهتر است در کسانی که بیماری‌های زمینه‌ای ماهیچه‌ای دارند از استاتین‌های آبدوست استفاده شود.

■ آیا قبل از شروع درمان با استاتین‌ها باید سطح کراتین کیناز را اندازه‌گیری کرد؟

چندین انجمن تخصصی از آمریکا از جمله هیات مشاوره انجمن قلب آمریکا و انستیتوی ملی قلب، ریه و خون آمریکا توصیه می‌کنند که قبل از شروع درمان با استاتین‌ها سطح پایه کراتین کیناز اندازه‌گیری شود ولی هیات متخصصان ماهیچه که زیرمجموعه انجمن ملی چربی آمریکا است، این کار را ضروری نمی‌دانند. به نظر می‌رسد گزینه منطقی آن است که اندازه‌گیری سطح کراتین کیناز در گروه‌های پرخطر انجام شود ولی اختلاف به

جدول ۳ - تشخیص‌های افتراقی علایم ماهیچه‌ای

بورسیت ^(۱)
درد میوفاسیال ^(۲)
کشیدگی عضلانی ^(۳)
استئوآرتریت ^(۴)
رادیکولوپاتی ^(۵)
تاندونیت ^(۶)

مداوم علایم و کراتین کیناز و در صورتی که علایم پیش‌رونده نباشند، می‌توان دارو را ادامه داد. در بیمارانی که علایم قابل تحمل هستند ولی غلظت کراتین کیناز آن‌ها بیش از ۱۰ برابر حد بالای طبیعی است با کسانی که رابدومیولیز دارند، باید درمان را متوقف کرد. در این موارد می‌توان داروی کاهنده کلسترولی از یک دسته دیگر انتخاب کرد و یا اگر فواید ارزیابی درمان بیش از خطرات آن باشد، می‌توان درمان را از سر گرفت.

■ آیا الکترومیوگرافی در بررسی میوپاتی با استاتین‌ها جایگاهی دارد؟

هیچ مطالعه آینده‌نگری فایده الکترومیوگرافی در میوپاتی ناشی از استاتین‌ها را بررسی نکرده و یا به بررسی جزئیات یافته‌های الکترومیوگرافی در تظاهرات گوناگون آن پرداخته است. با این وجود، گاهی می‌توان در موارد غیرمعمول میوپاتی در کنار بیوپسی از الکترومیوگرافی هم استفاده کرد.

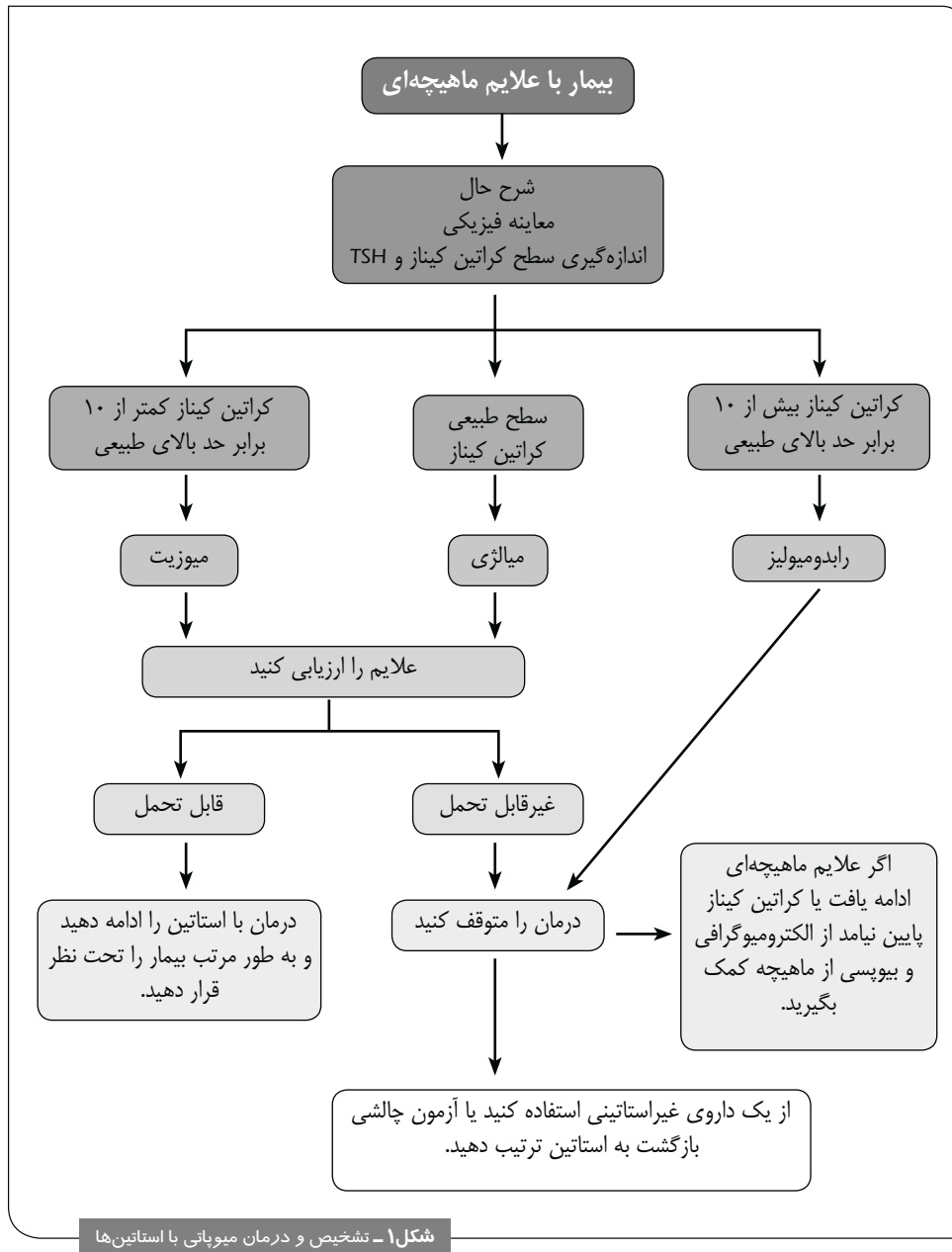
■ اقدامات درمانی در میوپاتی با استاتین‌ها

در شکل (۱) چگونگی تشخیص و درمان میوپاتی آورده شده است. اگر بیماری که استاتین مصرف می‌کند با علایم درد و ضعف ماهیچه‌ای مراجعه کند باید ابتدا شرح حال مفصلی از او گرفته شود تا بتوان عوامل مساعدکننده را ارزیابی کرد. ضمناً انجام معاینات جهت رد سایر علل (جدول ۳) هم ضروری است.

آزمایش‌های اولیه شامل اندازه‌گیری سطح سرمی کراتین کیناز (جهت بررسی آسیب ماهیچه‌ای) و هورمون محرک تیروئید (TSH) است، زیرا هیپوتیروئیدی یکی از علل شایع هیپرکلسترولمی و افزایش غلظت کراتین کیناز است و فرد را مستعد میوپاتی با استاتین‌ها می‌کند. اگر رنگ ادرار شخص متمایل به قهوه‌ای است یا مقدار کراتین کیناز خیلی بالا باشد، برای بررسی رابدومیولیز باید عملکرد کلیه‌ها و میوگلوبینوری را هم به آزمایش گذاشت.

اگر شرح حال، معاینه و غلظت کراتین کیناز حاکی از وجود میوپاتی با استاتین‌ها باشد نخستین اقدام قطع مصرف استاتین و تحت نظر داشتن کراتین کیناز است. پس از رفع علایم می‌توان یک آزمایش چالشی بازگشت به استاتین ترتیب داد. بسیاری از بیمارانی که میالژی یا میوزیت دارند، می‌توانند بدون بازگشت علایم میوپاتی داروی قبلی را ترجیحاً با دوز کمتر ادامه دهند.

اگر علایم ماهیچه‌ای قابل تحمل باشد و غلظت کراتین کیناز هم طبیعی یا کمتر از ۱۰ برابر حد بالای طبیعی است به شرط کنترل



شکل ۱ - تشخیص و درمان میوباتی با استاتین‌ها

■ چه زمانی بیوپسی ماهیچه‌ای ضروری است؟

به طور معمول، برای بررسی میوپاتی ناشی از استاتین‌ها از بیوپسی استفاده نمی‌شود ولی در موارد غیرمعمول بنا به نظر متخصص می‌توان بیوپسی را انجام داد. مثلاً در صورت ارایه مشکلات ماهیچه‌ای و بالا ماندن غلظت کراتین کیناز حتی پس از قطع استاتین‌ها می‌توان برای بررسی سایر علل میوپاتی از بیوپسی کمک گرفت. آسیب‌شناسی عضله در میوپاتی با استاتین‌ها اختصاصی نیست. یافته‌هایی چون نکروز، دژنره و رژنره شدن فیبرهای عضلانی و ارتشاح فاگوسیت‌ها دیده می‌شود. این یافته‌ها به همراه برخی دیگر از یافته‌های غیراختصاصی حتی در فردی که هیچ علامتی ندارد، ممکن است دیده شود.

■ آیا کوآنزیم Q₁₀ نقشی در درمان میوپاتی با استاتین‌ها دارد؟

مطالعه بر روی کسانی که تحت درمان با استاتین‌ها بوده‌اند، نشان داده که غلظت کوآنزیم Q₁₀ در میوفیبرهای این افراد ممکن است کاهش

یا افزایش داشته یا هیچ تغییری نکند. بنابراین، به نظر نمی‌رسد که Q₁₀ در جلوگیری یا درمان آن نقشی داشته باشد. یک کارآزمایی کوچک دوسوکور و تصادفی شده نشان می‌دهد که مصرف یک ماه کوآنزیم Q₁₀ در کسانی که با مصرف استاتین درد عضلانی پیدا کرده‌اند، می‌تواند این درد را کاهش دهد. با این حال، برای اثبات قطعی اثر این درمان مطالعات جامع‌تری لازم است.

زیرنویس

۱. Bursitis التهاب bursae (کیسه‌های کوچک حاوی ایچ سینوویال که در نقاطی که ماهیچه و تاندون‌ها بر روی استخوان حرکت می‌کنند قرار دارد).

2. Myofascial pain
3. Muscle strain
4. Osteoarthritis
5. Radiculopathy
6. Tendinitis

منبع

Sathasivarn S, Lecky B. Statin induced myopathy. BR Med J 2008; 337: 1159-1162.

