

Statinová intolerance v otázkách a odpovědích

Statin intolerance in questions and answers

Martin Šatný¹, Eva Tůmová¹, Jaroslav Alois Hubáček^{1,2}, Michal Vrablík¹

¹Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

²Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

✉ MUDr. Martin Šatný | martin.satny@vfn.cz | www.vfn.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 30. 9. 2024

Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 13. 11. 2024

Abstrakt

Poruchy metabolismu lipidů a lipoproteinových částic patří k nejčastějším metabolickým onemocněním vůbec, a není tedy s podivem, že hypolipidemika, zejména pak statiny, představují jedny z nejčastěji předepisovaných léků. V médiích, mezi laickou, ale bohužel často i odbornou veřejností se šíří zvěsti o četných a závažných nežádoucích účincích (NÚ) statinů, přičemž v tomto kontextu se nejčastěji zmiňují myopatie, myalgie, či dokonce rhabdomyolýza. Právě svalové obtíže (SAM – Statin-Associated Myopathy) jsou považovány za statinovou intoleranci sensu stricto a té bude věnováno také následující sdělení. Data o jejím výskytu se značně liší v závislosti na typu studie, z níž vycházejí, tj. prevalence SAM osciluje mezi 0–29 %. I přes řadu snah dosud není k dispozici žádný marker, který by jasně dokládal, resp. předvídal možnost rozvoje tohoto NÚ u daného pacienta. Jakkoli je v souvislosti s možnou statinovou intolerancí často monitorována kreatinkináza, korelace mezi jejím zvýšením a možnou SAM je velmi malá. Genetické testování predikce rozvoje myalgií nenabýlo podstatnějšího významu (s výjimkou simvastatinu, ten jen však využíván zcela okrajově). Jejím možným řešením je pak snížení dávky preskribovaného statinu, výměna preparátu či vhodná kombináční léčba. Výše uvedené intervence ve většině případů vedou k vymizení obtíží a dobré toleranci léčby, která se v budoucnu projeví kýženou redukcí kardiovaskulárního rizika.

Klíčová slova: hypolipidemika – kreatinkináza – KV-riziko – myalgie – myopatie – statinová intolerance

Abstract

Disorders of lipid and lipoprotein metabolism are among the most common metabolic diseases in general and it is not surprising that lipid-lowering therapies, especially statins, are among the most prescribed drugs in general. In the media, among the general public, but unfortunately often also among the professionals, numbers of serious adverse effects (AEs) of statins are discussed, with myopathy, myalgia or even rhabdomyolysis being the most frequently resonating in this context. It is statin-associated myopathy (SAM) that is considered statin intolerance sensu stricto; this will also be the focus of the following topic. Data on its prevalence vary considerably depending on the type of study on which they are based, i.e. the prevalence of SAM ranges between 0–29 %. Despite many efforts, there is still no marker that clearly demonstrates or predicts the possibility of developing SAM in a given patient. Although creatine kinase is frequently monitored in the context of possible statin intolerance, there is little correlation between its elevation and possible SAM. Genetic testing on the side of possible prediction of myalgia development has not gained significant importance (with the exception of simvastatin, but this is only marginally used statin). Its possible solution is to reduce the dose of the statin, to change the statin or to use an appropriate combination therapy. In most cases, the above interventions lead to the disappearance of difficulties and good tolerance of treatment, which in the future will result in the desired reduction of CV risk.

Key words: creatine kinase – CV risk – lipid-lowering therapy – myalgia – myopathy – statin intolerance

Jak je SAM definována?

Zcela zásadní je rozlišování definice literární a definice akceptované z pohledu plátce – zdravotní pojišťovny.

V prvním případě se jedná o intoleranci 2 po sobě jdoucích statinů, a to z důvodu klinických obtíží – myopatií či

myalgií, jež jsou provázeny elevací kreatinkinázy (CK – Creatine Kinase) > 4krát nad horní mez normy; po vysazení daného preparátu by obtíže měly vymizet a následně se objevit po jeho znovunasazení; popřípadě dochází k opětovnému nárůstu CK [1].

Pro potřeby plátce je pak SAM definována (příznivěji) jako přítomnost klinických obtíží (myalgie, myopatie aj), které prokazatelně souvisejí s podáváním statinu, tj. objeví se po nasazení a vymizí po vysazení. Podmínkou intolerance není dokumentovaná kinetika CK, obdobně jako nemusí být opětovně podáván již anamnesticky netolerovaný statin (pozn. autora – vždy musí být vyzkoušen atorvastatin a rosuvastatin v minimální dávce 10 mg). Vše musí být však řádně zaznamenáno ve zdravotnické dokumentaci [2].

Prostá asymptomatická elevace CK (za pravidelných kontrol jak laboratorních, tak klinických – lze tolerovat až 10násobek horního limitu normy) statinovou intolerancí není [1].

Představuje SAM reálný problém?

Jak již bylo poznamenáno v úvodu, jedná se o nejčastěji referovaný nežádoucí účinek (NÚ) vznikající v souvislosti s podáváním statinů, a to s udávanou prevalencí mezi 0–29 % v závislosti na typu výchozí studie [3,4]. Z širokého rozmezí dokumentované prevalence je zřejmé, že SAM jistě klinický problém představuje, jakkoli jeho skutečnou četnost nejsme s to ozřejmit, jelikož není k dispozici žádný spolehlivý marker, který by jasně odlišil skutečné statinové intolerance od domnělých. Monitorace CK nemusí být přínosná; řada symptomatických pacientů má CK hluboko v referenčním rozmezí, a naopak. Vždy je vhodné stanovení hladiny CK ještě před zahájením podávání statinu, jelikož část pacientů může mít makroformu enzymu CK, která je pak mylně interpretována jako výrazná elevace CK v souvislosti s podáváním statinů [5].

Jak má vlastně SAM „bolet“?

Typická symptomatologie, kterou bychom měli považovat za SAM, bývá popisována jako symetrická svalová bolest (diskomfort) v oblasti kyčlí/steh, lýtek či obecně pleťenců. Někdy jsou pacienti referovány symptomy podobné myalgiím při virových onemocněních („jako při chřipce“). Asymetrické či lokalizované unilaterální bolesti, artralgie či noční křeče do obrazu SAM zpravidla nepatří. Bolesti se objevují vešměs do měsíce od zahájení terapie a zhruba po 2 týdnech od jejího vysazení by měly vymizet. K dispozici máme podpůrný „skórovací“ systém, jež nám do jisté míry pomáhá rozlišovat SAM o jiných typech myoskeletálních bolestí – podrobněji tab. 1 [6].

Kdo je v riziku SAM?

Možné rizikové faktory, které mohou vést k rozvoji SAM, pro přehlednost shrnuje tab. 2.

Co víme o patogenezi SAM?

Řada autorů se věnovala problematice ozřejmění patofyziologického podkladu vzniku SAM, avšak doposud nebyly její přesné mechanismy detailně popsány. V tomto kontextu se hovoří zejména o možné genetické predispozici, mitochondriální dysfunkci, narušení endogenní syntézy cholesterolu (dle některých autorů může vyústit až v možnou apoptózu

buněk), roli oxidativního stresu, alteraci kalciového metabolismu či vztahu k deficitu vitamínu D. Genetické analýzy sice vedly k objevu některých abnormalit, jakkoli jejich klinické využití je limitované (jedná se o možnost bližší determinace intolerance simvastatinu, který je však v klinické praxi prakticky opuštěný) a bohužel ne univerzálně použitelné pro celou lékovou skupinu, proto se také rutinně nedoporučuje [7].

Jak SAM prokázat či monitorovat?

Průkaz SAM se opírá vešměs o důkladný odběr anamnézy s důrazem na objasnění příčinné souvislosti mezi podáváním statinu a obtížemi nemocného. V nejasných situacích může využít „skórovacího“ systému SAM, jež je uveden v tab. 1. Monitorace SAM je velmi svízelná a doposud jediným (a bohužel nespolehlivým) markerem je CK, přičemž její zvýšení při SAM je značně variabilní; ostatně pro potřeby indikace nákladnější injekční léčby v případě SAM není její elevace podmínkou [2].

Jaké mohou být jiné příčiny elevace CK?

Elevace CK může provázet myopatie jakékoliv etiologie, neurologická onemocnění, abúzus alkoholu, hypotyreózu, malignitu nebo recentní svalovou aktivitu (zejména v posledních 3 dnech). Relativně vzácnou příčinou zvýšeného CK může

Tab. 1 | Hodnocení bolestí svalů při SAM. Upraveno dle [6]

klinické symptomy (nové nebo zhoršené bez zjevného vysvětlení)	skóre
regionální distribuce/charakter	
▪ symetrická bolest flexorů kyčlí/steh	3
▪ symetrická bolest lýtek	2
▪ symetrická bolest proximálních svalů	2
▪ nespecifická asymetrická intermitentní bolest	1
časový faktor	
▪ začátek výskytu symptomů < 4 týdnů	3
▪ začátek výskytu symptomů 4–12 týdnů	2
▪ začátek výskytu symptomů > 12 týdnů	1
změna po přerušení podávání statinu	
▪ zlepšení po přerušení (< 2 týdnů)	2
▪ zlepšení po přerušení (2–4 týdnů)	1
▪ nedošlo ke zlepšení po přerušení (> 4 týdnů)	0
změna po opětovném podávání statinu	
▪ stejné symptomy se objevily po < 4 týdnech	3
▪ stejné symptomy se objevily po 4–12 týdnech	1
výsledek hodnocení bolestí svalů při SAM	
▪ pravděpodobná souvislost se statinem	9–11
▪ možná souvislost se statinem	7–8
▪ nepravděpodobná souvislost se statinem	< 7

být také idiopatická tzv. hyperCKemie, resp. tzv. makroCKemie [7].

Jaké léky mohou přispět k rozvoji SAM?

Celé řadě NÚ se lze vyhnout znalostí a respektováním možných lékových interakcí; zpozorníme při současném podávání amiodaronu, propafenonu, verapamilu, amlodipinu, makrolidových antibiotik či azolových antimykotik. Riziková může být pro SAM také kombinace vysokých dávek statinů s fenofibrátem [5].

Jaké jsou dopady SAM?

Tak jako v případě jakýchkoliv jiných NÚ vede SAM k dočasnému přerušení či dokonce ukončení léčby statiny, což v konečném důsledku vede nejen k nedůvěře pacienta ve zvolenou medikaci (zhoršení adherence, resp. persistence k léčbě), ale také k nárůstu jeho KV-rizika. Ze studií je velmi dobře dokumentována skutečnost, že každé snížení LDL-C o 1 mmol/l vede k poklesu KV-rizika o cca 20 % [8]. Vždy je tedy nezbytné věnovat pacientovi dostatek času a empatie, abychom získali jeho důvěru a společně našli pro něj vhodnou (a jím tolerovanou) hypolipidemickou léčbu.

Jak SAM řešit?

Vždy bychom měli usilovat o podávání statinu (atorvastatinu, rosuvastatinu nebo fluvastatinu), a to i malé dávky 1krát denně

či ve 2–3 denních intervalech (např. 5 mg rosuvastatinu denně, obden nebo 2- až 3krát týdně). Lékem do kombinace je pak samozřejmě ezetimib či u nejrizikovějších nemocných některý z moderních injekčních preparátů (*pozn. autora* – často nutnost řešit úhradu cestou revizního lékaře a paragrafu §16). Relativně krátce je pak k dispozici právě pro pacienty s intolerancí statinů kyselina bempedoová, a to jak ve volné, tak fixní kombinaci [1,5].

Kdy bychom měli u pacienta se svalovými obtížemi zpozornět?

Vždy u pacientů s trvající svalovou slabostí a elevací CK (často > 100 µkat/l) či myoglobinu (často > 1 000 g/l) i s velkým (> 1 měsíc) časovým odstupem od vysazení statinu. Právě u takových pacientů bychom měli pomýšlet na relativně vzácné autoimunitní onemocnění, a sice imunitně mediovanou nekrotizující myozitidu asociovanou se statiny (IMNM). Ta může být laboratorně verifikována přítomností antiHMGCR protilátek. Pacienti s IMNM se stávají nejen kandidáty pro imunosupresivní léčbu (v gesci revmatologa), ale pro kontraindikace jakéhokoli statinu také pro léčbu inhibitory PCSK9 [7].

Pár slov závěrem

Statiny patří beze sporu k velmi účinným a bezpečným lékům, jakkoli SAM je reálnou, avšak relativně vzácnou a do

Tab. 2 | Rizikové faktory SAM. Upraveno dle [6]

antropometrické	věk > 75 let ženské pohlaví nízký body mass index (BMI < 18 kg/m ²)
přidružená onemocnění	akutní infekce závažné trauma chirurgický zákrok s velkými metabolickými nároky
▪ endokrinní	hypotyreóza, hyperkortizolizmus, diabetes mellitus, deficiencie vitamínu D
▪ neurologická	myastenia gravis, primární myopatie
▪ renální	zvýšené riziko s klesající GFR
▪ revmatologická	systémový lupus erythematoses, polymyalgia rheumatica, revmatoidní artritida
symptomy v anamnéze	zvýšení hladiny kreatinínázy v krvi (> 10krát nad horní limit normy) nejasné svalové nebo kloubní obtíže myopatie asociovaná se statiny
genetické faktory	některé polymorfizmy genů kódujících transportní systémy, receptory, enzymy účastníci se metabolismu statinů
další faktory	vysoká fyzická aktivita/zátěž dietní faktory (vysoká konzumace grapefruitového nebo brusinkového džusu) nadměrný příjem alkoholu drogová závislost
faktory ovlivňující farmakokinetiku statinů	vysoce dávkovaná terapie statinů polyfarmakoterapie lékové interakce

jisté míry preventabilní komplikací této léčby. Pro prevenci SAM je vždy nezbytný důkladný odběr anamnézy, povědomí o zásadních lékových interakcích a v neposlední řadě také trpělivý a empatický přístup k pacientovi. Možné řešení SAM představuje snížení dávky/výměna statinu či vhodná léčba kombinační (ezetimib, inhibitory PCSK9). Výše uvedené intervence ve většině případů vedou k vymizení obtíží a dobré toleranci léčby, která se v budoucnu projeví kýženou redukcí KV-rizika.

Podpořeno grantem AZV ČR NU21-01-00146.

Literatura

1. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36(17): 1012-1022. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>>.
2. Česká společnost pro aterosklerózu. Memorandum k předepisování inhibitorů PCSK9. Dostupné z WWW: <<https://athero.cz/2023/06/14/memorandum-k-predepisovani-inhibitoru-pcsk9/>>.
3. Laufs U, Filipiak KJ, Gouni-Berthold I et al. Practical aspects in the management of statin associated muscle symptoms (SAMS). *Atheroscler Suppl* 2017; 26: 45-55. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1567-5688\(17\)30024-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1567-5688(17)30024-7)>.
4. Pella D, Gvozdjaková A, Lietava J et al. Myopatie asociovaná se statíny: klinické doporučení Slovenskej asociácie aterosklerózy a České společnosti pro aterosklerózu. *AtheroRev* 2016; 1(1): 7-13.
5. Šnejdrová M. Statinová intolerance a její praktická řešení. *Kardiol Rev Int Med* 2017; 19(3): 161-164.
6. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2999-3058. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>>.
7. Iatan I, Mancini GBJ, Yeoh E et al. Statin associated muscle symptoms (SAMS): strategies for prevention, assessment and management. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2023; 21(6): 423-435. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/14779072.2023.2215982>>.
8. Collins R, Reith C, Emberson J et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388(10059): 2532-2561. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5)>.