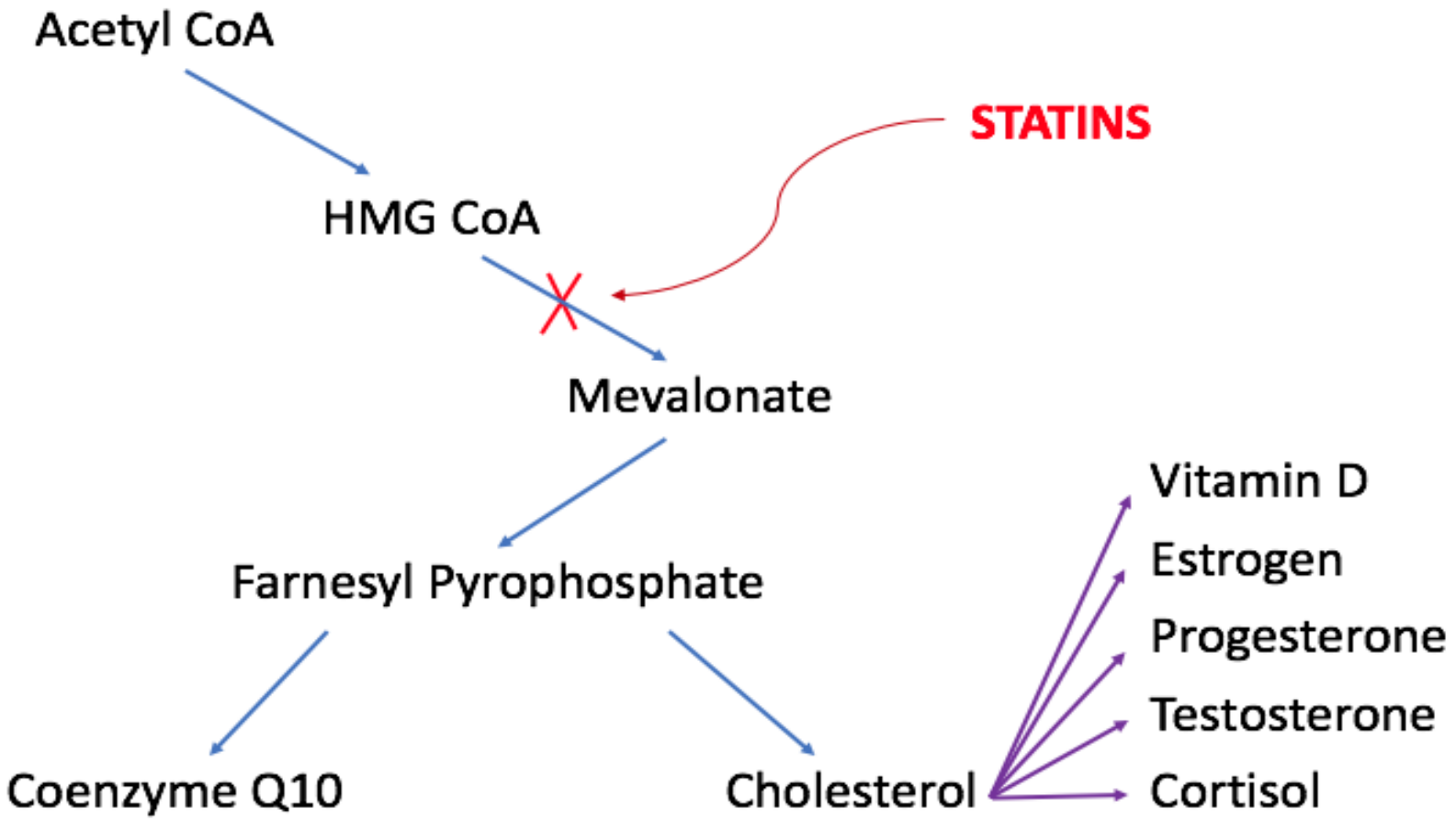
STATIN: LỢI HAY HẠI ĐỐI VỚI GAN?

PGS.TS.BS BÙI HỮU HOÀNG
BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC TPHCM

STATIN: Thuốc giảm Cholesterol máu

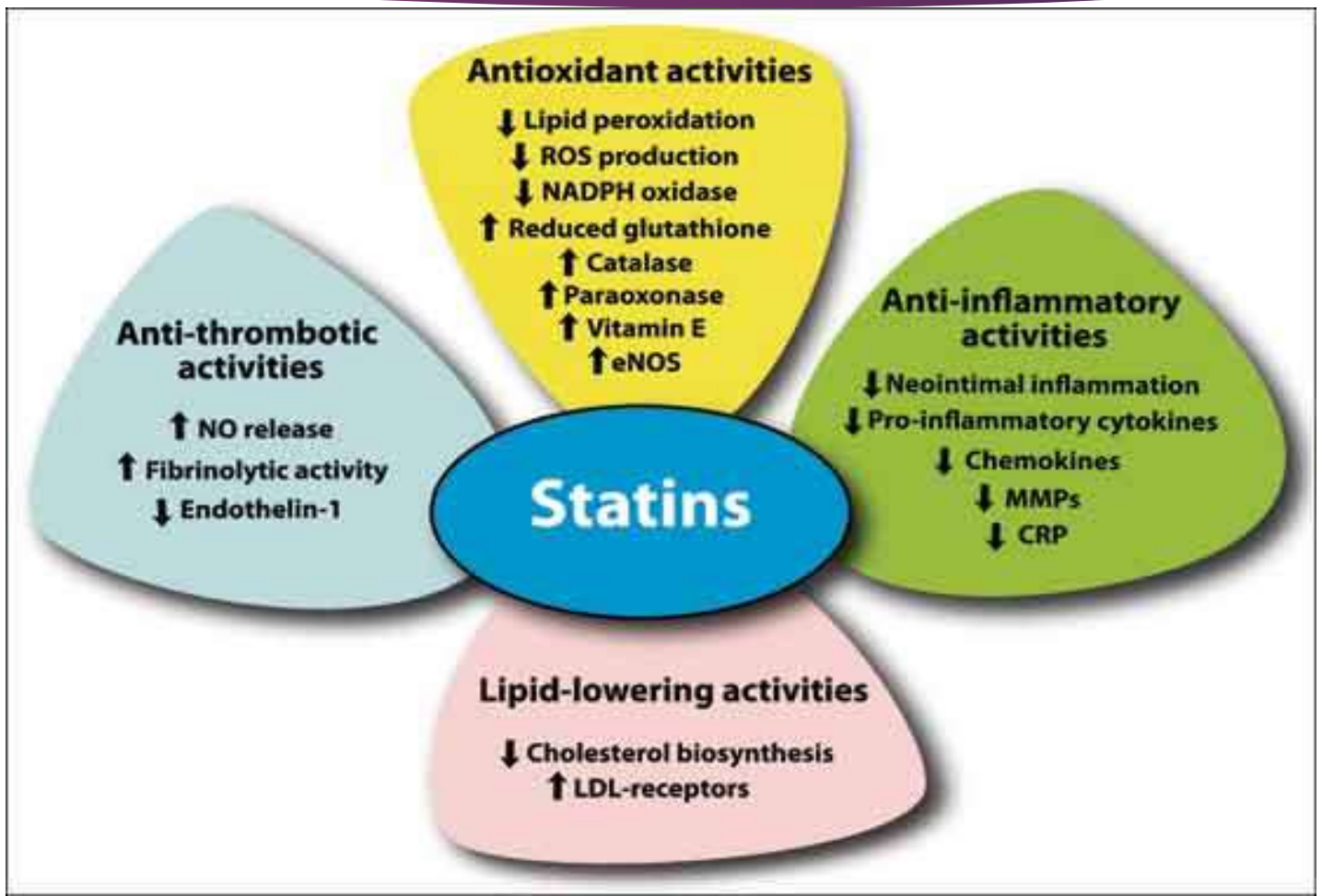
- Ức chế cạnh tranh HMG CoA reductase, ngăn thành lập mevalonat (tiền chất của Cholesterol)
- Giảm LDL-C (25-45%), tăng HDL-C (5-15%) và giảm Triglycerid (10-30%)
- Điều trị tăng Cholesterol, góp phần làm giảm biến cố tim mạch và tử vong do bệnh mạch vành
- Điều trị dự phòng bệnh mạch vành và xơ vữa động mạch ở BN tăng Cholesterol máu

Statin Drug Mechanism of Action



Ở liều thông thường, HMG CoA reductase không bị ức chế hoàn toàn, vẫn có đủ acid mevalonic cho các quá trình chuyển hóa

STATIN: Nhiều cơ chế tác dụng có lợi …



Some common side effects experienced while taking statin medications are

Liver problems and elevated liver enzymes

Headaches

Stomach upset (pain, constipation, gas, diarrhea, and vomiting)

Rash

Problems with muscles (myopathy)

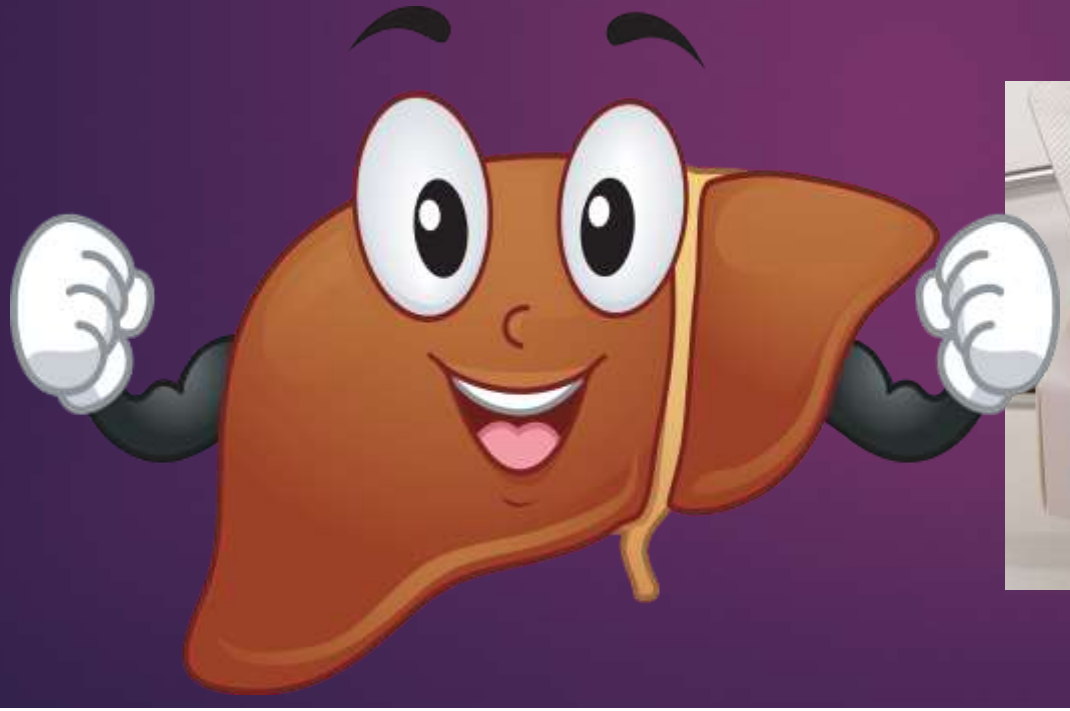
Problems with memory

Increased risk of developing Type 2 diabetes

Tác dụng ngoại ý có liên quan đến đặc tính dược lý lipophilic hay hydrophilic: lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, pravastatin

© TheDiabetesCouncil.com

STATIN: LỢI HAY HẠI ĐỐI VỚI GAN?



Độc tính gan do Statin

- Độc tính gan do statin* hiếm khi xảy ra (tần suất < 2%)
- Tăng men gan AST hoặc ALT thường không có triệu chứng; hiếm khi có vàng da hoặc tăng bilirubin máu
- Độc tính gan có liên quan đến liều lượng
- Tăng aminotrasferase thường xảy ra trong vòng 12 tuần đầu điều trị
- Men AST và ALT thường trở về bình thường khi ngưng thuốc

* ALT tăng > 3 lần giới hạn trên mức bình thường

Russo M et al. How to use statins in patients with chronic liver disease. *Cleveland Clinic J of Med* 2004;71:58-176.

Tần suất mới mắc về bất thường men aminotransferase do statin

Statin	Bệnh nhân (N)	Tần suất mới mắc AST hoặc ALT tăng ≥ 3 GHBT	Ngưng điều trị
Atorvastatin	1072	0 – 0.7%	N/A
Cerivastatin	1263	0 – 0.5%	N/A
Lovastatin	822	1.2%	0.6%
Pravastatin	5170	1.3%	0.1%
Rosuvastatin	5170	1.3%	0.1%
Simvastatin	10269	1.8%	0.5%

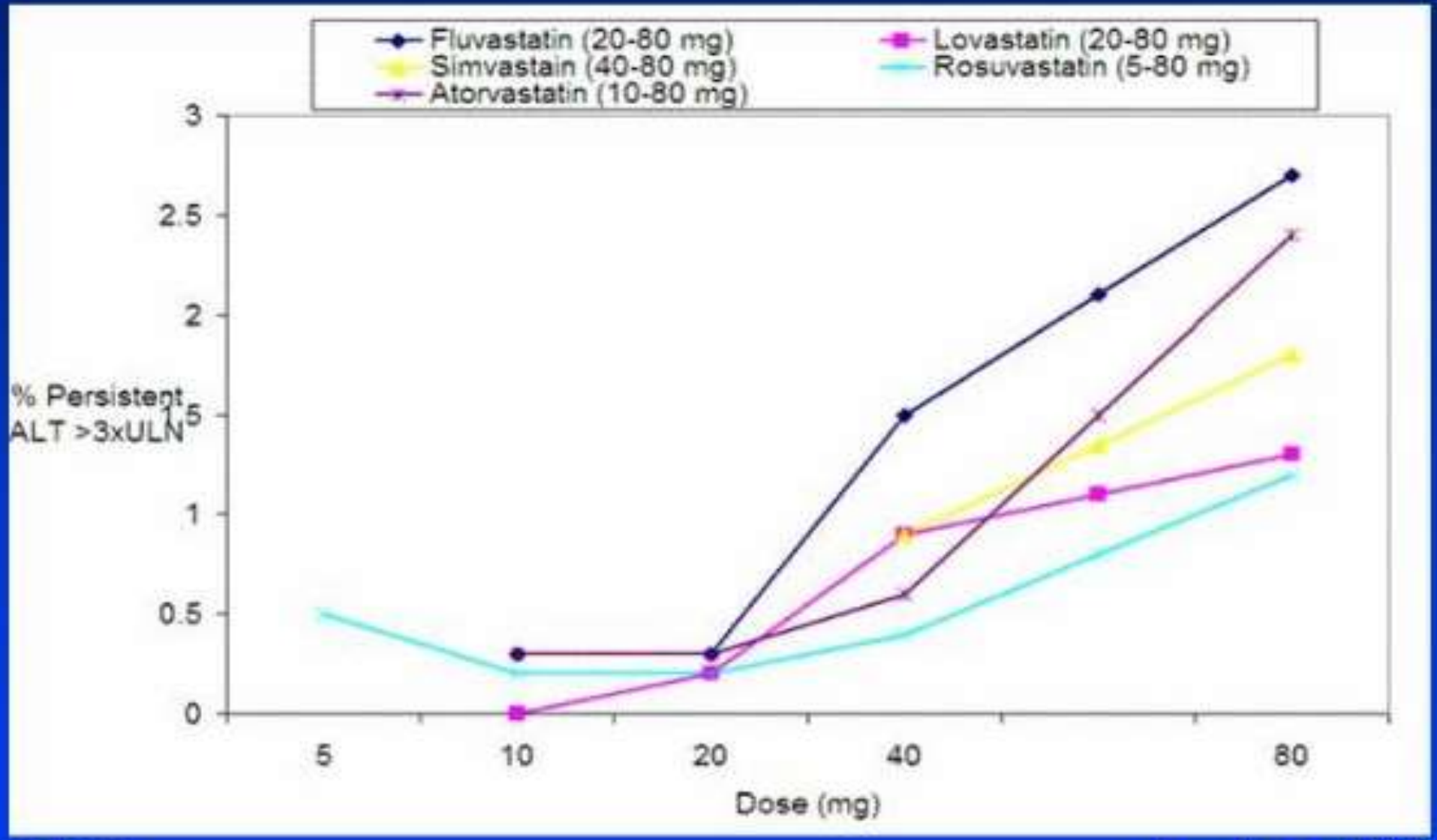
Russo M et al. How to use statins in patients with chronic liver disease. *Cleveland Clinic J of Med* 2004;71:58-176.

Độc tính gan do STATIN

Statin	Thiết kế	Cỡ mẫu	Statin	Giả dược
Lovastatin	Ngẫu nhiên, đối chứng, theo dõi 5 năm	6,500	18 (0.6%)	11 (0.3%)
Simvastatin	Bắc Âu	2,200	14 (0.7%)	12 (0.6%)
Pravastatin	Ngẫu nhiên, đối chứng	19,00	≤ 1.2%	≤ 1.2%
Fluvastatin	Đối chứng	2,106	1.13%	0.29%
Rosuvastatin	Phân tích dữ liệu trong 2.5 năm (Anh)	10,289	0%	

Ted Bader, Am J Gastroenterol 2010; 105: 978-980

The Frequency of Elevated Aminotransferases from Statins is Dose Related



© 2006 AASLD

Jacobson, 2006

Độc tính gan do Statin

- Tăng men ALT đơn thuần không hẵn là có tổn thương nhu mô gan
- Tăng nhẹ men ALT có thể trở về bình thường mặc dù vẫn tiếp tục sử dụng statin, ngoại trừ tồn tại thêm bệnh gan khác
- Tăng men ALT tạm thời có thể xảy ra khi sử dụng bất kỳ thuốc hạ mỡ máu nào, ngay cả cholestyramin, dẫn xuất fibrat và nicotinic acid
- Hầu như chưa ghi nhận trường hợp bệnh gan mạn hoặc hiếm khi suy gan cấp do statin gây ra

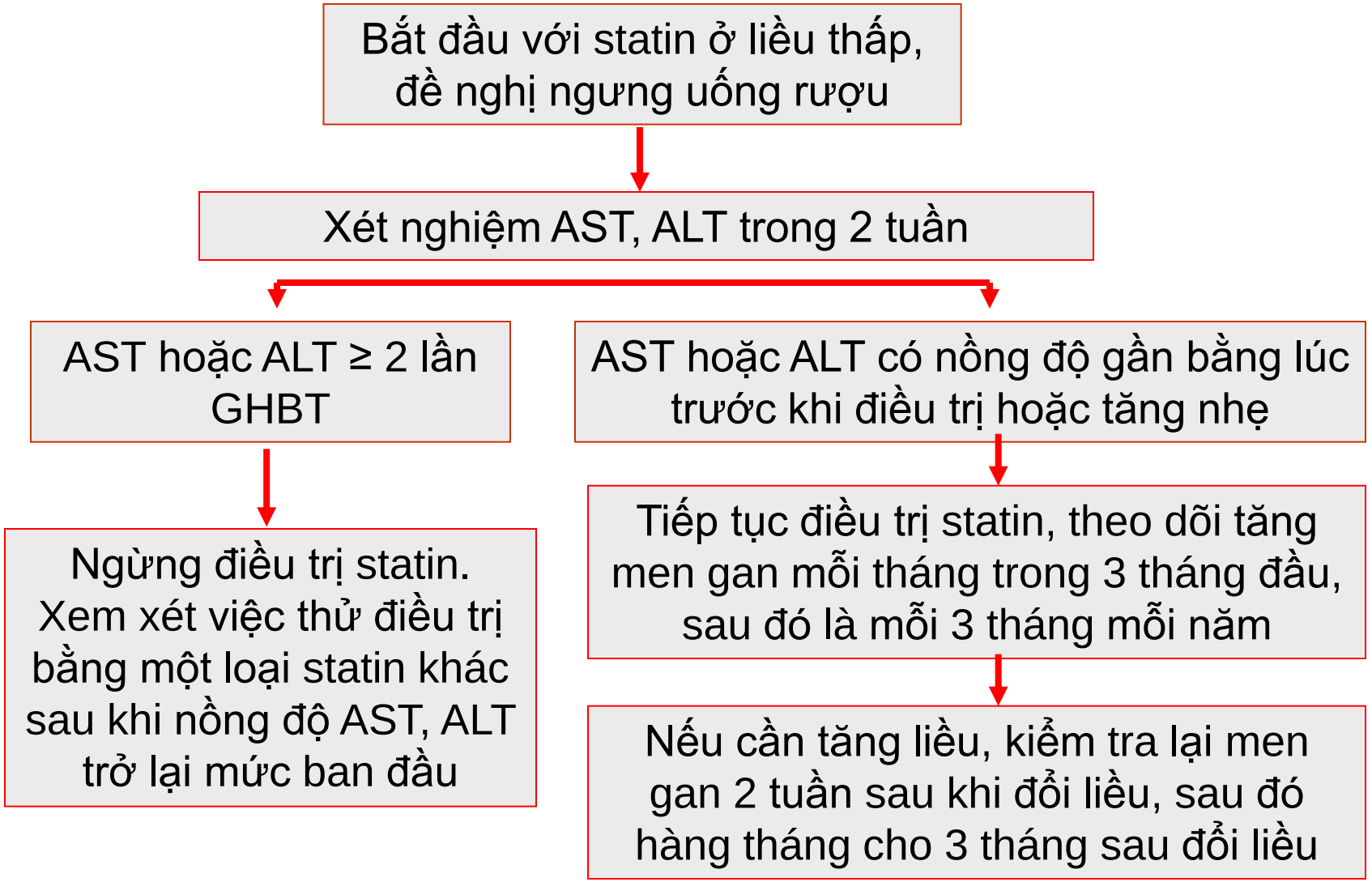
Ted Bader, Am J Gastroenterol 2010; 105: 978-980

Độc tính gan do STATIN

- Hầu như hiện nay, các BS chuyên khoa gan không xem statin là thuốc gây độc tính gan đáng kể vì tăng men ALT khi đang sử dụng statin không kèm tổn thương gan hoặc rối loạn chức năng*
- Theo Hyman Zimmerman, các đối tượng đã có bệnh gan thường nhạy cảm hơn người bình thường khi tiếp xúc với các thuốc gây độc tính trên gan
- Vậy, ở bệnh nhân đang có bệnh gan mạn tính, có thể sử dụng được statin? Việc sử dụng như thế nào?

Ted Bader, Am J Gastroenterol 2010; 105: 978-980
* Cohen DE et al, Am J Cardiol 2006; 97: 77C-81C

Lưu đồ khuyến cáo sử dụng statin ở bệnh nhân có bệnh gan mạn tính



Russo M et al. How to use statins in patients with chronic liver disease. *Cleveland Clinic J of Med* 2004;71:58-176.

STATIN có lợi ích gì cho gan?

- Ở bệnh nhân NASH, một số nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng cho thấy statin cải thiện men gan nhưng chưa đủ bằng chứng thay đổi trên mô học
- Ở bệnh nhân viêm gan C, statin có thể cải thiện tình trạng tăng men gan và tăng tỉ lệ SVR khi sử dụng PegIFN/ RBV. Fluvastatin ổn định men gan ở BN thất bại với điều trị PegIFN/ RBV
- Simvastatin hữu ích trong điều trị tăng áp tĩnh mạch cửa ở bệnh nhân xơ gan mất bù

Ted Bader, Am J Gastroenterol 2010; 105: 978-980

AASLD
Current Therapeutic Recommendations for NAFLD/NASH

Intervention or Agent	AASLD Recommendation
Lifestyle modification	Weight loss with hypocaloric diet ± increased physical activity • ≥ 3%-5% reduces hepatic steatosis • 5%-10% required to reduce necroinflammation
Insulin-sensitizing agents • Pioglitazone • Metformin	Pioglitazone can be used to treat steatohepatitis in NASH • Majority of test subjects nondiabetic; long-term safety/efficacy data in NASH not established Metformin not recommended: no significant effect on liver histology
Antioxidant • Vitamin E (800 IU/d)	Biopsy-proven NASH: • Nondiabetic patients: first-line therapy • Diabetic patients: not recommended Not recommended in NAFLD without biopsy; NASH cirrhosis; cryptogenic cirrhosis
UDCA	Not recommended for NAFLD or NASH
Bariatric surgery	Not contraindicated, type of surgery, safety/efficacy to be established for NAFLD/NASH
Statin use	Can be used to treat dyslipidemia; no evidence of drug-induced liver injury Not recommended for NASH specifically until histologic data available

Chalasani N, et al. *Hepatology*. 2012;55:2005-2023.[4]

Thuốc hạ lipid máu trong điều trị NASH

Study	Design (mts)	Meds	N	ALT	Hist
Laurin	Open label (12)	Clofibrate	16	-	-
Basaranoglu	RCT (1)	Gemfibrozil	46	+	NA
Horlander	Open label (12)	Atorvastatin	7	+	+
Kiyici	Open label (6)	Atorvastatin	27	+	NA
Hatzitolios	Open label (6)	Atorvastatin		+	NA
Gomez-Dominguez	Open label (12)	Atorvastatin	25	+	NA
Rallidis	Open label (7)	Pravastatin	5	+	+/-
Merat	RCT (6)	Probucol	30	+	NA

Statins are safe, improve ALT, not histology

Statins – Harm vs benefit

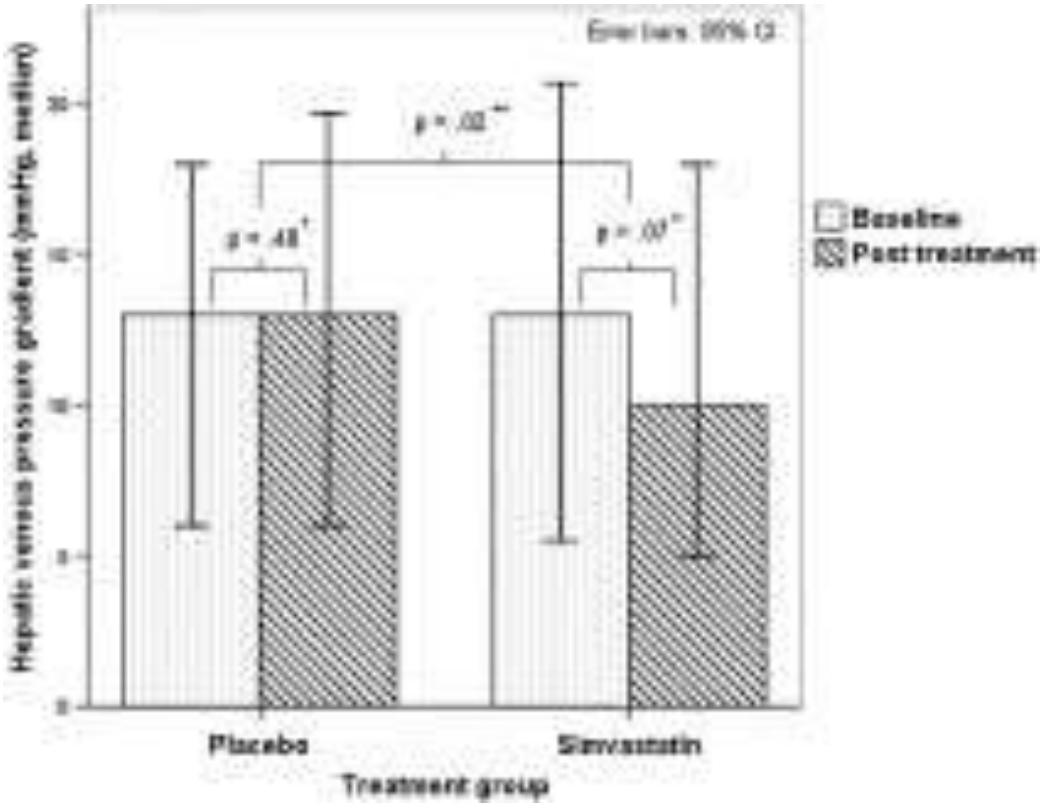
- Statins CAN BE and SHOULD BE used if indicated in most NASH/NAFLD patients despite mild elevation in transaminases
- Greace study- Concluded statins significantly improve liver biochemistries and CV outcomes in pts with elevated enzymes likely due to NASH (Athyros et al. Lancet 2010)
- Several studies show NAFLD and NASH pts are not at increased risk of liver injury over general population

Use of Statins in HCV Patients

- Statins may provide additional benefit to treatment of HCV.
- Phase 2 Randomized controlled trial (n=45)
  - Fluvastatin or simvastatin has some antiviral activity against HCV as monotherapy.
  - The addition of fluvastatin or simvastatin to PEG-IFN/RBV for 48 weeks in HCV genotype 1 treatment-naïve patients showed a trend towards improving SVR (not statistically significant).
  - 13 patients (statin) vs 5 patients (placebo) achieved SVR
  - Statin therapy was well-tolerated. No reports of unusual muscle pain.

Bader T, Hughes LD, Fazili J, Frost B, Dunnam M, Gonterman A, Madhoun M, Aston CE. A randomized controlle
Adding fluvastatin to peginterferon and ribavirin for naïve genotype 1 hepatitis C patients. J Viral Hept [Internet].
2013 Mar 6 [cited 2014 Oct 15]. 20)9):622-7. DOI: 10.1111/jvh.12085.

Statin và tăng áp tĩnh mạch cửa



N = 24	Unit	Simvastatin *N* = 11	Placebo *N* = 13	*p*-value
Clinically significant reduction of HVPG [1]	%	55	0	0.03
Change in HVPG after treatment (median; IQR [2])	mmHg	−2; 2.2	0; 1.1	0.02
	%	−15; 17	0; 8	0.02
Change in AzBF [3] after treatment (median; IQR)	mL/min	−76; 144	0; 229	0.20
	%	−15; 26	0; 6	0.25

Digestive and Liver 2015 (47) 957

P0072

STATIN USE SIGNIFICANTLY DECREASES DECOMPENSATION AND DEATH IN VETERANS WITH HEPATITIS C-RELATED COMPENSATED CIRRHOSIS

ARPAN MOHANTY* [1, 2], JANET P. TATE[3, 4], GUADALUPE GARCIA-TSAO[1, 2]

[1]SECTION OF DIGESTIVE DISEASES, VA CONNECTICUT HEALTHCARE SYSTEM, WEST HAVEN, [2]SECTION OF DIGESTIVE DISEASES, YALE SCHOOL OF MEDICINE, NEW HAVEN, [3]DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, VA CONNECTICUT HEALTHCARE SYSTEM, WEST HAVEN, [4]DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, YALE SCHOOL OF MEDICINE,
NEW HAVEN, UNITED STATES

Background

- Statins have been reported to decrease portal pressures and improve overall survival in patients with esophageal varices
- Aim: to investigate the effect of statins on:
  - Decompensation
  - Mortality

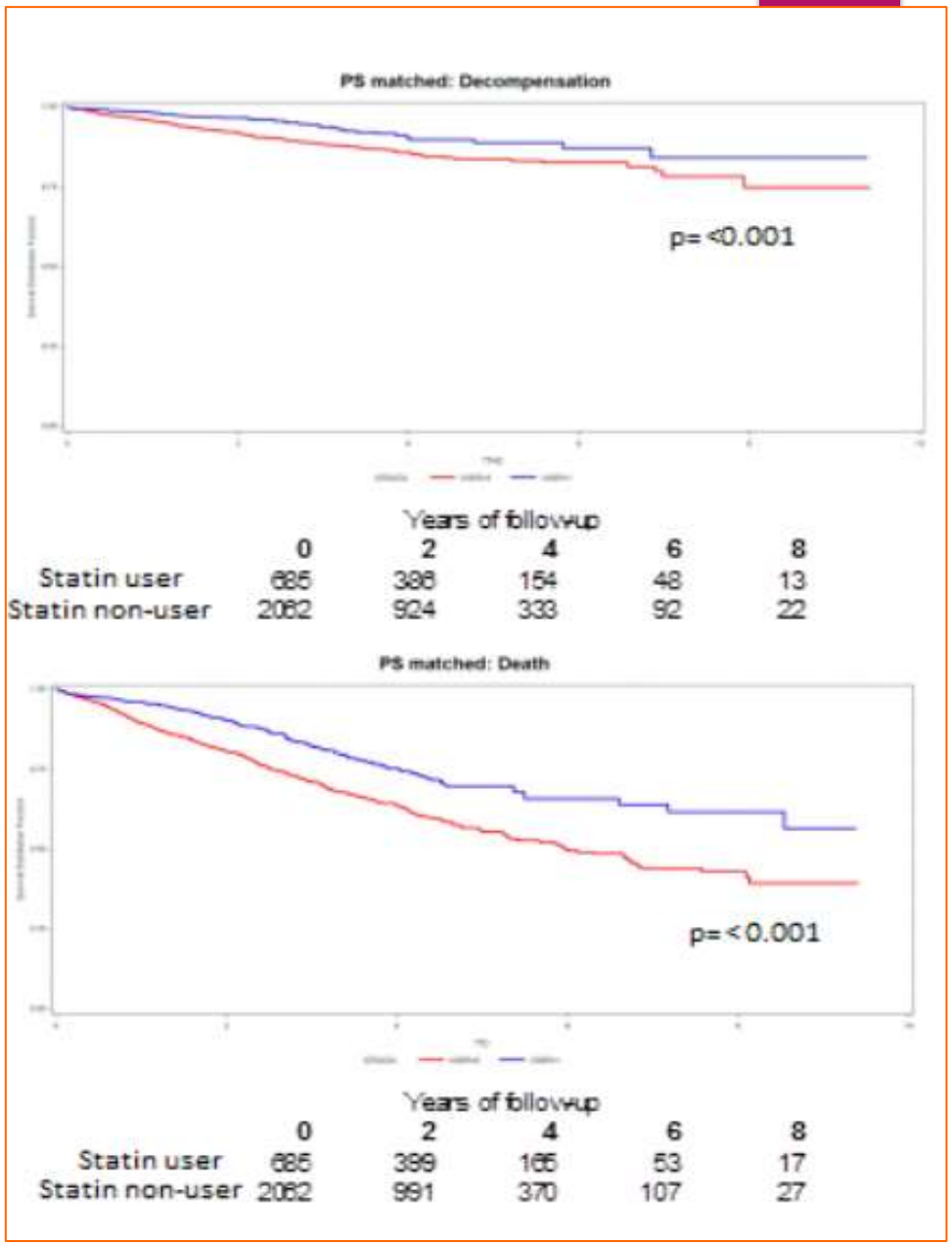
Among HCV patients with compensated cirrhosis

Method

- Cohort of patients with HCV compensated cirrhosis from VA
  - 01/96 – 12/09
  - N = 342,157
  - New statin users (median use 2.8 yrs.) were matched with up with non-users using propensity score
- Decompensation defined: 1 inpatient or 2 outpatient episodes:
  - EV with bleeding
  - Ascites and/or SBP
- Cox proportional hazards model adjusted for
  - Age+ CP score
  - Age + MELD

Results

- 40,512 HCV compensated cirrhotics
  - 2,802 statin users
  - 685 pts. propensity score matched w/ 2,062 non users
- Statin use associated with lower risk:
  - Decompensation: HR 0.55; *95% CI 0.39 – 0.77*
  - Death: HR 0.56; *95% CI 0/46 – 0.69*
- Benefit of statin persisted after adjusting for:
  - Age + CP class
  - Age + MELD
- Conclusion: Statin use in compensated cirrhotics in a VA population was associated with a 40% decrease in decompensation and mortality

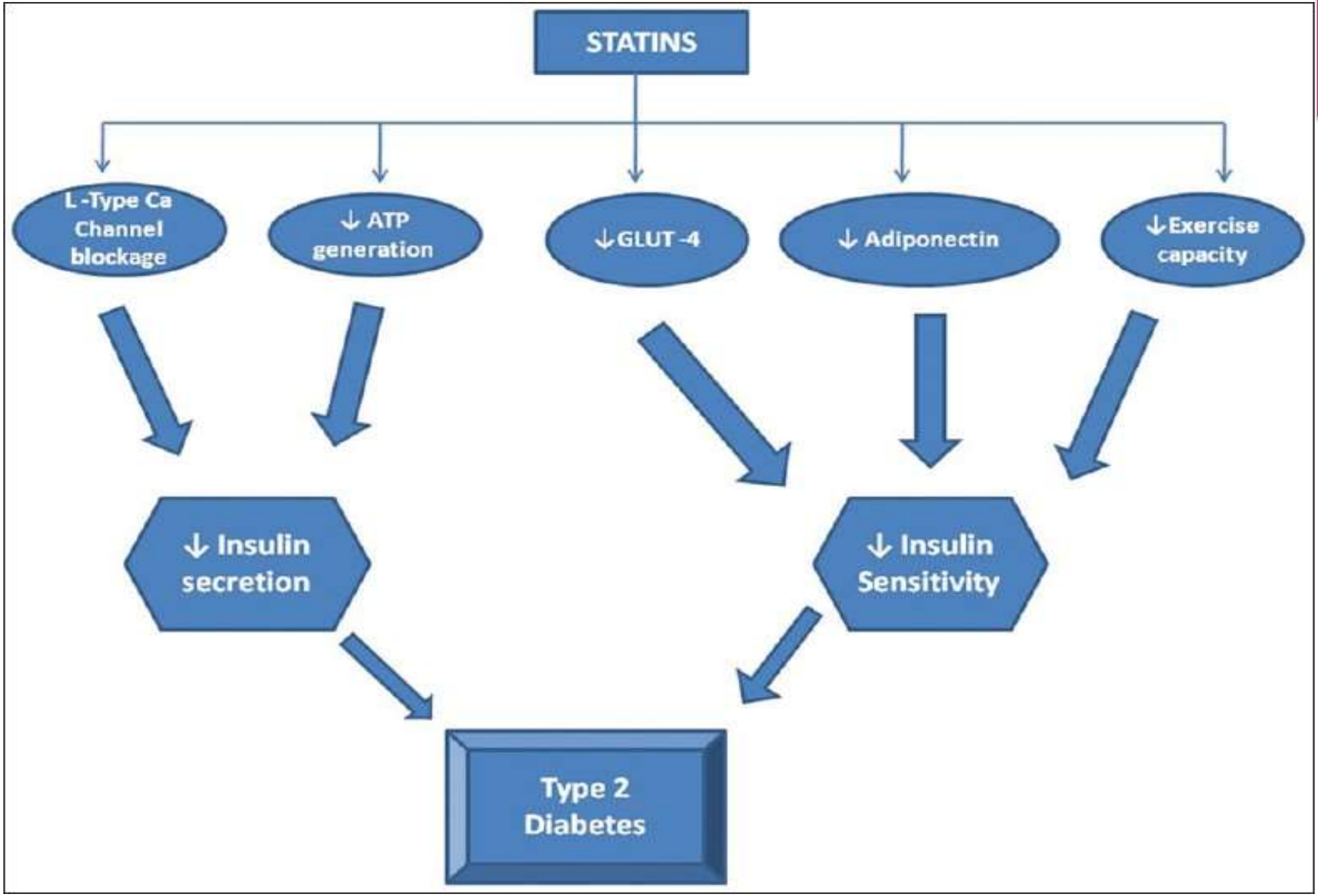


Mohanty A, et al. Abstract #P0072, EASL 2015

Kết luận

- Độc tính gan do statin hầu như mọi người đều được cảnh báo nhưng vấn đề này thật sự không quá quan trọng như ta tưởng
- Trên những đối tượng nghiện rượu hoặc đã có bệnh gan mạn tinh, việc sử dụng statin cần cân nhắc và theo dõi chứ không chống chỉ định
- Ngoài hiệu quả làm giảm cholesterol, statin với nhiều cơ chế tác dụng khác nhau, còn được ứng dụng trong điều trị nhiều bệnh lý gan như NASH, tăng áp tĩnh mạch cửa trong xơ gan…

Chúc mừng năm mới


STATINS
L -Type Ca Channel blockage
↓ ATP generation
↓GLUT -4
↓ Adiponectin
↓Exercise capacity
↓ Insulin secretion
↓ Insulin Sensitivity
Type 2 Diabetes