

Statin: Thuốc cũ là liệu pháp mới điều trị bệnh gan?

Tóm tắt

Ngoài việc giảm mức cholesterol, statin có tác dụng pleiotropic, đặc biệt là chống viêm, antiangiogenic và chống xơ hóa, có thể có lợi trong một số tình trạng viêm mãn tính. Statin gần đây chỉ được điều tra như là một lựa chọn điều trị tiềm năng trong các bệnh gan mạn tính vì những lo ngại liên quan đến sự an toàn của họ ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan. Một số nghiên cứu thực nghiệm trên mô hình động vật mắc bệnh gan đã chỉ ra rằng statin làm giảm viêm gan, xơ hóa và áp lực Cửa. Ngoài ra, các nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu ở những bệnh nhân lớn mắc bệnh xơ gan và tiền xơ gan đã chỉ ra rằng điều trị bằng statin, với mục đích giảm mức cholesterol cao, có liên quan đến việc giảm nguy cơ tiến triển bệnh, mất bù gan, ung thư tế bào gan, và cái chết. Những tác dụng có lợi này vẫn tồn tại sau khi điều chỉnh mức độ nghiêm trọng của bệnh và các yếu tố gây nhiễu khác. Cuối cùng, một vài thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đã chỉ ra rằng điều trị bằng simvastatin làm giảm áp lực cửa (hai nghiên cứu) và tỷ lệ tử vong (một nghiên cứu). Điều trị bằng statin thường được dung nạp tốt nhưng một số bệnh nhân bị tác dụng phụ nghiêm trọng, đặc biệt là tiêu cơ vân. Mặc dù có những tác dụng có lợi hứa hẹn này, các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng ở một loạt lớn bệnh nhân có điểm cuối lâm sàng cứng nên được thực hiện trước khi statin có thể được khuyến nghị sử dụng trong thực hành lâm sàng

Giới thiệu

Statin được phát hiện như một sản phẩm phụ trong nghiên cứu về các chất chống vi trùng mới. Chúng đại diện cho một nhóm các phân tử không đồng nhất, ức chế hoạt động của hydroxymethylglutarylcoenzyme A (HMG CoA) reductase, một enzyme chủ chốt trong quá trình tổng hợp cholesterol. Do đó, statin được sử dụng để kiểm soát rối loạn lipid máu, trên toàn thế giới. Bên cạnh đặc tính hạ lipid máu, statin còn thể hiện nhiều tác dụng pleiotropic như chống oxy hóa, chống viêm và chống tăng sinh và chống viêm, cũng như khả năng cải thiện chức năng nội mô. Tuy nhiên, một số nghiên cứu đã chứng minh rằng statin làm giảm đáng kể nguy cơ mắc bệnh tim mạch và tử vong. Do đó, statin là một trong những nhóm được kê đơn nhiều nhất thuốc trên toàn thế giới và ngày càng có nhiều bệnh nhân sử dụng statin dưới dạng dự phòng tiên phát hoặc thứ phát cho các biến cố tim mạch trong những thập kỷ qua ở tất cả các nước phát triển. Người ta biết rằng statin có thể gây tăng nồng độ aspartate và alanine aminotransferase trong huyết thanh.

Vì vậy, vẫn còn một số lo ngại còn lại giữa các bác sĩ chăm sóc chính trong việc kê đơn statin cho bệnh nhân mắc bệnh gan tiềm ẩn, vì một số người vẫn nghĩ rằng những bệnh nhân này có thể tăng nguy cơ nhiễm độc gan. Tuy nhiên, tổn thương gan do statin là rất hiếm và cơ chế chính xác mà chúng gây ra tăng aspartate và alanine aminotransferase vẫn chưa chắc chắn. Tăng men gan > 3 lần giới hạn trên của mức bình thường đã được quan sát thấy ở <1% bệnh nhân được điều trị. Nghịch lý, một số nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng statin có thể mang lại lợi ích lâm sàng trong việc điều trị bệnh gan, kể cả ở người bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), bệnh gan ứ mật và xơ gan. Đặc biệt, nhóm thuốc này đã được chứng minh là làm thay đổi chức năng và mô học gan ở bệnh nhân NAFLD, đồng thời giảm nguy cơ biến cố tim mạch. Ngoài ra, việc sử dụng statin ở bệnh nhân xơ gan đã được chứng minh là làm giảm tăng huyết áp cửa, theo ước tính của việc giảm đáng kể độ gradient áp lực tĩnh mạch gan (HVPG) và giảm nguy cơ mất bù và tử vong. Do đó, mặc dù statin được coi là 'thuốc cấm' ở bệnh nhân bị tăng men gan trong vài năm, ngày nay vẫn có ngày càng quan tâm đến lợi ích tiềm năng của họ ở những bệnh nhân mắc bệnh gan.

Cơ sở lý luận cho việc sử dụng statin trong các rối loạn mãn tính

Như đã đề cập, ngoài vai trò của chúng trong việc hạ lipid và ứng dụng ở những bệnh nhân có nguy cơ tim mạch đã biết, statin có tác dụng pleiotropic nhắm vào các quá trình chính trong sinh lý bệnh của nhiều

bệnh mãn tính. Đầu tiên, nó tác động chống viêm bằng cách: i) giảm sự kết dính của bạch cầu với tế bào nội mô và tế bào biểu mô bằng cách ức chế sự trình diện và ràng buộc của LFA-1 và ICAM-1; ii) làm giảm việc sản xuất NF- κ B và do đó giải phóng các cytokine gây viêm như TNF α và IL-6; và iii) ngăn chặn prenyl hóa các protein quan trọng cần thiết cho sự hình thành các lipit và kích hoạt và tăng trưởng tế bào miễn dịch. Statin cũng làm giảm mức độ căng thẳng oxy hóa bằng cách giảm mức độ và oxy hóa lipoprotein mật độ thấp, ngoài ra còn làm giảm sản xuất oxit nitric (iNOS) cảm ứng và do đó tác động đến stress nitro hóa. Ngoài ra, statin thúc đẩy việc huy động và kích hoạt các tế bào tiền thân nội mô, quan trọng đối với sự hình thành mạch và khả năng tái tạo. Khả năng của statin làm giảm viêm và thúc đẩy quá trình chữa lành. cho thấy có lợi trong nhiều bệnh mãn tính, từ bệnh tắc nghẽn đường thở đến rối loạn thoái hóa thần kinh, các bệnh này đã

Bệnh phổi mãn tính

Sinh lý bệnh của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính liên quan đến i) phình giãn đường thở xa và phá hủy các thành của chúng trong trường hợp không bị xơ hóa (khí phế thũng) và ii) tái tạo và thu hẹp đường thở nhỏ chủ yếu ở những người hút thuốc, do bị xơ hóa, tăng tiết chất nhầy và loạn sản, tăng độ dày thành khí quản. Trong các kịch bản này, có một sự kích thích mãn tính của hệ thống miễn dịch bẩm sinh, với sự di chuyển của các tế bào miễn dịch đến phổi, dẫn đến việc tạo ra các chất tiền oxy hóa và giải phóng các cytokine gây viêm. Thật vậy, bệnh nhân bị tăng Các chỉ số viêm như protein phản ứng C (CRP) có nguy cơ mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) trầm trọng và suy giảm chức năng phổi nhanh hơn.

Như đã mô tả trước đây, nhiều quá trình bệnh lý được nhắm mục tiêu bởi statin. Một loạt số lượng lớn 14.000 bệnh nhân mắc COPD từ Đài Loan cho thấy những người dùng statin đã giảm nhập viện và giảm 30% các đợt cấp của COPD. Trong khi việc giảm tỷ lệ tử vong không được thể hiện phổ biến trong các nghiên cứu tiền cứu bệnh nhân mắc COPD so với không điều trị statin, 20 nghiên cứu hồi cứu dựa trên đoàn hệ đã cho thấy giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân từ 21-t35% . Tuy nhiên, điều quan trọng cần lưu ý là việc phê bình thêm các dữ liệu thử nghiệm có kiểm soát cho thấy các nghiên cứu hồi cứu này đã thất bại loại trừ bệnh nhân có chỉ định tim mạch để bắt đầu điều trị bằng statin. Do đó, bất kỳ lợi ích cảm nhận nào cũng có khả năng từ kết quả lâm sàng được cải thiện ở những

bệnh nhân mắc bệnh tim mạch hoặc nguy cơ (tăng cholesterol cơ bản hoặc CRP) . Những nghiên cứu này cho thấy gợi ý, trong hướng dẫn VÀNG về quản lý COPD, rằng liệu pháp statin nên không được khuyến cáo để giảm các đợt cấp của COPD ở những bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim mạch [GOLD 2017 <http://www.goldcopd.org>].

Rối loạn thần kinh

Lợi ích của việc hạ lipid sau các biến cố mạch máu não do thiếu máu cục bộ đã được chứng minh rõ ràng, nhưng do tác dụng chống viêm và hoạt động tái tạo mạch máu của statin, các tình trạng thần kinh khác cũng đã được khám phá. Một trạng thái như vậy là tụ máu dưới màng cứng mạn tính, trong đó có sự hình thành mạch máu bị suy yếu trong neomembrane của khối máu tụ và viêm cục bộ. Atorvastatin đã được chứng minh là cải thiện sự hình thành mạch máu và tăng mức độ của các tế bào tiền sản nội mô lưu hành thông qua kích hoạt tế bào nội mô tuần hoàn) và threonine kinase Akt, trong các mô hình tiền lâm sàng của bệnh tụ máu dưới màng cứng mạn tính. Hơn nữa, statin tạo điều kiện cho sự di chuyển của các tế bào tiền thân nội mô bằng cách ngăn chặn miR-221 và miR-222 ức chế, như đã được nghiên cứu trong các tế bào nội mô người nuôi cấy. Hơn thế tác dụng chống viêm của statin đã được chứng minh là thúc đẩy phục hồi chức năng ở chuột được gây tụ máu dưới màng cứng .

Ngoài ra, một phân tích tổng hợp các thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát (RCTs) của liệu pháp statin cho thấy statin thúc đẩy giảm đáng kể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF). VEGF được cho là ở nồng độ cao trong dịch máu tụ và làm tăng thể tích của nó ; Ức chế VEGF với statin có thể có lợi trong việc kiểm soát tác động sớm của bệnh tụ máu dưới màng cứng mạn tính. Tuy nhiên, một đánh giá lâm sàng chi tiết về liệu pháp statin ở những bệnh nhân bị u máu dưới màng cứng mạn tính vẫn đang được chờ đợi.

Chuỗi quá trình viêm, stress do oxy hóa, kích hoạt microglial và sự tập hợp của alpha synuclein, tất cả góp phần vào sự phát triển của rối loạn thoái hóa thần kinh tiến triển và suy nhược, chẳng hạn như bệnh Parkinson (PD). Các quá trình này đều bị tác động tích cực bởi statin. Simvastatin được biết là có hiệu quả vượt qua hàng rào máu não và xâm nhập vào vùng nguyên chất, làm giảm sự kích hoạt NF- κ B và các chuỗi

pro-viêm, và khôi phục chức năng vận động trong mô hình chuột của PD

Tương tự, pitavastatin và atorvastatin đã được chứng minh là có khả năng bảo vệ chống lại sự hình thành mảng bám do tuổi già và làm giảm sự kích hoạt vi mô trong mô hình gặm nhấm của bệnh Alzheimer. Những phát hiện này cũng mở rộng cho các mô hình chấn thương não sau bắc cầu tim-phổi, suy giảm trí nhớ và mất neuronal bằng liệu pháp simvastatin. Ngoài các kết quả tiền lâm sàng hỗ trợ sử dụng statin trong rối loạn thần kinh, đánh giá hồi cứu của bệnh nhân về liệu pháp hạ lipid đã gợi ý rằng liệu pháp statin giúp cải thiện nhận thức toàn cầu ở bệnh nhân mắc PD, hoặc trì hoãn khởi phát PD. Một phân tích tổng hợp của hơn ba triệu cá nhân với hơn 21.000 trường hợp mắc PD, cho thấy nguy cơ PD thấp hơn ở những bệnh nhân đang điều trị bằng statin.

Bệnh thận mãn tính

Trong khi áp dụng statin cho bệnh nhân rối loạn chức năng thận thứ phát sau đái tháo đường là thực hành tiêu chuẩn, và đã được đề xuất để giảm nguy cơ biến chứng tiểu đường, statin cũng đã được chứng minh là làm giảm nguy cơ biến cố mạch máu ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính tiến triển (CKD). Nghiên cứu SHARP cho thấy những bệnh nhân được điều trị bằng simvastatin cộng với ezetimibe có ít biến cố xơ vữa động mạch hơn (17%), đặc biệt là đột quỵ không xuất huyết, theo dõi trung bình chỉ dưới 5 năm, so với bệnh nhân không được điều trị hạ lipid. Ngoài ra, một nghiên cứu sâu hơn ở hơn 14.000 bệnh nhân mắc CKD trước lọc máu, cho thấy giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân và giảm nguy cơ cần lọc máu trong tương lai ở những bệnh nhân được điều trị bằng statin so với những người không được điều trị.

Đáng chú ý, trong nghiên cứu này, không có giảm nguy cơ đột quỵ do thiếu máu cục bộ hoặc xuất huyết nội sọ.

Các ví dụ đã nói ở trên nêu bật những lợi ích tiềm tàng của liệu pháp statin trong các bệnh mãn tính, lập luận cho việc sử dụng statin ngoài các ứng dụng tim mạch truyền thống của họ. Statin có thể đặc biệt có liên quan trong trường hợp cần giảm viêm toàn thân, tăng cường tái tạo mạch máu và giảm stress oxy hóa.

Statin trong bệnh gan

Nghiên cứu về bệnh gan thực nghiệm

Tác dụng của statin đối với nhiễm mỡ

Theo truyền thống, statin đã được sử dụng ở những bệnh nhân mắc hội chứng chuyển hóa (MS) và rối loạn lipid máu, vì statin làm giảm nồng độ cholesterol LDL trong huyết thanh. Động vật và bệnh nhân mắc MS thường hiển thị NAFLD và dạng viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH). Bằng cách giảm LDL và kích hoạt các protein gắn yếu tố điều hòa sterol (SREBPs), thụ thể alpha kích hoạt peroxisome proliferator kích hoạt (PPAR α) và oxy hóa b, statin có thể làm giảm tình trạng gan nhiễm mỡ. Tác dụng bảo vệ gan của statin đã được chứng minh ở gan nhiễm mỡ của mô hình động vật cấy ghép. nhưng không phải trong mô hình di truyền và chế độ ăn uống kết hợp của NASH. Do đó, tác dụng có lợi của statin trong nhiễm mỡ thực nghiệm vẫn còn gây tranh cãi .

Tác dụng của statin đối với viêm và xơ hóa

Statin đã cho thấy tác dụng chống viêm và chống xơ hóa trong các mô hình thí nghiệm về tổn thương gan mạn tính. Statin có tác dụng chống viêm thông qua việc ức chế prenyl hóa GTPase nhỏ và giảm dấu hiệu hạ lưu. Các tác dụng có lợi của statin trong xơ hóa đã được đánh giá trong các mô hình thí nghiệm khác nhau về tổn thương gan mạn tính. Trong thử nghiệm NASH, statin ảnh hưởng đến tín hiệu paracrine của tế bào gan trên tế bào stellate gan (HSC), chặn hoạt hóa tế bào stellate gan (HSC) và quá trình xơ hóa.

Trong mô hình chuột cột ống mật (BDL), tác dụng chống xơ của statin dường như được trung gian thông qua việc giảm nồng độ axit mật trong huyết thanh, ít nhất một phần là do kích hoạt thụ thể X pregnan và PPAR α . Hiệu quả chống xơ xuất hiện được đánh dấu ở giai đoạn đầu của tổn thương gan do BDL, trong khi ở giai đoạn sau, sự tích cực của mô hình BDL đã ghi đè lên các tác dụng có lợi của statin. Trong mô hình này, sự xơ hóa cũng bị suy giảm như thể hiện ở mức độ của các mảnh collagen khi đọc lại nguyên bào sợi. và do giảm hoạt động của HSC, rất có thể là do senescence. Statin cũng có thể cải thiện tình trạng xơ hóa bằng cách ức chế con đường RhoA / Rho-kinase trong HSC và bằng cách khôi phục chức năng nội mô sinusoidal thông qua KLF2.

Trong các mô hình động vật khác, chẳng hạn như angiotensin-II gây ra

xơ gan, statin cũng đã được chứng minh là làm giảm xơ hóa bằng cách giảm hoạt động viêm. Nhìn chung, statin cải thiện sự tiến triển của xơ hóa trong các mô hình tổn thương gan mạn tính khác nhau.

Tác dụng của statin đối với tăng huyết áp Cửa

Tất cả các nguyên nhân của bệnh gan đều có chung một giai đoạn cuối, được đặc trưng bởi sự tái tạo gan profound và tăng huyết áp cửa. Một thành phần năng động bổ sung của tăng sức đề kháng nội gan là sự mất cân bằng trong các con đường điều hòa trương lực mạch máu (RhoA / Rho-kinase và nitric oxide [NO]) cho thấy sự thay đổi theo hướng co mạch. Tất cả các con đường này có thể được điều biến bởi statin. Trong khi statin ức chế sự chuyển vị của RhoA và do đó, hoạt động của Rho-kinase, chúng cải thiện rối loạn chức năng nội mô bằng cách tăng hoạt động của eNOS và sự sẵn có của NO. Như đã đề cập trước đó, bằng cách điều chỉnh Rho-kinase và statin biểu hiện KLF2 cũng cho thấy các đặc tính chống xơ hóa có thể góp phần làm giảm tăng huyết áp cửa. Statin có thể điều chỉnh các thành phần cấu trúc (xơ hóa) của các bệnh gan mạn tính và có khả năng hữu ích trong việc kiểm soát xơ gan với tăng huyết áp cửa. Các cơ chế nội bào có thể của statin trong tế bào gan được hiển thị (Hình 1).

Tác dụng của statin đối với Ung thư

Statin cũng có thể gây ra các đặc tính chống ung thư. Bên cạnh việc ức chế chế sự tăng sinh tế bào trong ống nghiệm, statin cũng có thể gây ra apoptosis của tế bào gan và ức chế sự hình thành mạch máu trong gan. Điều thú vị là tác dụng anti angiogen phụ thuộc vào bối cảnh của bệnh gan mạn tính; Trong khi trong các xơ gan thực nghiệm statin có tác dụng có lợi, trong các statin tăng huyết áp không do xơ gan thực nghiệm làm tăng sự hình thành mạch máu nội sọ và làm tăng huyết áp cửa. Giảm sự tăng sinh có thể là do sự can thiệp của KRAS và ngăn chặn p21 và 27 trong tế bào ác tính theo sau sự ngưng chu kỳ tế bào. Sự can thiệp cụ thể với integrins và Rho-kinase, được biểu hiện ở màng tế bào, đã được chứng minh là làm giảm sự tăng sinh cũng như sự kết dính của tế bào khối u trong một mô hình in vitro của ung thư tế bào gan.

Nghiên cứu về bệnh gan ở người

Có hạn chế thông tin về tác dụng của statin ở bệnh nhân mắc bệnh gan. Các nghiên cứu trước đây nhằm đánh giá sự an toàn của statin vì mối lo ngại tiềm ẩn là bệnh gan có thể làm tăng tần suất và / hoặc mức độ nghiêm trọng của tổn thương gan liên quan đến statin và không tập trung vào các tác dụng có thể có của các loại thuốc này. Tuy thế, trong những năm gần đây, một số nghiên cứu đã đánh giá các hoạt động chống viêm và chống xơ hóa

có lợi của statin trong quá trình tổn thương gan mạn tính ở bệnh nhân. Những nghiên cứu này, cùng với bằng chứng tiền lâm sàng, đưa ra lý do cho việc sử dụng statin trong các bệnh gan mạn tính. Trong hai phần dưới đây, chúng tôi tập trung vào các nghiên cứu này, tách phân tích của chúng tôi thành các tình trạng tiền xơ gan và xơ gan.

Tác dụng ở bệnh nhân có tình trạng tiền xơ gan

Tác dụng của statin chủ yếu được đánh giá ở bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B mạn tính (HBV) hoặc nhiễm virus viêm gan C (HCV) mà không bị xơ gan. Tất cả các nghiên cứu đã được thực hiện trong các đoàn hệ hồi cứu, bao gồm vài nghìn bệnh nhân, trong đó sự diễn tiến bệnh của bệnh nhân được điều trị bằng statin đối với tăng cholesterol máu được so sánh với bệnh nhân không được điều trị bằng statin.. Các đoàn hệ được lấy chủ yếu từ cơ sở dữ liệu chi tiết bệnh nhân có chứa thông tin về kết quả của bệnh nhân và các loại thuốc được kê đơn, cụ thể là Cục Quản lý Cựu chiến binh và Bảo hiểm Y tế Quốc gia Đài Loan.

Các kết quả được phân tích là sự tiến triển của bệnh, theo ước tính của sự phát triển của bệnh xơ gan hoặc tăng các dấu hiệu huyết thanh của xơ hóa trong quá trình theo dõi, cải thiện đáp ứng với điều trị bằng thuốc kháng vi-rút interferon, phát triển ung thư biểu mô tế bào gan và tử vong. Điểm mạnh của các nghiên cứu này là số lượng lớn bệnh nhân được đánh giá và điều chỉnh các yếu tố gây nhiễu. Điều thú vị là kết quả của các nghiên cứu này cho thấy statin có tác dụng thuận lợi đối với tiền sử nhiễm HBV và HCV tự nhiên bằng cách giảm tiến triển bệnh thành xơ gan và giảm tỷ lệ tử vong. Trong một nghiên cứu, sử dụng statin cũng làm giảm sự phát triển của ung thư biểu mô tế bào gan. Một phân tích tổng hợp được thực hiện với tất cả các nghiên cứu được báo cáo cho đến năm 2016 đã kết luận rằng statin có thể trì hoãn sự tiến triển của xơ hóa và giảm sự mất bù và tử vong của gan.

Tuy nhiên, những nghiên cứu này bị ảnh hưởng bởi một số hạn chế làm giảm tính hợp lệ của các phát hiện, bao gồm bản chất hồi cứu của chúng, không chắc chắn về một số đặc điểm của việc sử dụng statin (liều lượng, thời gian) và khó khăn trong việc đánh giá một số điểm cuối. Do đó, statin không thể được khuyến cáo là liệu pháp điều trị tiền xơ gan cho đến khi có sẵn dữ liệu chất lượng cao từ RCT.

Đáng ngạc nhiên, có rất ít thông tin về tác dụng của statin ở bệnh nhân

NAFLD mặc dù thực tế là nhiều bệnh nhân này có chỉ định điều trị bằng statin. Trong nhiều năm, người ta lo ngại rằng statin có thể có tác dụng xấu ở bệnh nhân NAFLD, do gây tổn thương gan hoặc tăng sinh mỡ gan, đồng thời với việc tăng biểu hiện thụ thể LDL ở gan. Trái với dự đoán, hai nghiên cứu gần đây cho thấy statin là không chỉ an toàn ở những bệnh nhân mắc NAFLD mà còn có thể có lợi bằng cách giảm nhiễm mỡ và xơ hóa, và ngăn ngừa tiến triển bệnh. Tuy nhiên, vì thông tin này xuất phát từ các nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu, các nghiên cứu tiền cứu là cần thiết để xác nhận những tác dụng có lợi này.

Tác dụng ở bệnh nhân xơ gan

Tác dụng của statin cũng đã được đánh giá ở bệnh nhân xơ gan. Theo hiểu biết tốt nhất của chúng tôi, chín nghiên cứu đã được báo cáo, tất cả chúng trong những năm gần đây: năm nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu và bốn RCTs. Các nguyên nhân chính của xơ gan trong các nghiên cứu khác nhau là nhiễm HCV hoặc HBV và uống rượu. Chỉ có một nghiên cứu bao gồm những bệnh nhân bị xơ gan liên quan đến NAFLD. Các nghiên cứu đoàn hệ bao gồm số lượng lớn bệnh nhân (lên đến 19.379 trong nghiên cứu lớn nhất) và được lấy từ cơ sở dữ liệu chi tiết bệnh nhân trong đó các điểm cuối chính là mất bù của xơ gan và tử vong trong bốn nghiên cứu, và sự phát triển của nhiễm trùng trong một. Bệnh nhân được điều trị bằng statin trong thời gian theo dõi được so sánh với những người không được điều trị bằng statin và các điểm cuối được điều chỉnh cho các biến gây nhiễu quan trọng nhất. Simvastatin là statin thường xuyên nhất được sử dụng trong tất cả các nghiên cứu. Phần lớn các nghiên cứu đã sử dụng phân tích chưa từng có cùng với phân tích phù hợp với điểm số. Statin luôn giảm nguy cơ mất bù và tử vong trong tất cả các nghiên cứu (tỷ lệ nguy hiểm dao động từ 0,29 đến 0,58 và 0,46 đến 0,66 cho mất bù và tử vong, tương ứng). Ngoài ra, một trong những nghiên cứu cho thấy giảm nguy cơ phát triển ung thư biểu mô tế bào gan.

Ba thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược, đã được báo cáo đánh giá hiệu quả của simvastatin (40 mg / ngày trong một hoặc ba tháng) hoặc atorvastatin (20 mg / ngày trong một tháng) đối với áp lực cửa, theo ước tính của HVPG, trong một loạt nhỏ bệnh nhân bị xơ gan và tăng huyết áp cửa. Hầu hết bệnh nhân là ChildPugh A và đã được điều trị xơ gan và rất ít người bị xơ gan Child-Pugh C. Điều trị bằng statin có liên quan đến việc giảm áp suất Cửa, theo ước tính của HVPG, trong khi không có ý nghĩa

những thay đổi đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Hơn nữa, trong 32% và 60% bệnh nhân được điều trị bằng simvastatin và 91% bệnh nhân được điều trị bằng atorvastatin trong ba nghiên cứu, mức giảm HVPGL lớn hơn 20%, cho thấy giảm đáng kể về mật lâm sàng trong áp lực cửa ở tỷ lệ đáng kể bệnh nhân điều trị.

Kết quả của RCT lớn nhất về tác dụng của simvastatin trong bệnh xơ gan đã được báo cáo rất gần đây. Trong nghiên cứu này, 158 bệnh nhân bị xơ gan và tăng huyết áp cửa được chọn ngẫu nhiên để nhận được simvastatin (20 mg / ngày trong hai tuần đầu, tiếp theo sau đó 40 mg / ngày) hoặc giả dược trong thời gian hai năm. Điểm cuối chính là sự kết hợp của tái chảy máu và cái tử vong. Trong thời gian theo dõi trung bình khoảng một năm, 30 trong số 78 (39%) bệnh nhân trong nhóm giả dược và 22 trong số 69 (31,9%) bệnh nhân trong nhóm simvastatin đạt đến điểm cuối chính (tỷ lệ nguy hiểm 0,82; CI 0,47 1,43; p = 0,42). Tuy nhiên, khi chỉ đánh giá tử vong, tỷ lệ tử vong là 22% ở nhóm giả dược so với 9% ở nhóm simvastatin (tỷ lệ nguy hiểm 0,39; CI 0,15 0 0,99; p = 0,03). Việc giảm tỷ lệ tử vong chủ yếu là do giảm các ca tử vong liên quan đến gan.

Kết hợp lại với nhau, kết quả của các nghiên cứu đoàn hệ và RCT cho thấy statin có tác dụng có lợi đối với sự tiến triển của bệnh xơ gan bằng cách giảm nguy cơ mất bù và cải thiện khả năng sống sót. Những tác dụng có lợi này có thể liên quan đến việc giảm tăng huyết áp cửa do simvastatin gây ra, tuy nhiên các khả năng khác không thể được loại trừ, đặc biệt là tác dụng có thể của statin trong việc giảm viêm hệ thống và gan. Tuy nhiên, các RCT tiếp theo trong một loạt lớn bệnh nhân có điểm cuối chính khó xác định là cần thiết để xác nhận tác dụng có lợi của statin đối với kết quả của bệnh nhân bị xơ gan. Về vấn đề này, một RCT đa trung tâm đánh giá tác động của sự kết hợp giữa simvastatin và rifaximin để ngăn ngừa tiến triển bệnh và phát triển suy gan cấp tính ở bệnh nhân xơ gan mất bù đang được tiến hành ở một số nước châu Âu.

An toàn của statin ở bệnh nhân mắc bệnh gan

Statin là một trong những loại thuốc được kê đơn nhiều nhất ở bệnh nhân tăng lipid máu và để phòng ngừa các biến cố tim mạch, và chúng thường được dung nạp tốt. Trên thực tế, tổn thương gan do thuốc liên quan đến statin là rất hiếm (<2 trường hợp / 1.000, 000 bệnh nhân) và có khả năng giảm tự nhiên. Tuy nhiên, một tác dụng phụ của statin có thể được quan tâm đặc biệt là độc tính cơ bắp. Phổ của độc tính cơ liên quan đến statin

được coi là bao gồm một số thực thể riêng biệt, từ đau cơ đến dạng nặng nhất và ít gặp hơn, rhabdomyolysis. Nguy cơ của các tác dụng phụ cơ do statin gây ra dường như có liên quan đến phơi nhiễm hệ thống statin, vì vậy nguy cơ nhiễm độc cơ liên quan đến statin tăng ở những bệnh nhân được điều trị với liều statin cao hơn, 82 và cả ở những bệnh nhân bị polymorphisms trong chất vận chuyển màng statin có tên OATP1B1 gây giảm vận chuyển statin và tăng phơi nhiễm với các thuốc này. Sự an toàn của statin ở bệnh nhân xơ gan đã được đánh giá trong bốn RCT đánh giá tác dụng của simvastatin hoặc atorvastatin đối với áp lực cửa và tỷ lệ xuất huyết tiêu hóa. Các nghiên cứu này bao gồm các bệnh nhân thuộc tất cả các nhóm Child-Pugh (A, B và C), nhưng tỷ lệ bệnh Child C thấp và những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan nặng đã được loại trừ. Không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào liên quan đến statin được báo cáo trong ba nghiên cứu này, tuy nhiên trong RCT lớn nhất của statin ở bệnh nhân xơ gan được thực hiện cho đến nay, 2/69 bệnh nhân được điều trị bằng simvastatin 40 mg / ngày đã phát triển tiêu cơ vân. Tác dụng phụ có khả năng nghiêm trọng này nên được xem xét trong tất cả các nghiên cứu mới điều tra về hiệu quả có thể của statin trong bệnh xơ gan. Về mặt lý thuyết, bệnh nhân bị xơ gan tiến triển có thể tăng nguy cơ vì khả năng tiếp xúc với thuốc nhiều hơn do chuyển hóa bị suy yếu bởi CYP3A4 ở gan. Ngoài ra, hoạt động của chất vận chuyển màng MRP2 giảm, có liên quan đến vận chuyển statin mật, đã được mô tả ở những bệnh nhân bị xơ gan. Cuối cùng, nồng độ bilirubin cao có thể ảnh hưởng đến chức năng chính xác của protein này và ngăn chặn sự thanh thải statin hiệu quả, có thể dẫn đến tăng phơi nhiễm với statin ở bệnh nhân xơ gan. Tuy nhiên, điều này sẽ yêu cầu điều tra trong các nghiên cứu trong tương lai. Hồ sơ an toàn của điều trị bằng statin ở bệnh nhân xơ gan là một vấn đề có liên quan cũng sẽ được đề cập trong Thử nghiệm lâm sàng của Liverhope, đã đề cập trước đó.

Phần kết luận

Ngày càng có nhiều mối quan tâm lâm sàng trong việc sử dụng statin cho một số bệnh mãn tính ngoài chỉ định truyền thống của họ trong bệnh tim mạch. Statin đã cho thấy các đặc tính chống viêm, chống xơ hóa và tái tạo, làm cho chúng trở thành một lựa chọn điều trị thú vị cho các bệnh gan mạn tính. Ban đầu, có những lo ngại đáng kể liên quan đến sự an toàn của statin ở bệnh nhân suy chức năng gan. Tuy nhiên, các nghiên cứu đoàn hệ và RCT nhỏ đã cung cấp bằng chứng ngày càng tăng rằng statin là an toàn và có khả năng có lợi ở những bệnh nhân mắc cả bệnh tiền xơ gan và những người bị xơ gan. Cần thêm RCT, với loạt bệnh nhân lớn hơn và các điểm cuối lâm sàng khó, trước khi statin có thể được khuyến nghị sử dụng ở những bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính.

Hình 1. Tác dụng Pleiotropic của statin đối với GTPase nhỏ ở gan. Sự giảm kích hoạt các GTPase RhoA nhỏ và Ras trong các tế bào gan và tế bào nội mô xoang gan dẫn đến những thay đổi trong con đường truyền tín hiệu tiếp theo, dẫn đến ít bị xơ hóa, viêm gan ít hơn và áp lực cửa thấp hơn. Các statin bổ sung có tác động trực tiếp đến các tín hiệu tăng trưởng và tăng sinh tế bào gan và do đó có thể hủy bỏ sự phát triển của ung thư biểu mô tế bào gan.

