STATINELE ŞI CATARACTA - CONTROVERSE

DAN ORGA DUMITRIU[1]

[1]*Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu*

Cuvinte cheie: *statine, cataracta, controverse*

Rezumat: *Statinele reprezintă una dintre cele mai importante clase terapeutice, caracteristicile pleiotrope fiind responsabile de numeroase efecte cardiovasculare, antiinflamatorii, de susținere a sistemului imunitar și prevenire a osteoporozei. Penetrarea cristalinului de către statine implică o serie de modificări locale cu repercusiuni inerente asupra morfologiei oculare. Legătura dintre statine și apariția cataractei a reprezentat obiectul a numeroase studii, rezultatele lor menținând în continuare controverse asupra acestei legături.*

Keywords: *statins, cataract, controversies*

Abstract: *Statins are one of the major therapeutic classes, being responsible for many pleiotropic cardiovascular effects, anti-inflammatory action, immune support and prevention of osteoporosis. Lens penetration by statins involves a series of local changes with inherent repercussions on eye morphology. The link between statins and the initiation of cataract process was the subject of many studies, their results still maintaining controversy over this link.*

În urmă cu mai bine de 100 ani, Virchow a constatat prezența colesterolului în pereții vaselor de sânge ale persoanelor care au decedat ca urmare a unor patologii vasculare obstructive, cum ar fi infarctul miocardic. Odată cu publicarea rezultatelor studiului Framinghame, cel care a statuat corelația certă între hipercolesterolemie și bolile coronariene, s-a dat startul cercetărilor privind sinteza unor agenți hipolipemianți, mai ales a celor capabili să oprească sinteza endogenă a colesterolului. Enzima-cheie implicată în acest proces este 3-hidroxi-3-glutaril-coenzima A-reductaza (HMGR), iar clasa terapeutică având drept țintă blocarea acesteia este reprezentată de către statine.(1,2)Justificarea folosirii pe scară largă a statinelor pentru reducerea morbidității și a mortalității cardiovasculare a fost adusă de către studiul 4S, respectiv Scandinavian Simvastatin Survival Study.(3) Ulterior, numeroase cercetări au susținut, dincolo de orice dubiu, impactul major al statinelor în protecția cardiovasculară.(4). Mai mult, s-a dovedit că mecanismele prin care această clasă de medicamente reduce semnificativ riscul cardiovascular nu sunt reprezentate doar de scăderea colesterolului, ci și de o serie de modificări biochimice cunoscute sub denumirea de efecte pleiotrope.(5) Intervenția statinelor este una pluripotentă, vizând disfuncția endotelială, efecte antiplachetare, antioxidante, antiinflamatorii (6), neuroprotectoare, de susținere a sistemului imunitar și prevenție a osteoporozei.(7) În plus, s-a demonstrat că statinele penetrează cristalinul.(8) Odată cu avansarea în vârstă crește riscul apariției modificărilor degenerative cristaline sub influența stresului oxidativ. Există numeroase dovezi care atestă o asociere invers proporțională între aportul exogen de antioxidanți și cataracta senilă.(9,10,11) Totuși, atât factorii de risc, cât și cei protectori, par a fi diferiți în funcție de tipul de cataractă. Astfel, cataracta nucleară este asociată fumatului, cataracta corticală expunerii la ultraviolete, iar cataracta subcapsulară posterioară apare în legătură cu hipertensiunea arterială și folosirea preparatelor steroidiene. Statinele par să confere protecție față de apariția cataractei nucleare, neinfluențând evoluția celei corticale sau subcapsulare posterioare.(12) Explicația rezidă în mecanismele biologice intime care concură la edificarea cataractei nucleare, respectiv stresul oxidativ și inflamația, procese contracarate de către statine.(6) În plus, s-a dovedit experimental la câini că, deși inițial statinele se concentrează mai ales în cortex, după o perioadă mai lungă de administrare, concentrația medicamentului este mai mare la nivelul nucleului.(8) Unul dintre cele mai pertinente studii care atestă efectele favorabile ale statinelor în prevenirea apariției și progresiei cataractei nucleare a fost publicat în 2006 în JAMA.(8) Autorii au urmărit 1299 de subiecți care au fost examinați prin fotografii scalate ale ambilor ochi, pacienți considerați ca având risc de apariție a cataractei nucleare în următorii 5 ani; o parte din ei (214 subiecți) se aflau sub tratament cu statine, pe care l-au continuat până la încheierea studiului. În total, 210 persoane au dezvoltat acest tip de cataractă în intervalul monitorizat, incidența fiind de 12,2% la pacienții tratați cu statine, comparativ cu 17,2 % la cei care nu au utilizat această medicaţie. Alte studii (13,14,15) nu au raportat un efect protector al statinelor faţă de apariția cataractei nucleare. Trebuie menționate însă o serie de aspecte criticabile ale acestor investigații. Astfel, gradul de apreciere a sclerozei nucleare nu a fost unul obiectiv, bazat pe fotografierea ambilor ochi, ci doar pe examinările clinice, dificil de standardizat între evaluatori, amprenta subiectivă a fiecăruia fiind posibil element generator de eroare. Mai mult, nu este clar dacă evaluarea a fost imparțială în ceea ce privește tratamentul. Nu trebuie trecut cu vederea faptul că, odată cu aprobarea în 1987 de către FDA (Food and Drug Administration) a primei statine (lovastatin), se atrăgea atenția asupra examinării oftalmologice prealabile inițierii terapiei și mai apoi anual, plecând de la datele experimentale care au arătat dezvoltarea cataractei la câini. Ulterior, în 1991, această atenționare a fost retrasă din prospectul lovastatinei. Un studiu (18) publicat în anul 2001 nu a relevat o creștere a incidenței cataractei la pacienții tratați cu statine. Totuși, autorii nu au putut exclude efecte adverse oculare la doze mai mari decât cele folosite de către pacienți (20 mg). Plecând de la această observație, s-au luat în calcul circumstanțele care să determine expunerea la niveluri serice ridicate, cum ar fi administrarea concomitentă de medicamente care se metabolizează pe aceeași cale ca și statinele, respectiv citocromul P450 (cu excepția pravastatinei).(19) Studiile au

[1]Autor corespondent: Dan Orga-Dumitriu, Calea Dumbrăvii, Bl. 21, Ap. 30, Sibiu, România, E-mail: danorgadumitriu@yahoo.com, Tel. +40744 770905

Articol intrat în redacție în 15.02.2014 și acceptat spre publicare în 15.04.2014
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Iunie 2014;2(2):74-75

demonstrat că o astfel de asociere determină o disponibilitate sistemică crescută a statinelor, ceea ce implică potenţarea riscului de reacţii adverse, cum ar fi miopatia şi rabdomioliza.(20,21) Printre medicamentele care cresc de 5-10 ori nivelurile sistemice ale statinelor se numară eritomicina, verapamilul (22), ketoconazolul (23) şi ciclosporina.(21) Autorii studiului au ajuns la concluzia că administrarea concomitentă de eritromicina şi statine ar creşte de 2-3 ori riscul dezvoltării cataractei. Doi ani mai târziu, un alt studiu (24) consistent, realizat pe două loturi de câte 15 000 de pacienţi, a demonstrat ca folosirea statinelor pe termen scurt şi mediu (până la 4,5 ani) nu este asociată cu un risc crescut faţă de apariţia cataractei. Cu toate acestea, trebuie subliniat faptul că tratamentul cu statine fiind unul de lungă durată pentru majoritatea pacienţilor, sunt necesare studii suplimentare care să estimeze impactul acestor medicamente asupra cristalinului pe termen lung. Anul trecut a fost publicat însă un studiu (25) realizat pe un număr semnificativ de pacienţi (6972) care a concluzionat ca pacienţii care foloseau statine aveau un risc mai mare de a dezvolta cataractă comparativ cu lotul martor. Pornind de la aceste rezultate, autorii subliniază importanţa unei abordări judicioase a terapiei cu statine, în special în prevenţia cardiovasculară primară, studii suplimentare fiind necesare în direcţia respectivă. În ciuda numărului mare de pacienţi incluşi, trebuie semnalate unele deficiente ale studiului: designul retrospectiv, lipsa datelor asupra semnificaţiei vizuale a cataractei, utilizarea datelor farmaceutice referitoare la folosirea statinelor. Tot anul trecut a fost prezentat în cadrul Congresului European de Cardiologie o metaanaliză, ulterior publicată (26) care a cuprins 2399200 persoane, dintre care 25618 au fost depistate cu cataractă. Durata medie a tratamentului cu statine a fost de 54 de luni, iar vârsta medie a pacienţilor 61 de ani. Concluziile prof. Kostis au fost clare: statinele scad incidenţa cataractei cu 20%, acest risc fiind diminuat cu 50% în cazul în care tratamentul a fost iniţiat precoce (în decada 40-49 ani), iar durata acestuia mai îndelungată (până la 14 ani). Rezultatele contradictorii ale diverselor studii subliniază faptul că sunt necesare evaluări suplimentare care să lămurească aceste controverse. Investigaţiile care sugerează efectul favorabil al statinelor în întârzierea apariţiei cataractei nucleare ar putea reprezenta baza de pornire pentru noi studii centrate pe evaluarea cristalinului la pacienţii incluşi deja în trialuri clinice aflate în desfăşurare sau în stadiul de planificare. Implicaţiile pentru sistemul de sănătate ar putea fi deosebit de importante, întrucât cataracta nucleară reprezintă cel mai frecvent tip de cataractă legat de înaintarea în vârstă.

REFERINŢE

1. Chicea L. Statinele – farmacologie, profil de siguranţă, reacţii adverse, indicaţii, contraindicaţii, posologie, in Medicamente cu efect adjuvant in tratamentul hepatopatiilor cronice si al hemopatiilor maligne, sub redactia R.Mihaila, Ed. ULBS; 2008. p. 46-59.
2. Frier M, Truswell AS, Shephard J, A de Looy, Jung R. Diabetes Mellitus, nutritional and metabolic disorders, in Davidson's principles and practice of Medicine, Seventeenth edition, Churchill Livingstone, p.537.
3. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S),Lancet 1994 Nov19;344(8934):1383-9.
4. McPhee SJ, Papadakis M. Lawrence M Tierney Jr, Current Diagnosis and Treatment; 2008. p. 456-478.
5. James K.Liao and Ulrich Laufs, Pleiotropic effects of statins, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15822172.
6. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, Effect of statin therapy on C-reactive protein levels; the Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study JAMA 2001;286:64-70.
7. Saunders WB. Diseases of bone and mineral metabolism – osteoporosis, in Cecil, Textbook of Medicine, 22th Edition 2004; p. 566-580.
8. Ekklein B, Klein R, Lee KE, Grady LM. Statin Use and Incident Nuclear Cataract JAMA 2006;295:2752-2758.
9. Vitale S, West S, Hallfrisch L et al. Plasme antioxidants and the risk of cortical and nuclear cataract. Epidemiology 1993;4:195-203.
10. Jacquest PF, Chylack LT Jr, McGaudy RB, Hartz Sc, Antioxindant status in person with and without senile cataract. Arch Ophthalmol 1998;106:337-340.
11. Leske MC, Chylack LT Jr, Wu SY, The Lens Opacities Case-Control study: risk factors for cataract. Arch Ophthalmol 1991;109-244-251.
12. McCarthy CA, Murkesh BN, Guymer RH, Baird PN, Cholesterol-lowering medications reduce the risk of age-related maculopathy progression, Med J Aust 2011;175-180.
13. Sweet L, Hubbard R, Fletcher AE, Cataract and the use of statins: a case-control study, QJM 2003;96:337-343.
14. Haris ML, Bron AJ, Brown NA et al, Absence of effect of simvastatin on the progression of lens opacities in a randomised placebo controlled study: Oxford Cholesterol Study Group. BR J Ophthalmol 1995;79:996-1002.
15. Schmitd J, Schmidt C, Hockwin O. No lens changes caused by simvastatin results from a prospective drug safety study, Lens Eye Toxic Res 1990;7:643-650.
16. Gerson RJ, MacDonald JS, Alberts AW et al. On the etiology of subcapsular lenticular opacities produced in dogs receiving HMG-CoA reductase inhibitors. Exp Eye Res 1990;5065-78.
17. Hartman HA, Myers LA, Evans M, Robinson RL, Engstrom RG. The safety evaluation of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, in beagle dogs and rhesus monkeys. Fundam Appl Toxicol 1996;2948-62.
18. Raymond G. Schlienger, Walter E. Haefeli, Hershel Jick, Christoph R. Meier, Risk of Cataract in Patients Treated With Statins, Arch Intern Med 2001;161(16):2021-2026.
19. Desager JP Horsmans Y. Clinical pharmacokinetics of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. Clin Pharmacokinet 1996;31348-371.
20. Bottorff M, Hansten P. Long-term safety of hepatic hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitors. Arch Intern Med 2000;1602273-2280.
21. Gruer PJ, Vega JM, Mercuri MF, Dobrinska MR, Tobert JA. Concomitant use of cytochrome P450 3A4 inhibitors and simvastatin. Am J Cardiol 1999;84811-815.
22. Kantola T, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. Clin Pharmacol Ther 1998;64177-182.
23. Gilad R, Lampl Y. Rhabdomyolysis induced by simvastatin and ketoconazole treatment. Clin Neuropharmacol 1999;22295-297.
24. Smeeth L, Hubbard R, Fletcher AE. Cataract and the use of statins: a case - control study. QJM 2003;9695):337-343.
25. Leuschen J, Mortensen EM, Frei CR, Mansi CM, Panday V, Mansi I. Association of Statin Use With CataractsA Propensity Score–Matched Analysis, JAMA Ophthalmol. 2013;131(11):1427-1434.
26. Kostis J, Dobrzynski L. Prevention of Cataracts by Statins: A Meta-Analysis, J Cardiovasc Pharmacol Ther 1074248413511690, first published on December 4, 2013.