

## Statins Induced Myopathy

Dr. Kaser Aldou<sup>\*</sup>  
Dr. Abd Alrazak Hassan<sup>\*\*</sup>  
Serpo Stephane<sup>\*\*\*</sup>

(Received 17 / 9 / 2017. Accepted 25 / 10 / 2017)

### □ ABSTRACT □

**Introduction:** Statins are the most important kind of antilipids, they are used widely for prevention and treatment of cardiovascular diseases and familial hypercholesterolemia cases. Statins are effective and relatively safe drugs, with some side effects that can lead to drug cessation. The muscular side effects are the most common ones.

**Aim of the study:** Investigation of statin associated muscle symptoms occurrence rate (Myalgia, weakness, muscle strength and muscles enzymes), and existence of a relation between the kind of statin, dosage and duration of use from one hand and the muscular symptoms and signs from the other hand.

**Methods:** An observational study of muscular symptoms in an unselected population of 106 patients receiving Statin in a usual care, outpatient setting in Tishreen and Alassad University Hospitals, Lattakia, Syria, from July 2016 to July 2017. We have excluded those who have any disease that can present with muscular symptoms (CTDs, Tumor patients, CRF patients, Thyroid disease, and hepatic disease) and those who are taking any drug that may cause such symptoms. Laboratory analysis was performed to exclude other causes of muscular symptoms, and also to see the impact of Statins on the muscular enzymes.

**Results:** %58.5 participants were female, 41.5% were male. 23.6% suffered from myalgia, most of them from proximal 12.3%, then 7.5% distal, and 3.8% generalized. %5.7 suffered from subjective muscular weakness. %3.8 suffered from an objective muscular pain. 3.7% of patients changed the kind of Statin they were on. And only one patient stopped the statin because of muscular cause. CPK elevation was noticed in 3.8% (less than two folds). When studying the relation between the kind of statin, dosage and duration of use from one hand and the muscular symptoms and signs from the other hand, P-Value was > 0.05.

**Keywords:** Myopathy, Statins, myotoxicity, myalgia

<sup>\*</sup> Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

<sup>\*\*</sup> Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

<sup>\*\*\*</sup> Postgraduate student, Department of internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

## الاعتلال العضلي المسبب بالاستاتينات

\*الدكتور كاسر الدو

\*\*الدكتور عبد الرزاق حسن

\*\*\*سريو استيفان

(تاريخ الإيداع 17 / 9 / 2017. قَبْلُ للنشر في 25 / 10 / 2017)

### □ ملخّص □

**مقدمة:** تعتبر الستاتينات الصنف الأكثر أهمية من مضادات الشحوم، وتستخدم على نحو واسع في الوقاية والعلاج في سياق الأمراض القلبية الوعائية وحالات فرط كوليسترول الدم العائلية بشكل أساسي. تعتبر أدوية فعّالة وآمنة نسبياً، مع بعض الآثار الجانبية التي قد تستدعي إيقاف الدواء. وتأتي الآثار الجانبية العضلية أو ما يسمى الاعتلال العضلي المسبب بالاستاتينات في مقدمة هذه الآثار.

**الهدف:** تحري نسبة حدوث الأعراض والعلامات العضلية المُحرّضة باستخدام الستاتين (الألم العضلي، الضعف العضلي، نقص القوة العضلية إضافة لارتفاع الخمائر العضلية)، وبيان وجود علاقة بين نوع الستاتين المستخدم وجرعته ومدة إعطائه من جهة والأعراض والعلامات العضلية من جهة أخرى.

**المواد والطرق:** شملت الدراسة 106 مرضى معالجين بالاستاتين من المراجعين لعيادات مستشفى الأسد وتشرين الجامعيين باللاذقية، سورية. خلال الفترة الواقعة ما بين تموز 2016 وتموز 2017. تم استبعاد المرضى الذين لديهم أسباب أخرى محتملة للأعراض والعلامات العضلية كأدواء النسيج الضام المختلفة ومرضى الأورام وقصور الدرق والقصور الكلوي والكبدية، ومن يستخدمون أدوية أخرى من شأنها أن تؤدي لضعف أو ألم عضلي. وتم إجراء التحاليل المخبرية لنفي الأسباب السابقة وبيان تأثير الستاتين على العضلات مخبرياً.

**النتائج:** شكّلت الإناث 58.5%، بينما كانت نسبة الذكور 41.5%. بلغت نسبة مرضى الدراسة الذين عانوا من ألم عضلي 23.6%، أغلبهم ألم عضلي داني (الحزام الكتفي أو الحوضي) 12.3%، يليه الألم العضلي القاصي (الربلة بشكل خاص) 7.5%، ثم الألم العضلي المعمم 3.8%. كما بلغت نسبة المرضى الذين عانوا من ضعف عضلي 5.7%، موزعاً بالتساوي بنسبة 1.9% لكل من الألم العضلي الداني والقاصي والمعمم. لوحظ نقصاً في درجة القوة العضلية لدى 3.8%. تم تغيير نوع الستاتين المستخدم بسبب الأعراض العضلية لدى 3.7%. تم إيقاف الدواء لدى مريض واحد فقط. بلغت نسبة ارتفاع مستويات CPK (أقل من ضعفي الحد الأعلى للطبيعي) 3.8%، بلغت نسبة ارتفاع مستويات AST، ALT في المصل 19.8%، 5.7%، على الترتيب، وكان ارتفاعهما أقل من ضعفي الحد الأعلى للطبيعي. لم يتبين وجود علاقة هامة إحصائياً بين كل من نوع الستاتين وجرعته ومدة استخدامه والأعراض والعلامات العضلية وخمائر كل من الكبد والعضلات ( $p\text{-value} > 0.05$ ).

**الكلمات المفتاحية:** الاعتلال العضلي (Myopathy)، الستاتين (Statins)، السمية العضلية (myotoxicity)، الألم العضلي (myalgia).

\*مدرّس، قسم الأمراض الباطنة (أمراض الجهاز الحركي)، كلية الطب، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

\*\*أستاذ مساعد، قسم الأمراض الباطنة (أمراض الجهاز الحركي)، كلية الطب، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

\*\*\*طالبة دراسات عليا في أمراض الجهاز الحركي (ماجستير)، كلية الطب، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

## مقدمة:

يُعرّف الاعتلال العضلي Myopathy على أنه أي مرض عضلي بدئي أو مُكتسب، غير ناتج عن اضطراب بتعصيب العضلة أو بالوصل العصبي العضلي. وهو غير خطير عادةً، يتضمّن ضعفاً عضلياً هيكلياً ومضضاً وألماً في عضلات الأطراف بشكل أساسي، مع احتمالية ارتفاع كرياتين فوسفو كيناز المصل Creatine Phosphokinase [1] [2].

تختلف الآليات المسببة للاعتلال العضلي بشكل واسع، وقد تكون خلقية أو وراثية، بدئية، إثنائية، استقلابية، التهابية، غذية، سُميّة أو محرّضة بالأدوية [2].

يُعرّف الاعتلال العضلي السُمّي أو المحرّض بالدواء على أنه تظاهرات تحت حادّة sub-acute ونادراً حادّة acute لأعراض الاعتلال العضلي؛ كالضعف والتعب والألم العضلي وارتفاع مستويات الكرياتين كيناز أو بيلة الميوجلوبين، لدى مريض لا يعاني من مرض عضلي، وذلك عند التعرّض لجرعات علاجية من أدوية معيّنة. عادةً ما تتحسن العلامات السريرية أو المخبرية للإصابة العضلية بعد إيقاف الدواء المتّهم، ما يدعم التأثير السببي لهذا الدواء السّام عضلياً [3]. تكون السُميّة العضلية عكوسة عادةً، ولكنها قد تكون غير عكوسة [4].

تُسبب بعض الأدوية الاعتلال العضلي عن طريق إصابة مباشرة للعضيات العضلية، كالمتقدرات Mitochondria، الجسيمات الحالة Lysosomes، البروتينات الليفية العضلية، أو بتعديل المستضدات العضلية Muscular Antigens، مما يؤديّ لتحريض رد فعل التهابي مناعي ذاتي، أو بتحريض آثار جهازية، كاضطرابات الشوارد، عوز غذائي أو سوء امتصاص، مما يُسيء لوظيفة العضلة بشكل ثانوي [4].

يوضّح الجدول (1) أشيع الأدوية المسببة للاعتلال العضلي [4]:

الجدول (1) أشيع الأدوية المسببة للاعتلال العضلي

خافضات الكوليستيرول	الستاتينات (تزيد كل من الفيبرات، النياسين، سيكلوسبورين، مضادات الفطور، الماكروليدات، أميودارون، فيراباميل خطورة حدوث اعتلال عضلي)
مضادات الالتهاب ومثبطات المناعة	ناكروليموس، دي بنسلامين، كولشيسين، سيكلوسبورين، انترفيرون ألفا، كلوروكين، الستيروئيدات
متفرقات	الكوكابين، الهيروين، الأمفيتامين، الكحول، مضادات الذهان، المعالجة الجينية، زيدوفودين،

تعتبر الخزعة العضلية أساسية لإثبات السُميّة العضلية، ولكنها قد لا تعطينا معلومات كافية كما يحدث عند بعض مرضى بيلة الميوجلوبين أو مرضى الضعف العضلي البسيط المسبب بالستاتينات أو بالمضاهات النكليوزيدية [4]. وتختلف أنماط الشذوذ النسيجي المشاهدة في سياق الاعتلالات العضلية السُميّة من تبدلات غير نوعية إلى اعتلال عضل التهابي أو نخر صريح [4].

الاعتلال العضلي المسبب بالستاتينات: الستاتينات عبارة عن مجموعة من الأدوية ذات منشأ فطري، تقوم بتثبيط أنزيم هيدروكسي ميتيل غلوتاريل كو إنزيم أ ريدوكتاز (HMG-CoA Reductase) بشكل نوعي في

الكبد [5][6]. وهو الأنزيم الذي يقوم بتحفيز تحويل HMG-CoA إلى حمض الميفالونيك Mevalonic Acid؛ طليعة الكولسترول [4].

وهي الصنف الأكثر أهمية بين خافضات الشحوم ومن أشيع الأدوية الموصوفة عالمياً، تتميز بكونها آمنة وجيدة التحمل عموماً، مما جعلها أساسية في علاج فرط كوليسترول الدم بسبب فعاليتها وأمانها الاستثنائي [7]. فأصبحت بالتالي حجر الزاوية في الوقاية من الأمراض القلبية الوعائية العصيدية وعلاجها بسبب فوائدها طويلة الأمد في إنقاص معدل الوفيات والمرضية بحوالي 25% [6]. تملك الستاتينات خصائص مضادة للالتهاب، فهي تخفّض مستويات High-sensitivity C-reactive protein hsCRP، كما أن لها خصائص مضادة للخثار [8] [9].

يعتبر الستاتين جيد التحمل عموماً [10]، إلا أن فعاليته المميزة في الوقاية والعلاج قد تصطدم بقضية عدم تحمل الستاتين [10] Statin Intolerance وتُتمثل الأعراض العضلية أكثر الآثار الجانبية انتشاراً وأهمية. وتتراوح درجات السمية العضلية المحدثة بالاستاتين من ارتفاع كرياتين كيناز لا عرضي لألم عضلي محتمل Tolerable Myalgia، ألم عضلي غير محتمل Intolerable Myalgia، اعتلال عضلي Myopathy، اعتلال عضلي شديد، انحلال عضلي Rhabdomyolysis، التهاب عضلي نخري متواسط مناعياً NAM [11].

يعتبر كل من العمر المتقدم، الجنس الأنثوي، حجم الجسم الصغير Low BMI، العرق الآسيوي، الانتانات الحادة، قصور الدرق غير المعالج، المرض الكلوي والكبدية، الداء السكري، نقص فيتامين D، الفترات ما حول الجراحة، قصة لأمراض عضلية بدئية، سوء استعمال الكحول، عصير الغريفون، الأدوية المرافقة من عوامل الخطورة لتطور الأعراض العضلية المحدثة باستخدام الستاتين [12]، إضافة لعوامل متعلقة بالدواء كالجرعة العالية، الخاصية المحبة للدم.

هنالك عوامل متعددة تسهم في الآلية الإراضية للسمية العضلية المحدثة بالاستاتين، حيث تم تسجيل شكلين إمرضيين مختلفين من الاعتلال العضلي، سمي ومناعي ذاتي. توجد الأضداد الذاتية تجاه إنزيم HMG-CoA reductase في عينات الخزعة العضلية المأخوذة من مرضى الاعتلال العضلي النخري المناعي الذاتي، ولا يتحسن هذا النمط بإيقاف الستاتين عموماً ويتطلب علاجاً بمثبطات المناعة على النقيض من الأشكال الأخرى من الأعراض العضلية [13].

## أهمية البحث وأهدافه:

### أهمية البحث:

تنبع أهمية البحث من عدم وجود دراسات محلية عن نسبة شيوع الأعراض العضلية المحرّضة باستخدام الستاتين وعلاقتها بنوع الستاتين وجرعته ومدّة العلاج، رغم الأهمية الكبرى التي تحتلها الستاتينات في الوقاية والعلاج في سياق الأمراض القلبية الوعائية، واستخداماتها الأخرى المختلفة بما فيها حالات فرط كوليسترول الدم العائلية، حيث تُشكّل الأعراض العضلية أكثر أسباب إيقاف الدواء شيوفاً على الإطلاق، كانت هذه الدراسة لتحري أهمية هذه الأعراض واستطباب إيقاف الدواء أو الاستمرار به لتجنب إدخال المرضى في مخاوف ومآهات مبالغ بها، وتجنب إيقاف الدواء عشوائياً.

### أهداف البحث:

- ✓ تحري نسبة حدوث الأعراض والعلامات العضلية المُحرّضة باستخدام الستاتين (الألم العضلي، الضعف العضلي، نقص القوة العضلية إضافة لارتفاع الخمائر العضلية) لدى مرضى عينة الدراسة المأخوذة من عيادات مستشفى الأسد وتشرين الجامعيين.
- ✓ تحري وجود علاقة بين نوع الستاتين المستخدم والأعراض العضلية.
- ✓ تحري وجود علاقة بين نوع الستاتين وارتفاع كل من الخمائر العضلية وخمائر الكبد.
- ✓ تحري وجود علاقة بين جرعة ومدّة استخدام الستاتين والأعراض العضلية والخمائر العضلية وخمائر الكبد.

### عينة البحث:

عينة عشوائية بسيطة، تضمّنت 106 مرضى معالجين بالستاتين من المرضى المراجعين لعيادات مستشفى الأسد وتشرين الجامعيين باللادقية خلال الفترة الواقعة ما بين تموز 2016 وتموز 2017، وتم استبعاد المرضى الذين يأخذون أدوية من شأنها أن تؤدي لاعتلالات عضلية ما عدا الستاتينات، مرضى الاعتلالات العضلية البدئية والثانوية المزمنة في سياق أدواء النسيج الضام المختلفة، مرضى الأورام، مرضى الأمراض المزمنة (القصور الكبدي، القصور الكلوي، قصور الدرق، فرط نشاط الدرق).

### طرائق البحث ومواده:

تم تصميم استمارة استبيان خاصة بالدراسة، شملت بيانات المرضى الشخصية والمرضية ونتائج الاستقصاءات السريرية والمخبرية.

بعد أخذ موافقة المرضى على الدخول في الدراسة، تم أخذ قصة مرضية مفصلة تشمل سوابق المريض الشخصية والعائلية والدوائية ونوع الستاتين المستخدم والجرعة ومدة الإطعام والأدوية المرافقة، إضافة للأعراض العضلية (الألم والضعف العضلي)، مع إجراء فحص سريري كامل واستقصاء القوة العضلية عن طريق السلم المتعارف عليه. وتم إجراء التحاليل المخبرية التالية (تعداد عام وصيغة، البولة الدموية، كرياتينين الدم، سرعة التثقل، CRP، TSH، الكرياتينين فوسفوكيناز CPK، خمائر الكبد، LDH، كالسيوم الدم، صوديوم الدم، بوتاسيوم الدم، تحاليل مناعية في حال الشك بمرض مناعي) وذلك لنفي الأسباب الأخرى للأعراض والعلامات العضلية ولقياس تأثير الستاتين على الخمائر العضلية وخمائر الكبد. وكان من المقرر إجراء خزعة عضلية عند الحاجة.

### النتائج والمناقشة:

#### النتائج:

تضمّنت عينة الدراسة 106 مرضى، وقد بلغ متوسط أعمارهم 59.52 عاماً، حيث تراوحت الأعمار بين 30 و89 عاماً، منهم 62 مريضة من الإناث (58.5%)، و44 مريضاً من الذكور (41.5%). تضمّنت الدراسة 106 مرضى، معالجون بأربعة أنواع من الستاتين. منهم 55 مريضاً معالجاً بـ (Atorvastatin) (51.9%)، و47 مريضاً معالجاً بـ (Rosuvastatin) (44.3%)، ومريضين اثنين معالجين بـ (Pitavastatin) (1.9%)، ومريضين اثنين معالجين بـ (Simvastatin) (1.9%). ما يعني أن 96.2% من مرضى العينة عولجوا بالأتورفاستاتين أو الروزوفاستاتين.

تم اعتبار جرعات الاثورفاستاتين منخفضة عندما كانت 10 ملغ/يوم، ومتوسطة بين 20 و 40 ملغ/يوم، وعالية عندما كانت 80 ملغ/يوم، وتم اعتبار جرعات الروزوفاستاتين منخفضة عندما كانت 5 ملغ/يوم، ومتوسطة عندما كانت بين 10 و 20 ملغ/يوم، وعالية عندما كانت 40 ملغ/يوم، بينما تم اعتبار جرعات السيمفاستاتين منخفضة عندما كانت 5 ملغ/يوم، ومتوسطة عندما كانت 20 ملغ/يوم، وعالية اذا كانت 40 ملغ/يوم. واعتبرت جرعات البيتافاستاتين منخفضة عندما كانت 1 ملغ/يوم، ومتوسطة 2 ملغ/يوم، وعالية 4 ملغ/يوم.

كان متوسط مدة العلاج بالستاتين عند عينة الدراسة 4.38 عاماً بمجال (اسبوع و 20 عام).  
لم يُلاحظ أي ألم عضلي تالي لاستخدام الستاتين عند 81 من أصل 106 مريض؛ أي بنسبة 76.4% من مجمل مرضى العيئة، بينما لوحظ حدوث ألم عضلي دان لدى 13 مريض؛ أي بنسبة 12.3%، وألم عضلي قاصي لدى 8 مرضى؛ أي بنسبة 7.5%، وألم عضلي معمم لدى 4 مرضى؛ أي بنسبة 3.8%.  
لم يُلاحظ أي ضعف عضلي تالي لاستخدام الستاتين لدى 100 من أصل 106 مريض، أي بنسبة 94.3% من مرضى العينة، بينما لوحظ ضعف عضلي داني لدى مريضين اثنين أي بنسبة 1.9%، وضعف عضلي قاصي لدى مريضين اثنين أي بنسبة 1.9%، وضعف عضلي معمم لدى مريضين اثنين أي بنسبة 1.9%.  
لم يلاحظ أي تغير في القوة العضلية عند 102 مريض من أصل 106 مريض أي بنسبة مئوية 96.2%، بينما كانت درجة القوة العضلية يساوي 5/4 عند أربعة مرضى من أصل 106 أي بنسبة مئوية 3.8%.  
وتبيّن أن 102 مريض من اصل 106 لم يغيروا نوع الستاتين المستخدم بنسبة مئوية 96.2%، بينما تمّ تغيير نوع الستاتين عند ثلاثة مرضى من Atorvastatin إلى Rosuvastatin بنسبة مئوية 2.8%، وتم تغيير نوع الستاتين عند مريض واحد فقط من Rosuvastatin إلى Atorvastatin بنسبة مئوية 0.9%، وذلك بسبب الأعراض العضلية لديهم.

كما تم إيقاف الدواء عند مريض واحد فقط نتيجة الأعراض العضلية، وحدث التحسن السريري خلال شهر واحد من إيقاف الدواء، ولم يوقف أي من بقية المرضى الـ 105 الدواء.  
لوحظ الكرياتينين فوسفو كيناز ضمن الحدود الطبيعية عند 102 مريضاً من أصل 106 مريض بنسبة 96.2%، بينما كان مرتفعاً ضعفي الطبيعي عند 4 مرضى بنسبة 3.8%. وكانت LDH مرتفعة ارتفاعاً طفيفاً فوق الحد الأعلى للطبيعي عند 20 مريض من أصل 106 مريض بينما كانت طبيعية عند 86 مريض.  
كان ALT طبيعياً عند 100 مريض من أصل 106 بنسبة مئوية 94.3%، بينما كان مرتفعاً أقل من ضعفي الحد الأعلى للطبيعي عند 6 مرضى من أصل 106 بنسبة مئوية 5.7%. بينما كان AST طبيعياً عند 85 مريض من أصل 106 بنسبة مئوية 80.2%، بينما كان مرتفعاً أقل من ضعفي الحد الأعلى للطبيعي عند 21 مريض من أصل 106 بنسبة مئوية 19.8%.

يوضّح الجدول (2) العلاقة بين نوع الستاتين المستخدم والألم العضلي:

الجدول (2)

		نوع الستاتين المستعمل				المجموع	P-value
		Atorvastatin	Rosuvastatin	Pitavastatin	Simvastatin		
لا يوجد		39	40	1	1	81	
		70.9%	85.1%	50.0%	50.0%	76.4%	
معّم		3	1	0	0	4	
		5.5%	2.1%	0.0%	0.0%	3.8%	

الألم العضلي	داني	10	2	0	1	13	.128
		18.2%	4.3%	0.0%	50.0%	12.3%	
	قاصي	3	4	1	0	8	
		5.5%	8.5%	50.0%	0.0%	7.5%	
المجموع		55	47	2	2	106	
		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

يوضح الجدول (3) العلاقة بين نوع الستاتين المستخدم والضعف العضلي:

الجدول (3)

		نوع الستاتين المستعمل				المجموع	p-value
		Atorvastatin	Rosuvastatin	Pitavastatin	Simvastatin		
الضعف العضلي	لا يوجد	51	45	2	2	100	.990
		92.7%	95.7%	100.0%	100.0%	94.3%	
	معهم	1	1	0	0	2	
		1.8%	2.1%	0.0%	0.0%	1.9%	
	داني	2	0	0	0	2	
		3.6%	0.0%	0.0%	0.0%	1.9%	
	قاصي	1	1	0	0	2	
		1.8%	2.1%	0.0%	0.0%	1.9%	
المجموع		55	47	2	2	106	
		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

يوضح الجدول (4) العلاقة بين نوع الستاتين والقوة العضلية:

الجدول (4)

		نوع الستاتين المستعمل				المجموع	p-value
		Atorvastatin	Rosuvastatin	Pitavastatin	Simvastatin		
القوة العضلية	4.00	2	2	0	0	4	.979
		3.6%	4.3%	0.0%	0.0%	3.8%	
	5.00	53	45	2	2	102	
		96.4%	95.7%	100.0%	100.0%	96.2%	
المجموع		55	47	2	2	106	
		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

يوضح الجدول (5) العلاقة بين نوع الستاتين وCPK:

الجدول (5)

		نوع الستاتين المستعمل				المجموع	p-value
		Atorvastati n	Rosuvastatin	Pitavastati n	Simvastati n		
CPK	طبيعي	52	46	2	2	102	.817
		94.5%	97.9%	100.0%	100.0%	96.2%	
	ضعفي الحد	3	1	0	0	4	

	الأعلى للطبيعي	5.5%	2.1%	0.0%	0.0%	3.8%
المجموع		55	47	2	2	106
		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

يوضّح الجدول (6) العلاقة بين نوع مدة استخدام الستاتين والألم العضلي:

الجدول (6)

	المدة years				p-value
	العدد	متوسط المدة	أقل مدة	أطول مدة	
الألم العضلي	لا يوجد	81	4.3837	.02	20.00
	ألم عضلي معمم	4	7.0208	.08	16.00
	ألم عضلي داني	13	3.4641	.10	10.00
	ألم عضلي قاصي	8	4.6375	.10	10.00
	المجموع	106	4.3896	.02	20.00

يوضّح الجدول (7) العلاقة بين نوع مدة استخدام الستاتين الضعف العضلي:

الجدول (7)

	المدة years				p-value
	العدد	متوسط المدة	أقل مدة	أطول مدة	
الضعف العضلي	لا يوجد	100	4.3142	.02	20.00
	ضعف عضلي معمم	2	8.0417	.08	16.00
	ضعف عضلي داني	2	2.9000	.80	5.00
	ضعف عضلي قاصي	2	6.0000	2.00	10.00
	المجموع	106	4.3896	.02	20.00

يوضّح الجدول (8) العلاقة بين مدة استخدام الستاتين والقوة العضلية:

الجدول (8)

	المدة years				p-value
	العدد	متوسط المدة	أقل مدة	أطول مدة	
القوة العضلية	4.00	4	7.0208	.08	16.00
	5.00	102	4.2864	.02	20.00
	المجموع	106	4.3896	.02	20.00
					<b>.209</b>



يوضّح الجدول (9) العلاقة بين مدة استخدام الستاتين ومستويات CPK:

الجدول (9)

CPK	المدة years				p-value
	العدد	متوسط المدة	أقل مدة	أطول مدة	
طبيعي	102	4.4147	.02	20.00	.761
غير طبيعي	4	3.7500	1.00	10.00	
المجموع	106	4.3896	.02	20.00	

يوضّح الجدول (10) العلاقة بين جرعة الستاتين المستخدم والألم العضلي:

الجدول (10)

		جرعة الستاتين المستخدم			المجموع	p-value
		جرعة منخفضة	جرعة متوسطة	جرعة مرتفعة		
الألم العضلي	لا يوجد	32	43	6	81	.546
		84.2%	70.5%	85.7%	76.4%	
	ألم عضلي معمم	0	4	0	4	
		0.0%	6.6%	0.0%	3.8%	
	ألم عضلي داني	4	8	1	13	
		10.5%	13.1%	14.3%	12.3%	
	ألم عضلي قاصي	2	6	0	8	
5.3%		9.8%	0.0%	7.5%		
المجموع		38	61	7	106	
		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

يوضّح الجدول (11) العلاقة بين جرعة الستاتين المستخدم والضعف العضلي:

الجدول (11)

		جرعة الستاتين المستخدم			المجموع	p-value
		جرعة منخفضة	جرعة متوسطة	جرعة مرتفعة		
الضعف العضلي	لا يوجد	37	56	7	100	.768
		97.4%	91.8%	100.0%	94.3%	
	ضعف عضلي معمم	0	2	0	2	
		0.0%	3.3%	0.0%	1.9%	
	ضعف عضلي داني	1	1	0	2	
		2.6%	1.6%	0.0%	1.9%	
	ضعف	0	2	0	2	

	عضلي داني	0.0%	3.3%	0.0%	1.9%
المجموع		38	61	7	106
		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

يوضّح الجدول (12) العلاقة بين جرعة الستاتين المستخدم والقوة العضلية:

الجدول (12)

		جرعة الستاتين المستخدم			المجموع	p-value
		جرعة منخفضة	جرعة متوسطة	جرعة مرتفعة		
القوة العضلية	4	0	4	0	4	.216
		0.0%	6.6%	0.0%	3.8%	
	5	38	57	7	102	
		100.0%	93.4%	100.0%	96.2%	
المجموع		38	61	7	106	
		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

يوضّح الجدول (13) العلاقة بين جرعة الستاتين المستخدم ومستويات CPK:

الجدول (13)

		جرعة الستاتين المستخدم			المجموع	p-value
		جرعة منخفضة	جرعة متوسطة	جرعة مرتفعة		
CPK	طبيعي	37	58	7	102	.729
		97.4%	95.1%	100.0%	96.2%	
	غير طبيعي	1	3	0	4	
		2.6%	4.9%	0.0%	3.8%	
المجموع		38	61	7	106	
		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

#### الاستنتاجات والتوصيات:

- تبيّن أن الأتورفاستاتين والروزوفاستاتين أشيع الستاتينات استعمالاً لدى مرضى الدراسة، حيث بلغت نسبة مرضى العيّنة الموضوعين على الأتورفاستاتين أو الروزوفاستاتين 96.2%.
- لوحظ وجود ألم عضلي لدى 23.6% من مرضى العيّنة، أغلبهم ألم عضلي داني (الحزام الكتفي أو الحوضي) 12.3%، يليه الألم العضلي القاصي (الربلة بشكل خاص) 7.5%، ثم الألم العضلي المعمم 3.8%. وهذا يتوافق مع العديد من الدراسات العالمية حيث يغلب تواتر الألم العضلي الداني، بينما يتعارض مع بعضها الآخر حيث غلب تواتر الألم العضلي القاصي.
- لوحظ وجود ضعف عضلي (شخصي subjective) لدى 5.7% من مرضى العيّنة، موزعاً بالتساوي بنسبة 1.9% لكل من الألم العضلي الداني والقاصي والمعمم.

• بينما لوحظ نقصاً في درجة القوة العضلية (ضعف عضلي موضوعي objective) لدى 3.8% من مرضى العيئة، حيث كانت درجة القوة العضلية 4 من 5 درجات.

• تم تغيير نوع الستاتين المستخدم عند 3.7% من مرضى الدراسة بسبب الأعراض العضلية، حيث تم التغيير من أتورفاستاتين لـ روزفاستاتين عند 2.8%، ومن روزفاستاتين لـ أتورفاستاتين عند 0.9%. كما تم إيقاف الدواء بسبب الأعراض العضلية لدى مريض واحد فقط من مرضى الدراسة، وحدث التحسن السريري خلال شهر واحد من إيقاف الدواء، ويتوافق ذلك مع العديد من الدراسات العالمية .

• بلغت نسبة ارتفاع مستويات الكرياتينين فوسفوكيناز 3.8%، وكان الارتفاع أقل من ضعفي الحد الأعلى للطبيعي.

• بلغت نسبة ارتفاع مستويات AST في المصل 19.8%، و ALT 5.7%، وكان ارتفاعهما أقل من ضعفي الحد الأعلى للطبيعي.

• لم يلاحظ علاقة هامة إحصائياً عند دراسة العلاقة بين نوع الستاتين المستخدم وكل من الالم العضلي، الضعف العضلي، درجة القوة العضلية، الخمائر العضلية. وقد يعود ذلك للعديد من العوامل منها صغر حجم العينة.

• لم يلاحظ علاقة هامة إحصائياً عند دراسة العلاقة بين مدة استخدام الستاتين وكل من الالم العضلي، الضعف العضلي، درجة القوة العضلية، الخمائر العضلية، وخمائر الكبد.

• لم يلاحظ علاقة هامة إحصائياً عند دراسة العلاقة بين جرعة الستاتين المستخدم وكل من الالم العضلي، الضعف العضلي، درجة القوة العضلية، الخمائر العضلية، وخمائر الكبد. وقد يعود ذلك للعديد من العوامل منها صغر حجم العينة، والنسبة القليلة الموضوعة على جرعات عالية من الستاتين (7 مرضى فقط من أصل 106 مرضى) أي بسبب عدم تجانس العينة.

#### الدراسة الإحصائية:

✓ تم استخدام البرنامج الإحصائي IBM SPSS Statistics 20، وتم الاعتماد على النسب المئوية والأشكال البيانية (pie chart) في المتغيرات الوصفية لتوصيف العينة، بينما استُخدمت مقاييس التشتت (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري) بالنسبة للمتغيرات الكمية. معامل ارتباط بيرسون Persons Correlation. كاي مربع Chi Squire. اختبار أنوفا من جهة واحدة One Way Anova Test. dependent- Samples T Test. الشكل البياني للأعمدة Barchart.

✓ اعتبرت قيمة  $P\text{-Value} \leq 0,05$  ذات دلالة إحصائية هامة.

#### التوصيات:

• استقصاء الأعراض العضلية والقوة العضلية ومختلف الأسباب والأدوية وعوامل الخطورة المختلفة إضافة لإجراء فحوص مخبرية قبل البدء بالعلاج بالستاتين، مع فحوص دورية للخمائر العضلية عند المرضى ذوي الخطورة أو الذين يعانون من أعراض أو علامات عضلية.

• الانتباه بشكل أكبر للأعراض البسيطة التي قد يهملها المريض عادةً كالتشنجات العضلية أو الاحساس بعدم الارتياح، البول غامق اللون، وخاصة اذا حدثت هذه الأعراض مع حمى ودعث، دون جعل ذلك هاجساً يعيق المريض ويقوده لإيقاف الدواء.

• الوقاية هي المقاربة الأفضل تجاه الأعراض العضلية المسببة بالستاتينات، كاستخدام جرعات منخفضة للوصول لمستوى كولسترول جيد، مع تجنب الأدوية الأخرى المعروفة بزيادة خطورة حدوث اعتلال عضلي.

• إيقاف الدواء عند حدوث الأعراض الشديدة مع كرياتينين كيناز طبيعي.

## المراجع:

- [1] TOMLINSON, S.; MANGIONE, K. "Potential adverse effects of statins on muscle," *Phys. Ther.*, vol. 4, 2–4, 2005.
- [2] OWCZAREK, J. JASIŃSKA, M.; ORSZULAK-MICHALAK, D. "Drug-induced myopathies . An overview of the possible mechanisms," 23–34, 2005.
- [3] VALIYIL, R.; CHRISTOPHER-STINE, L. "Drug-related Myopathies of Which the Clinician Should Be Aware," 213–220, 2010.
- [4] DALAKAS, M. C. "Toxic and drug-induced myopathies," 832–838, 2009.
- [5] SIRTORI, C. R. "The pharmacology of statins," *Pharmacol. Res.*, vol. 88, pp. 3–11, 2014.
- [6] UCAR, M. MJÖRNDAL, T. ; DAHLQVIST, R. "HMG-CoA Reductase Inhibitors and Myotoxicity," vol. 22, no. 6, pp. 441–457, 2000.
- [7] MYOPATHY, S.*et al.*, "Brief Communication," no. 12, 581–586, 2017.
- [8] RAO, A. D.; MILBRANDT, E. B. "To JUPITER and beyond: Statins , inflammation , and primary prevention," 2–4, 2010.
- [9] FLOREZ, J. C.*et al.*, "New England Journal," Group, p. ka, 2006.
- [10] BRUCKERT, E. HAYEM, G. DEJAGER, S. YAU, C.; BÉGAUD, B. "Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients - The PRIMO study," *Cardiovasc. Drugs Ther.*, vol. 19, no. 6, pp. 403–414, 2005.
- [11] MUNTEAN, D. M. *et al.*, "Statin-associated myopathy and the quest for biomarkers: can we effectively predict statin-associated muscle symptoms?," *Drug Discov. Today*, vol. 0, no. 0, 2016.
- [12] MANOLIS, A.S. "Statin-Induced Musculoskeletal Problems : Disconcerting Reports and Data \*," vol. 10, no. 1, 32–36, 2015.
- [13] MAMMEN, A. L. "HHS Public Access," vol. 52, no. 2, 189–195, 2016.