

# Statinová intolerance a její řešení v klinické praxi

Vaverková Helena

III. int. klinika – nefrologická,  
revmatologická a endokrinologická,

LF UP a FN Olomouc

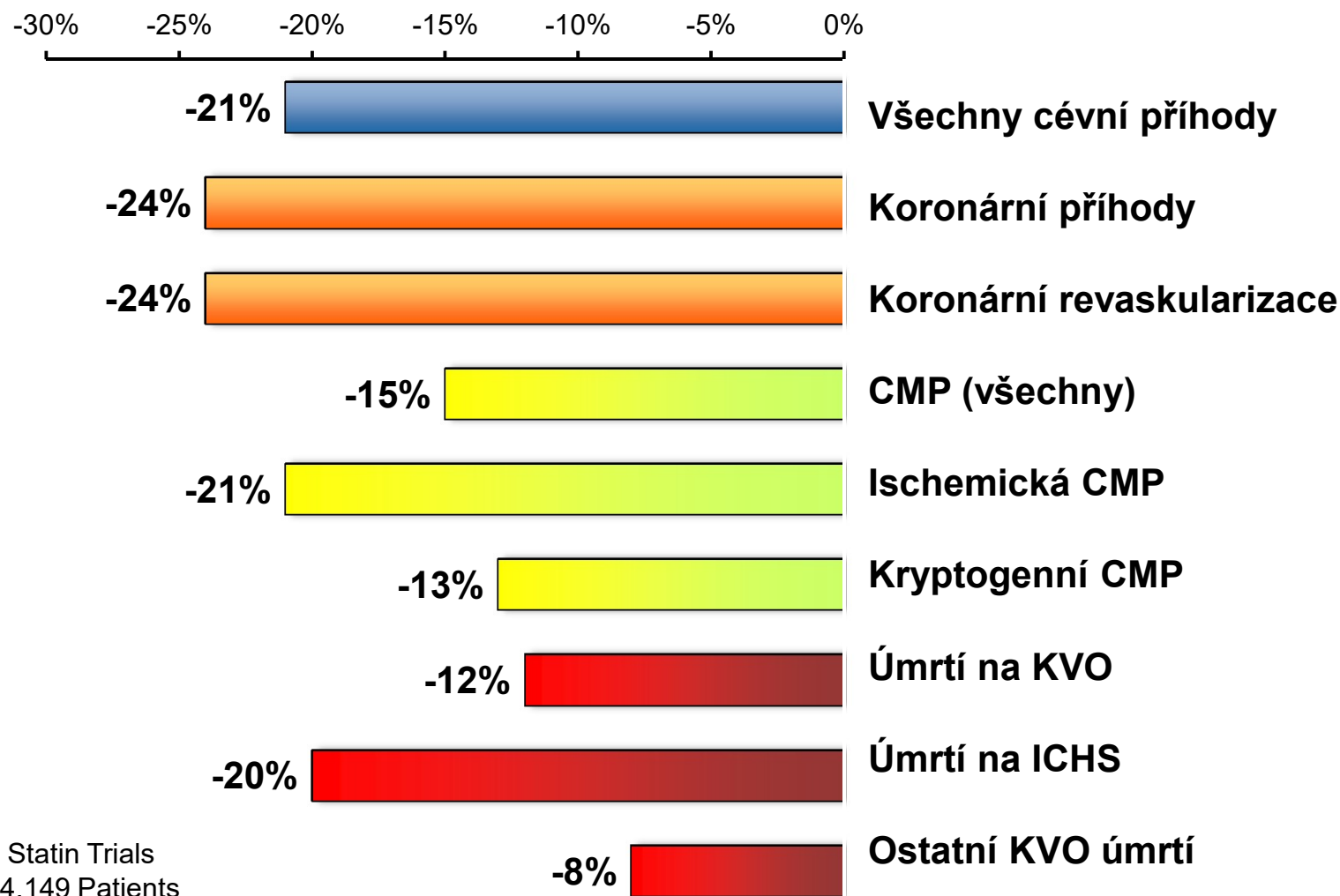
# Statinová léčba

---

- Základní přístup v prevenci a léčbě KVO
- Zatím nejúčinnější hypolipidemická léčba
- Ovlivňuje proces aterogeneze
- Má důkazy z klinických randomizovaných studií
- Snižuje KV morbiditu a mortalitu
- Snižuje celkovou mortalitu
- V klinických random. studiích dobře tolerovaná
- Bezpečnost prokázána lety i počty pacientů

# Každé snížení LDL-c o 1 mmol/l znamená...

Vliv snížení LDL-c na cévní příhody podle CTT meta-analýzy



# Nežádoucí účinky statinové léčby:

---

**Svalové:** komplexně označované jako „SAMS“  
statin associated muscle symptoms

**Jaterní:** zvýšení jaterních enzymů

**Diabetes:** malé zvýšení rizika diabetu

**Neurologické:** nespavost, periferní neuropatie,  
neurokognitivní symptomy

**Gastro-intestinální a jiné:** GIT dyskomfort, vlasy

# Nežádoucí účinky statinové léčby:

---

**Svalové:** komplexně označované jako „SAMS“  
statin associated muscle symptoms

**Jaterní:** zvýšení jaterních enzymů

**Diabetes:** malé zvýšení rizika diabetu

**Neurologické:** nespavost, periferní neuropatie,  
neurokognitivní symptomy

**Gastro-intestinální:** GIT dyskomfort



EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY®

Reprinted from Advance Access February 18, 2015  
doi:10.1093/eurheartj/ehv043

MEMBER OF THE ESC JOURNAL FAMILY

# European Heart Journal

Journal of the European Society of Cardiology

Statin-associated muscle symptoms:  
impact on statin therapy—European  
Atherosclerosis Society Consensus Panel  
Statement on Assessment, Aetiology  
and Management

Original Contribution

## An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update

**Robert S. Rosenson, MD, FNLA\*, Steven K. Baker, MSc, MD, FRCP(C),  
Terry A. Jacobson, MD, FNLA, Stephen L. Kopecky, MD, Beth A. Parker, PhD**

*Mount Sinai Heart, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, 1425 Madison Avenue, New York, NY 10029, USA (Dr Rosenson); McMaster University, Hamilton, ON, Canada (Dr Baker); Emory University, Atlanta, GA, USA (Dr Jacobson); Mayo Clinic, Rochester, MN, USA (Dr Kopecky); and Department of Cardiology, Henry Low Heart Center, Hartford Hospital, Hartford, CT, USA (Dr Parker)*

**KEYWORDS:**

Muscle adverse events;  
Myalgia;  
Myopathy;  
Neuromuscular testing;  
Rhabdomyolysis;  
Statin intolerance;  
Statins

---

**Abstract:** The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel was charged with the duty of examining the definitions for statin-associated muscle adverse events, development of a clinical index to assess myalgia, and the use of diagnostic neuromuscular studies to investigate muscle adverse events. We provide guidance as to when a patient should be considered for referral to neuromuscular specialists and indications for the performance of a skeletal muscle biopsy. Based on this review of evidence, we developed an algorithm for the evaluation and treatment of patients who may be intolerant to statins as the result of adverse muscle events. The panel was composed of clinical cardiologists, clinical lipidologists, an exercise physiologist, and a neuromuscular specialist.

© 2014 National Lipid Association. All rights reserved.

---

# Definice SAMS navržená EAS consensus panelem

---

- **Svalové symptomy s normální CK** – často označované jako „**myalgie**“: kauzalita nejistá vzhledem k nepřítomnosti častějších svalových příznaků v RCT.
- **Svalové symptomy s  $CK > HHN < 4x HHN$ ,  $CK > 4x < 10x ULN$** : často po zvýšené fyzické aktivitě, ale může signalizovat zvýšené riziko vážnějších svalových problémů.
- **Svalové symptomy s  $CK > 10x HHN$**  – často označované jako „**myozitida**“ nebo „**myopatie**“ i bez svalové biopsie či průkazu svalové slabosti..... výskyt 1/10 000/rok
- **Svalové symptomy s  $CK > 40x HHN$**  – **rabdomyolýza**, pokud přítomno renální poškození a/nebo myoglobinurie....výskyt 1/100 000/rok
- **Bez svalových symptomů a  $CK > HHN < 4x HHN$** : souvislost se statinovou léčbou možná, vyloučit hypotyreózu, cvičení
- **Bez svalových symptomů a  $CK > 4x HHN$** : asymptomatické zvýšení CK zřídka pozorováno v RCT, vyžaduje opakování, klinický význam nejistý



# Statin associated muscle symptoms (SAMS)

---

- **SAMS - nejčastější příčina vysazení statinové léčby**
- **výskyt 1...20 %** (randomizované klinické studie 1-5%, observační studie 10-15%, klinická praxe 15-20%)
- **spektrum obtíží:** zvýšená citlivost svalů, křeče, ztuhlost, svalová bolest, slabost... rabdomyolýza
  - potíže subjektivní a nespecifické, nelze odlišit od myalgie způsobné jiným onemocněním
  - typická je symetričnost, bolesti steh, hýždí, lýtek, zad
  - typicky 2-6 týdnů od zahájení terapie statinem, při zvýšení jeho dávky anebo po přidání dalšího léku (interakce)
  - **svalové příznaky a/nebo CK jsou časově asociovány se zahájením nebo opětovným nasazením statinové léčby**

# Definice statinové intolerance (SI)

- Výskyt **subjektivních obtíží**, které vnímá pacient jako neakceptovatelné a/nebo **laboratorních abnormalit**, které poukazují na zdravotní riziko a které vedou k přerušení léčby.
- EMA: **Neschopnost tolerovat  $\geq 2$  statiny** při jejich nejnižší dávce v důsledku svalových symptomů (bolest, křeče, slabost), které se stupňují v průběhu léčby a mizí po jejím vysazení.

# NLA klinická a laboratorní kritéria SAMS

Charakteristika	Počet bodů
Typický klinický obraz svalových bolestí (symetričnost, tupá bolest, zvýšená citlivost)	1
Výskyt do 4 týdnů od nasazení terapie	1
Úprava po vysazení terapie	1
Výskyt SAMS v rodině	1
Nárůst CK nad 5-násobek horní hranice ref. rozmezí	2
Znovuobjevení symptomů při znovunasazení statinu	2
Potvrzená rabdomyolýza	5
Histologické potvrzení SAMS	5

SAMS možný

1-2 body

Pravděpodobný SAMS

3-4 body

**Definitivní potvrzení SAMS**

**5 a více bodů**

# Predisponující faktory pro vznik SAMS

---

- vyšší věk (>80/75 let)
- ženské pohlaví (zejména s nízkým BMI)
- vysoká dávka statinu, interakce s dalšími léky
- potravou (gřep. džus)
- komorbidity
- zvýšená fyzická aktivita, těžké trauma
- významná deficienze vitamínu D
- zvýšená konzumace alkoholu
- genetické faktory (polymorfismy genů kódujících např. isoenzymy CYP450, CoQ2, SLCO1B1 )

# Komorbidity predisponující ke vzniku SAMS

Endokrínologické	Diabetes mellitus Onemocnění štítné žlázy Cushingův syndrom
Neurologické	Myastenia gravis Primární myopatie
Chronické onemocnění ledvin	Snížení GFR (CKD 3-5)
Onemocnění jater, cholestáza	Virové a autoimunitní hepatitidy
Revmatologická onemocnění	Systémový lupus erythematosus Polymyalgia rheumatica Revmatoidní artritida
Abusus Akutní infekce, HIV	Alkohol, kokain

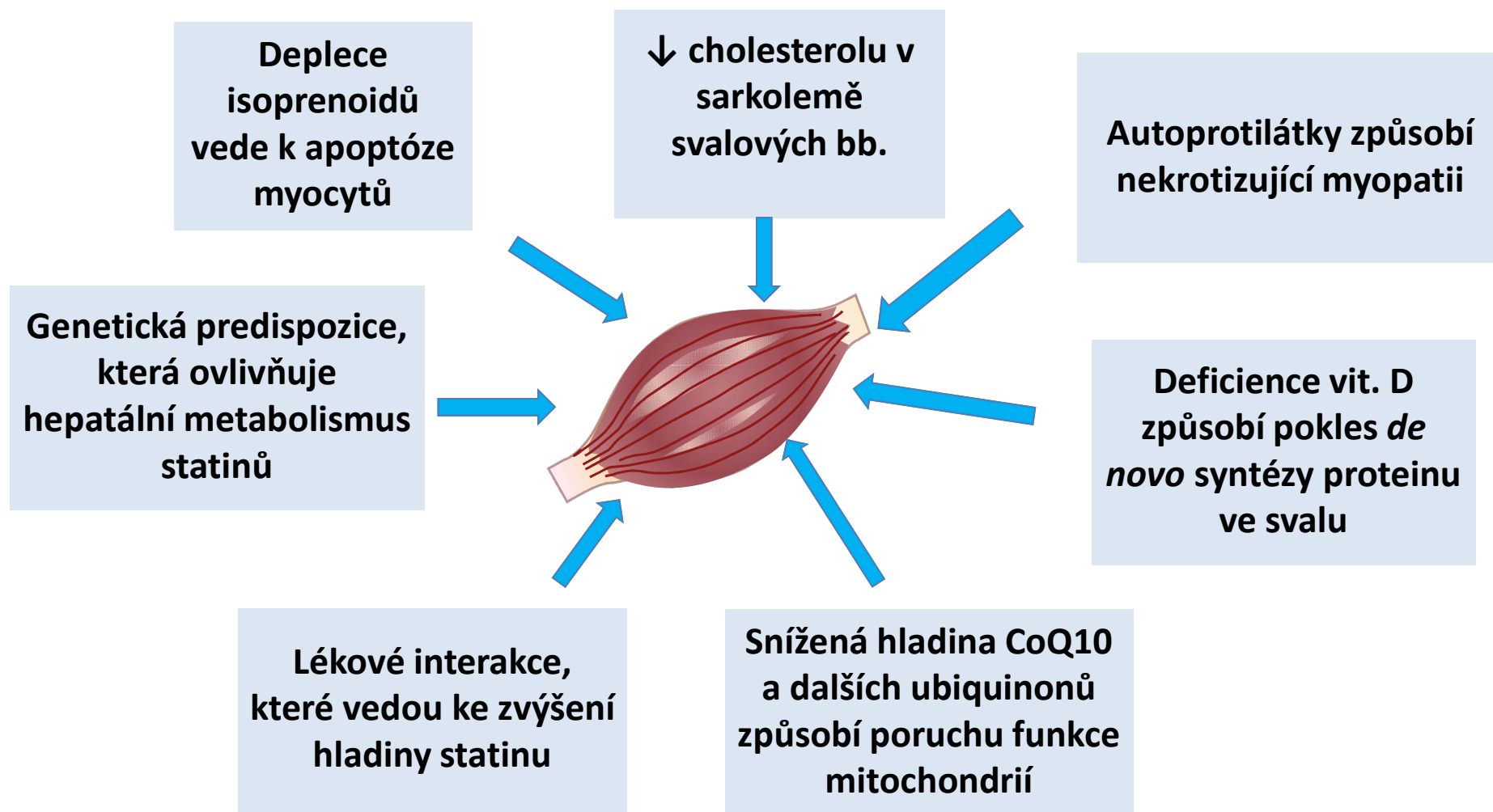
## Lékové interakce statinů s možným podílem na SAMS

Inhibitory CYP3A4 (lovastatin, atorvastatin, simvastatin)	Inhibitory izoenzymu CYP2C9 (fluvastatin, méně rosuvastatin)
Inhibitory proteáz (indinavir, ritonavir)	Flukonazol
Makrolidy (klaritromycin)	Amiodaron +/-
Azolová antimykotika (ketokonazol, flukonazol +/-)	Fenofibrát
Cyklosporin (rosuva kontraindikován)	Fluvoxamin
Diltiazem	Sertralin
Verapamil	Vorikonazol
Amiodaron +/-	Warfarin
Grapefruitová šťáva	

# Nejvýznamnější lékové interakce statinů

CYP 450 statin	INHIBITORY izoenzymů CYP 450 ↑ hladiny statinů a ↑ riziko myopatie a rabdomyolýzy
<b>CYP 3A4</b> ATORVA SIMVA LOVA ROSUVA minim.	<b>ATB:</b> erytromycin, claritromycin, +/- ciprofloxacin <b>Antimykotika:</b> itrakonazol, ketokonazol, +/- flukonazol <b>CCB:</b> verapamil, diltiazem; <b>Antiarytmika:</b> +/- amiodaron <b>Imunosupresiva:</b> ciclosporin (rosuva kontraindikován) <b>Antidepresiva:</b> nefadozon, fluoxetin, fluvoxamin <b>HIV inhibitory proteáz:</b> ritonavir, saquinavir, indinavir <b>Antikoagulancia:</b> warfarin; <b>grepfruitový j.</b>
<b>CYP 2C9</b> FLUVA ROSUVA minim.	<b>Antimykotika:</b> fluconazol <b>Antikoagulancia:</b> warfarin (substrát) <b>Antiarytmika:</b> +/- amiodaron; <b>ATB:</b> isoniazid, metronidazol, sulfamethoxazol, trimethoprim;

# Mechanismy vedoucí k SAMS



multifaktoriální etiologie



# Mechanismy vedoucí k SAMS

---

- multifaktoriální etiologie
- snížená intracelulární koncentrace cholesterolu
- snížená produkce koenzymu Q10 a dalších ubiquinonů
- snížená produkce prenylovaných proteinů
- zvýšené vychytávání cholesterolu z extracelulárního prostoru
- zvýšené vychytávání fytosterolů
- porucha metabolismu kalcia v myocytech
- snížená obnova svalových buněk cestou ubiquitinové cesty
- genetické faktory
- demaskování preexistujících svalových poruch

# Důsledky SAMS

---

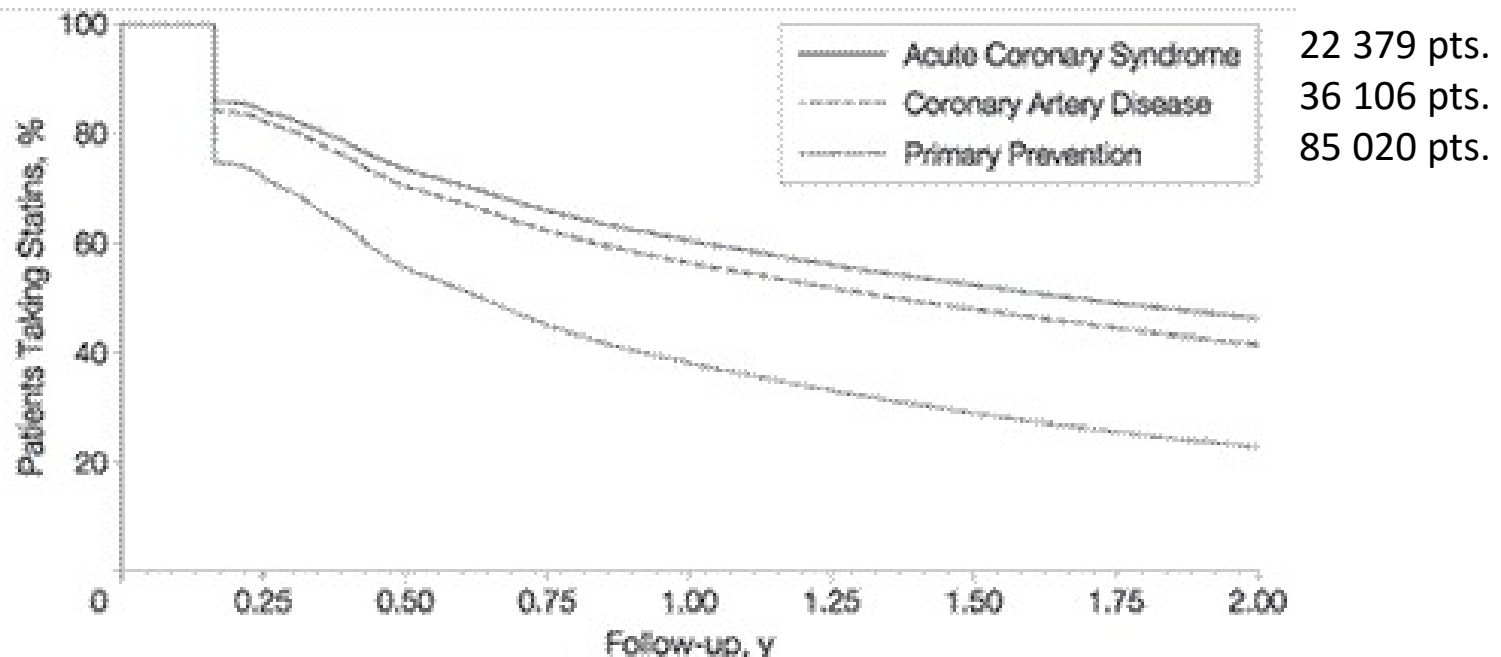
- Po prvním IM adherence k léčbě statiny ( $\geq 80\%$ ) spojena během 5 let (1990-1995) se statisticky významným snížením rizika rekurence IM o 81% a snížením celkové mortality o 53% ve srovnání s pacienty bez statinové léčby.
- Při adherenci  $<80\%$  rekurence IM snížena jen nevýznamně.

Wei et al., Heart 2002

- Vysazení statinů v průběhu prvního roku u 30% pacientů, ale podstatně vyšší u ostatních hypolipidemik (ezetimib, fibráty, niacin, sekvestranty)
- vysazení do 2 let u 75% – dopad na KV příhody

Kamal-Bahl et al., 2007

# Srovnání adherence ke statinové léčbě u 3 kohort: AKS, ICCHS, primární prevence



**2 roky bralo statiny 40% s AKS, 36% s ICCHS a 25% v prim.prev.**  
**Faktory významně ovlivňující adherenci ve srovnání s AKS:**  
nižší adherence u ICCHS a primární prevence,  
vyšší adherence u diabetiků a hypertoniků

# Důvody non-adherence ke statinům

---

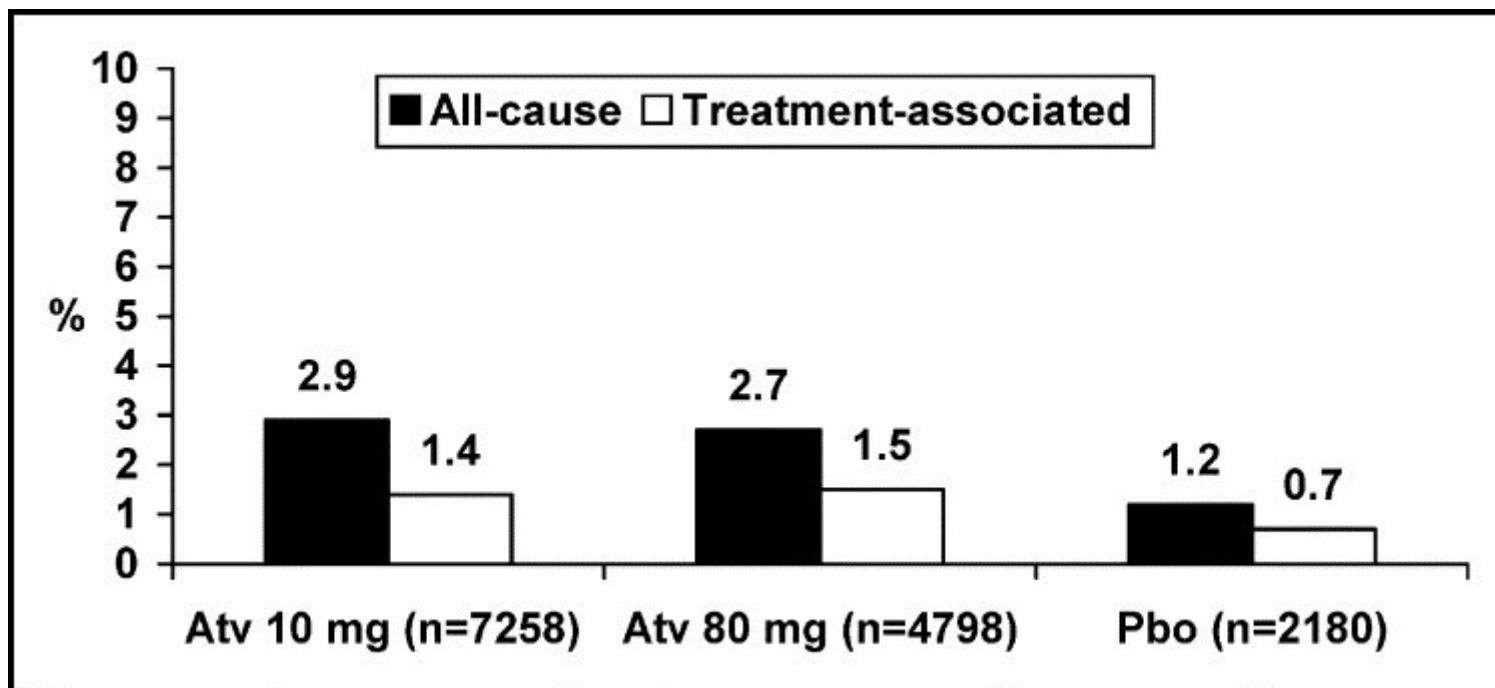
*McGinnis B et al, Ann Pharmacother 2007*

- 50% pacientů užívajících statin ukončí do 1 roku léčbu
- U 70% neuveden důvod pro ukončení
- Vedlejší účinky (19%)
- Nedůvěra k lékaři
- Nedostatečné vysvětlení nutnosti užívání
- Neporozumění přínosu statinové léčby

*Vodonos A et al, Eur J Intern Med 2015*

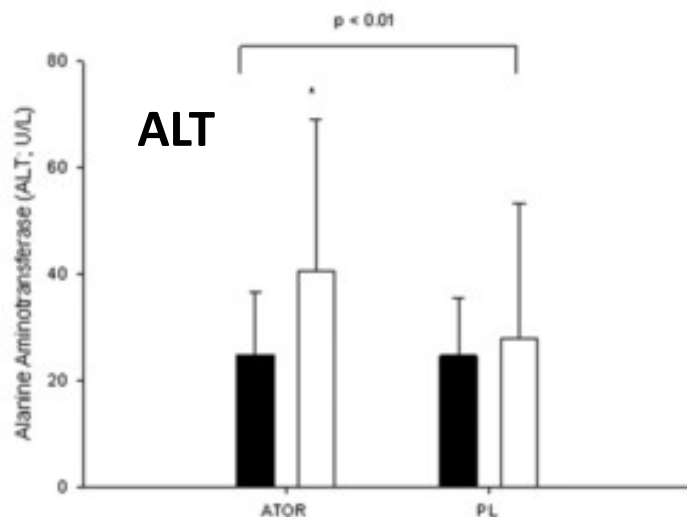
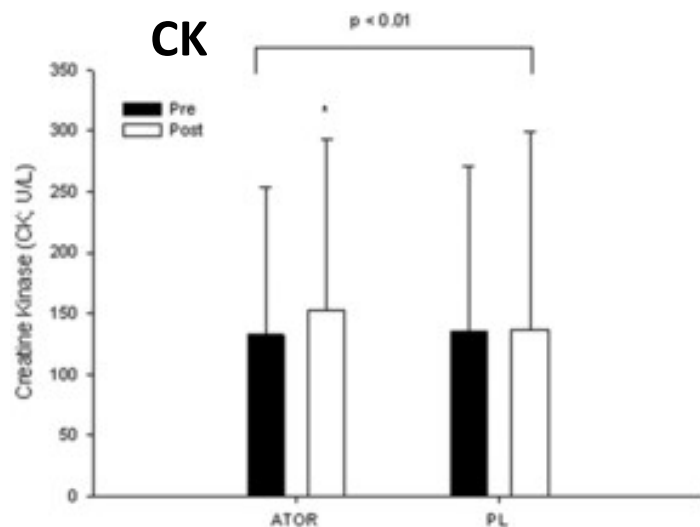
- Adherence k léčbě statiny klesá se stoupající intenzitou léčby.
- 10% zlepšení adherence vede ke snížení LDL-C odpovídajícímu zdvojnásobení dávky.
- **Vhodné posoudit adherenci před zvýšením dávky statinu.**

# Srovnání bezpečnosti atorvastatinu 80 mg vs 10 mg odvozené z analýzy 49 studií u 14 236 pacientů.



- Bez rozdílu výskytu **myalgií** u atorva 10 vs. 80mg, 2x výskyt oproti placetu
- 10x zvýšení CK (asymptom.) pouze u 2 pts. na atorva 80mg, rbdomyolýza 0
- transamináz > 3x HHN v 0,1% na A 10mg, 0,6% na A 80mg a 0,2% na Pl
- **Pozitivní bezpečnostní profil atorvastatinu v nejvyšší dávce 80 mg**

# Studie STOMP: vliv statinů na svalovou funkci

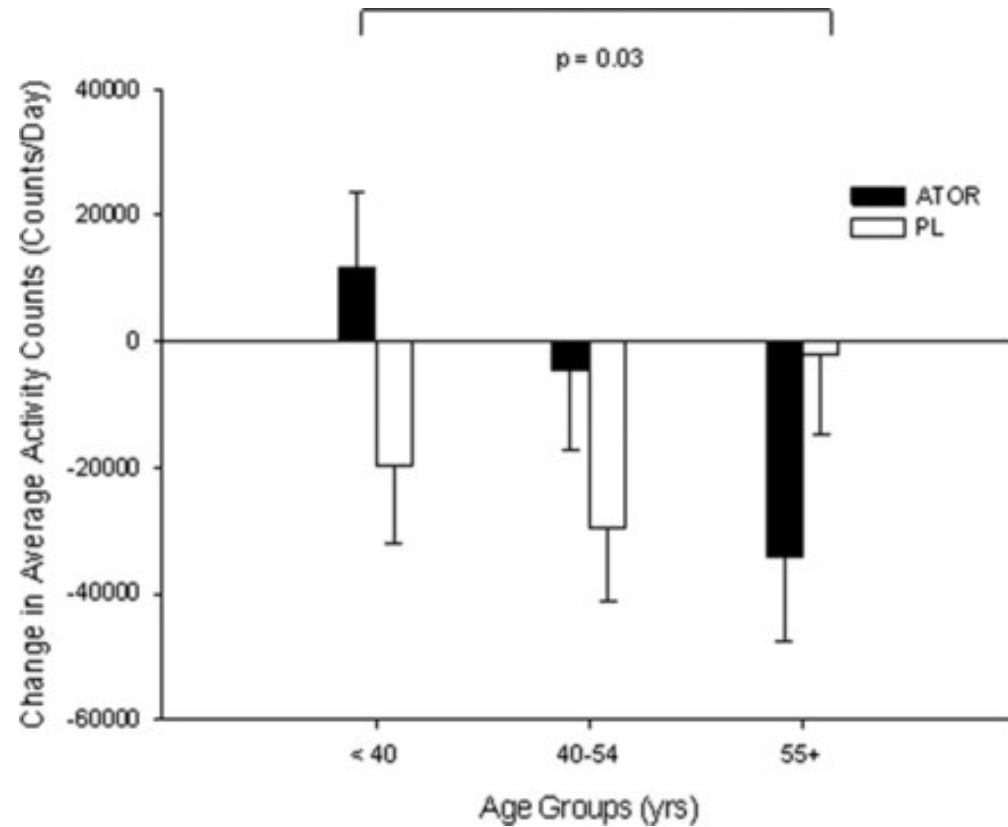
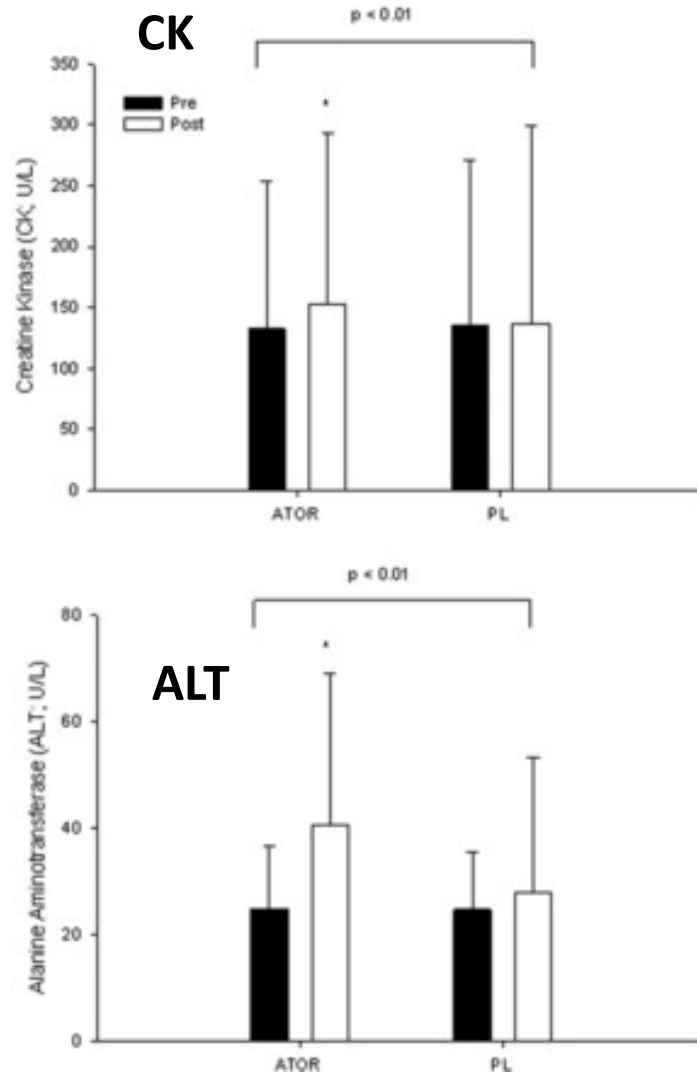


**Atorva 80 mg vs placebo u 420 zdravých osob. Žádný pacient neměl CK vyšší než 10x HHN.**

**Nebyl prokázán vliv atorvastatinu 80 mg na svalovou sílu a kapacitu cvičení po 6 měsících léčby.**

Parker et al., Circulation, 2013

# Studie STOMP: vliv statinů na svalovou funkci



Žádný pacient neměl CK vyšší než 10x HHN

Studie STOMP  
Parker et al., Circulation, 2013

# Dopady vysazení statinové léčby

---

- **Meta-analýza adherence ke KV léčbě:**
- 44 prospektivních studií, 1 978 919 účastníků
- Dobrou adherenci ke statinům ( $\geq 80\%$ ) mělo 54 % účastníků.
- **Dobrá ( $\geq 80\%$ ) vs. špatná adherence ke statinům →  
o 15% nižší KVP, o 45% nižší celkovou mortalitu.**
- Významná část všech KVP ( $\sim 9\%$  v Evropě) může být přisouzena špatné adherenci k vaskulární léčbě.

*Chowdhury R et al. Eur Heart J 2013*



# Monitorace pacienta

(Dle American National Lipid Association)

---

1. Vstupní hodnota CK u vysoce rizikových pacientů (renální insuficience, onemocnění jater, polypragmázie)
2. Rutinní vyšetřování CK u asymptomatických pacientů není doporučeno
3. Zvážit vyšetření CK u pacientů se svalovými potížemi
4. Vyloučit jinou etiologii potíží u symptomatických pacientů anebo u pacientů s elevací CK (hypotyreóza, trauma, křeče, infekce, nadměrná fyzická aktivita)
5. Zvážit faktory, které mohly vést k exacerbaci (konkomitanti medikace vč. doplňků stravy)

# SAMS s elevací CK

---

- **Symptomy + CK < 4-násobek normy:** vysadit na 2-4 týdny
  - Nízké riziko – znovu posoudit riziko, dieta, bez statinu
  - Vysoké riziko – vyloučit vliv jiných léků, ověřit kauzalitu – vysazení a znovunasazení statinu, i opakované může ověřit kauzalitu
- **Symptomy + CK > 4x < 10-x normy:** vysadit na 6 týdnů /do norm.
  - Znovu posoudit riziko
  - Nízké riziko – dieta, bez statinu
  - Vysoké riziko – nižší dávka jiného statinu, za monitorace CK, možno pokračovat pokud CK nepřekročí 10-násobek normy. Pokud i po vysazení přetrvává elevace CK, hledat jinou příčinu elevace.
- **CK > 10-násobek normy**
  - vysadit statin, alespoň přechodně – riziko rabdomyolýzy.
- **Rabdomyolýza** (silné bolesti, sv. slabost, myoglobinemie / myoglobinurie)
  - statin znovu nenasazovat , nestatinová léčba pokud indikována

# Praktický přístup k pacientovi se SAMS

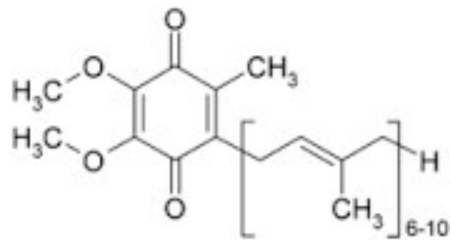
---

- nízká dávka stejného/jiného statinu
- dobré zkušenosti s fluvastatinem
- dávkování ob den / 1-2x týdně (silnější statin) – tolerovány u ~ 70% dříve netolerujících statiny
- raději nižší dávka statinu než úplné vysazení
- přidání nestatinové léčby k dosažení LDL-C cíle (ezetimib, fenofibrát, pryskyřice)
- nevzdávat “boj” s intolerancí příliš brzy a pacienty zbytečně nediskvalifikovat z užívání bezpečné a účinné léčby, kterou statiny představují

# Koenzym Q-10 a SAMS?



- Metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií nezjistila signifikantní benefit suplementace koenzymem Q10 na SAMS



- *Mayo Clin Proc 2015*

# Vitamin D a SAMS?

---

- **Nízké hladiny vitamínu D asociovány se SAMS**  
(*PLoS 2014, Clin Ther 2014*)
- **Asociace nenalezena** (*Isr Med Assoc 2014, Curr Med Res Opin 2012*)



# Nežádoucí účinky statinové léčby:

---

Svalové: komplexně označované jako „SAMS“

**Jaterní: > 3X zvýšení transamináz u ≤ 3% pacientů**

- **Závažné poškození jater je extrémně vzácné**
- **Kompenzovaná cirhóza a chronická hepatopatie včetně NAFLD nejsou kontraindikací k léčbě statíny**

Diabetes: malé zvýšení rizika diabetu

Neurologické: nespavost, periferní neuropatie,

Gastro-intestinální: GIT dyskomfort

# Nežádoucí účinky statinové léčby:

Svalové: komplexně označované jako „SAMS“

Jaterní: > 3X zvýšení transamináz u ≤ 3% pacientů

**Diabetes:** Riziko vzniku DM2 je vyšší u PGT ( o 10%) roste při intenzivní statinové léčbě - v porovnání s PRAVA je HR pro nově dg. DM: u ATORVA 1,22; ROSUVA 1,18; SIMVA 1,10; LOVA 0,99; FLUVA 0,95; účinek na glykémii je malý a dá se korigovat léčbou.

Neurologické: nespavost, periferní neuropatie,

Gastro-intestinální: GIT dyskomfort

# Nežádoucí účinky statinové léčby:

Svalové: komplexně označované jako „SAMS“

Jaterní: > 3X zvýšení transamináz u ≤ 3% pacientů

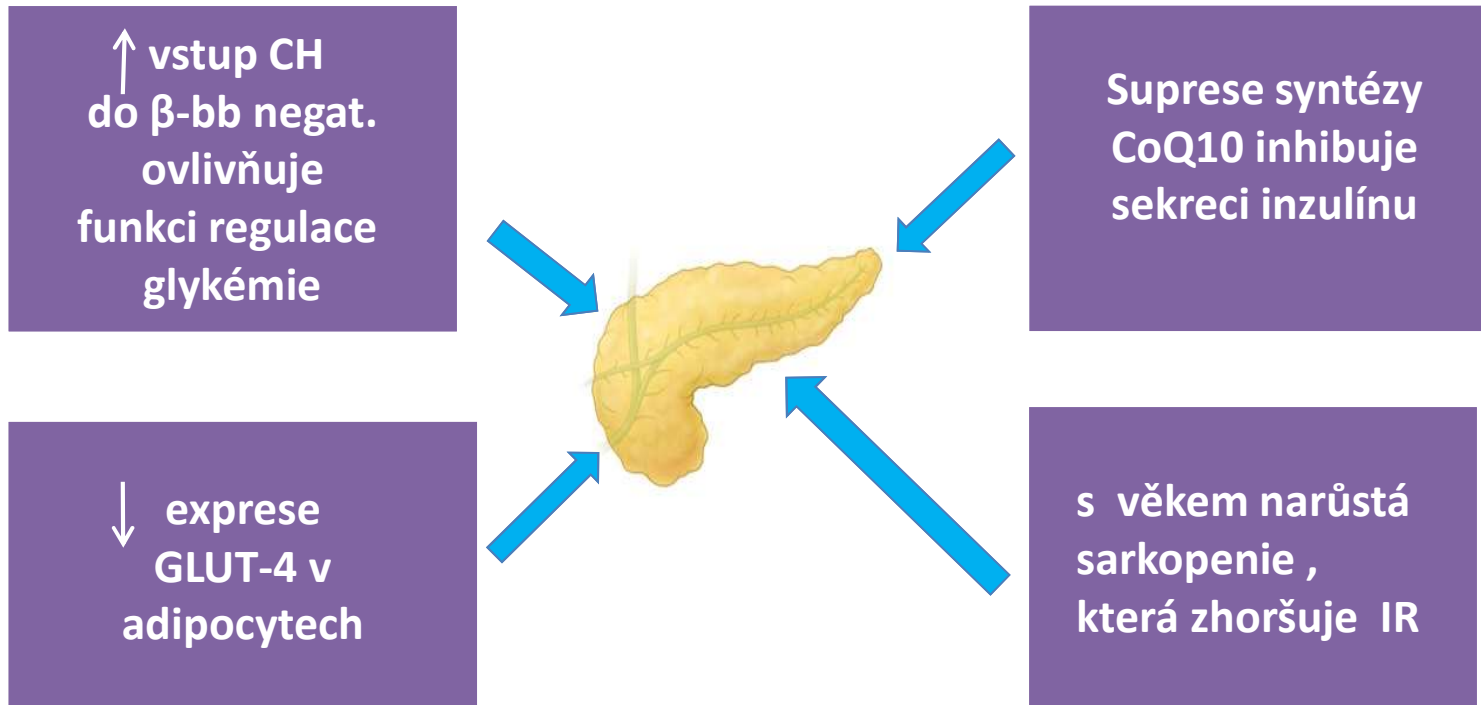
**Pozitivní účinek statinů na pokles  
KV morbidity a mortality  
významně převažuje riziko vzniku DM2.**

Neurologické: nespavost, periferní neuropatie,

Gastro-intestinální: GIT dyskomfort



# Vliv statinů na sekreci inzulínu



1.Sampson UK et al. *Curr Opin Cardiol.* 2011;26:342–374;

2. Maki KC et al. *J Clin Lipidol.* 2014;8;S17–S29

# Závěr

- Statiny jsou většinou vysazovány zbytečně - jen malá část potíží je skutečně vyvolána statinem.
- Přínos z hlediska redukce KV rizika převyšuje potenciální negativní dopad.

