

Statinová intolerance a její praktická řešení

M. Šnejdrová

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

Souhrn

Statiny výrazně snižují kardiovaskulární morbiditu a mortalitu, nicméně adekvátní použití statinů vedoucí k dosažení cílových hodnot LDL cholesterolu může být limitováno nežádoucími symptomy, které pak vedou k přerušení nebo ukončení léčby. Nejčastější příčinou statinové intolerance a nonadherence k léčbě je myopatie asociovaná se statiny (SAM). SAM se lze významnou měrou vyhnout při znalosti rizikových faktorů, které riziko SAM zvyšují (revmatologická a neurologická onemocnění, akutní infekce, hypothyreóza, vysoký věk, lékové interakce a další), v případě jejich výskytu pak volit opatrnou titraci dávky statinu, event. volit statiny s menším rizikem lékových interakcí. Protože neexistuje dostatečně specifický a senzitivní laboratorní marker ani vyšetřovací metoda, je vhodné používání skórovacích systémů, které nám pomohou určit pravděpodobnost SAM na základě charakteru symptomů (typ bolesti, časová souvislost obtíží s nasazením a popř. vysazením statinu). U pacientů se statinovou intolerancí by měly být podávány statiny minimálně v atypickém dávkovacím schématu s možným navýšením k nejvyšší tolerované dávce.

Klíčová slova

statinová intolerance – myopatie asociovaná se statiny – elevace kreatinkinázy – atypické dávkovací schéma

Statin intolerance – finding practical solutions

Abstract

Statins significantly reduce cardiovascular morbidity and mortality, nevertheless, adequate use of statins to reach LDL-cholesterol target values may be limited by adverse symptoms that lead to discontinuation or termination of treatment. The most common cause of statin intolerance and non-adherence to treatment is statin-associated myopathy (SAM). SAM may be largely avoided by understanding the risk factors which increase the risk of SAM (rheumatological and neurological diseases, acute infections, hypothyroidism, old age, drug interactions and others), and, if they occur, by careful statin dose titration or by choice of statins with a lower risk of drug interactions. As there is neither a sufficiently sensitive and specific laboratory marker of SAM nor a specific examination method, a score system is recommended to assess the likelihood of SAM based on symptom characteristics (type of pain, association of the symptoms with statin therapy over time, including after withdrawal and re-challenge). In statin-intolerant patients, statins should be administered according to a modified regimen with a potential for increasing the dose up to a tolerated maximum.

Keywords

statin intolerance – statin-associated myopathy – creatine kinase elevation – modified treatment regimen

Úvod

Málokterá léková skupina vyvolává v posledních letech tak vášnivě diskuze, jako je tomu u statinů. Na jedné straně stojí neotřesitelná data z obrovských randomizovaných studií, která poukazují na významné pozitivní ovlivnění kardiovaskulární (KV) morbiditu a mortality, na straně druhé pak články v tisku a na sociálních sítích pojednávající o nebezpečnosti, resp. četných nežádoucích účincích této lékové skupiny. Skeptický postoj ke statinům a indikacím k léčbě pak získává nejen laická veřejnost, ale také lékaři některých profesí, kteří se problematikou ovlivnění KV rizika podrobně nezabývají. To vše pak vede k tomu, že velké množství pacientů indikovaných k hypolipidemické léčbě, resp. k léčbě statiny, je stále neléčeno, popř. léčeno neefektivně. Cílem tohoto článku není bagatelizovat možné nežádoucí účinky

statinů, ale připomenout, že neopodstatněné přerušení či ukončení správně indikované statinové léčby může mít pro pacienta následky v podobě recidivy či primomanifestace KV příhody, které bylo možné zabránit. S diagnózou „statinová intolerance“ je tedy potřeba zacházet velmi opatrně. V léčbě dyslipidemie (jako významného rizikového faktoru KV onemocnění) je nezbytné, stejně jako při léčbě jiných onemocnění, zvažovat „cost-benefit ratio“.

Důvodů k častým diskuzím na téma nežádoucích účinků statinů může být několik. Svou roli jistě hraje fakt, že počet pacientů užívajících statiny narůstá – zatímco v roce 2011 byla v ČR spotřeba nejfrekventněji předepisovaných statinů (atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin a fluvastatin) cca 290 milionů DDD (doporučených denních dávek) [1], v roce 2016 narostla spotřeba týchž statinů (vyjma

kombinovaných preparátů) na cca 419 milionů DDD/rok [2], tzn. statiny užívá zřejmě více než milion obyvatel ČR. Svou roli jistě hraje i objevení nových hypolipidemik, resp. PCSK9 inhibitorů, které jsou obecně velmi dobře tolerovány a navíc užívány (byť parenterálně) 1–2× měsíčně, což u řady pacientů (i lékařů ne-kardiologů) opět budí naději na „lepší léčbu“. Je ovšem potřeba připomenout, že PCSK9 inhibitory stále nelze v ČR rutinně předepisovat (zatím nebyla pojišťovnami schválena úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění) a navíc tyto léky nejsou a nebudou určeny k „výměně“ za statiny, ale jako aditivní léčba u vysoce rizikových pacientů, kteří na maximální dostupné hypolipidemické léčbě nedosahují cílových hodnot LDL cholesterolu (LDL-c), popř. pro jedince ve vysokém riziku se statinovou intolerancí.

Tab. 1. Rizikové faktory myopatie asociované se statiny [7].

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	hypothyreóza, hyperkortizolizmus, diabetes mellitus, deficiencie vitamínu D
• neurologická	myastenia gravis, primární myopatie
• renální	zvýšené riziko s klesající glomerulární filtrací
• revmatologická	systémový lupus erythematodes, polymalgia reumatica, revmatoidní artritida
symptomy v anamnéze	zvýšená hladina kreatinkinázy v krvi (> 10x nad horní hranici normy) nejasné svalové nebo kloubní obtíže myopatie asociované 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 či brusinkového džusu) nadměrný přísun alkoholu drogová závislost
faktory ovlivňující farmakokinetiku statinů	vysoké dávky statinů polypragmazie lékové interakce

Důkazy z velkých randomizovaných studií ukazují, že léčba statinem snižuje riziko závažných KV příhod (tj. smrt z KV příčin, infarkt myokardu, koronární revaskularizace a cévní mozkové příhody) na každé snížení LDL-c o 1 mmol/l přibližně o čtvrtinu. Nicméně absolutní přínos léčby statiny závisí na absolutním riziku aterosklerotické KV příhody a absolutní dosažené redukci LDL-c. Například snížení LDL-c o 2 mmol/l běžně užívaným statinem v běžném dávkování (např. atorvastatin 40 mg denně) po dobu 5 let u 10 000 pacientů zabrání vzniku závažné

KV příčiny u 1 000 pacientů s již preexistujícím KV onemocněním (tedy v sekundární prevenci) a u 500 pacientů v primární prevenci s vysokým rizikem KV příhod. Statinová terapie redukuje KV riziko tím více, čím déle je užívána [3].

Z nežádoucích účinků je trvale skloňováno zejména svalové postižení, resp. myopatie asociované se statiny, na které je zaměřeno toto sdělení. V posledních letech také diabetogenní účinky statinů, méně pak např. neurologické nežádoucí účinky [4] či elevace jaterních enzymů [5].

Myopatie asociovaná se statiny

Myopatie asociovaná se statiny (statin associated myopathy – SAM) je nejčastější nežádoucí účinek statinové léčby a rovněž nejčastější příčina nonadherence k léčbě a přerušeni či ukončení terapie statiny. Prevalence SAM je uváděna v rozmezí 1–29 % podle toho, zda se jedná o data z randomizovaných klinických studií (výskyt 1–5 %) či data z registrů a observačních studií (11–29 %). Samozřejmě že každý z uvedených údajů má své limity. Z randomizovaných studií jsou často vyloučeni pacienti riziková pro vznik myopatie (starší pacienti, pacienti s anamnézou svalových bolestí, jedinci s revmatologickými onemocněními apod.) (tab. 1), naopak observačním studiím často chybí kontrolní skupiny [6,7]. Důležitým faktem ovšem zůstává, že závažné „svalové“ nežádoucí účinky jsou extrémně raritní. Ve srovnání např. s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) připadá na 248 pacientů léčených ASA 1 komplikace ve smyslu krvácení do gastrointestinálního traktu (GIT), na 2 066 pacientů léčených ASA připadá 1 fatální krvácení do GIT [8]. Naproti tomu rhabdomyolýza se vyskytne u 1 ze 100 000 léčených pacientů a smrt v souvislosti s rhabdomyolýzou u 1 pacienta z 1 000 000 [9].

SAM se lze významnou měrou vyhnout při znalosti rizikových faktorů, které riziko SAM zvyšují (tab. 1), v případě jejich výskytu pak volit opatrnou titraci dávky statinu, event. volit statiny s menším rizikem lékových interakcí.

Stejně tak znalost alespoň základních lékových interakcí nám může pomoci vyhnout se závažným nežádoucím účinkům, dle Thompsona et al mohou být lékové interakce zodpovědné až za 60 % případů rhabdomyolýzy při užívání statinů (tab. 2). [10].

Léky, které mohou interagovat se statiny na úrovni metabolismu, jsou buď inhibitory, nebo induktory enzymů cytochromu P450 (CYP450). Statiny jsou metabolizovány převážně dvěma izoformami CYP450 – CYP3A4 (simvastatin, minimálně užívaný lovastatin a z 20 % také atorvastatin) a CYP2C9 (fluvastatin a z 10 % i rosuvastatin).

Tab. 2. Farmakokinetické vlastnosti nejčastěji užívaných statinů, riziko interakcí [11].

	atorvastatin	rosuvastatin	simvastatin	fluvastatin
lipofilita	ano	ne	ano	ano
metabolismus	CYP 450 3A4 (20 %)	CYP 450 2C9 (10 %)	CYP 450 3A4	CYP 450 2C9
vylučování močí (%)	2	10	13	5
vylučování stolicí (%)	70	90	58	90

V kontextu lékových interakcí (tab. 2) [11] na úrovni CYP3A4 se velmi často mluví o silných inhibitech CYP3A4, mezi které patří např. makrolidová antibiotika (zejména klarithromycin, erytromycin, méně roxitromycin), antimykotika ze skupiny azolů (ketokonazol, itraconazol), většina inhibitorů proteáz (antivirotika) a cyklosporin A. Vlivem inhibice CYP3A4 pak dochází ke zpomalené degradaci a eliminaci statinu, čímž narůstá riziko nežádoucích účinků. V běžné praxi se ale mnohem častěji setkáváme se současným podáváním statinů s antiarytmiky amiodaronem a propafenonem či kalciovými blokátory verapamilem, diltiazemem a amlodipinem, které jsou středně silnými inhibitory CYP3A4. Při současném podávání kteréhokoliv z nich stoupá expozice (součin plazmatické koncentrace a délky působení) u simvastatinu 3x, (s klarithromycinem až 10x), u atorvastatinu je vzestup expozice nižší, u středně silných inhibitorů (propafenon, amiodaron, verapamil) je vzestup dvojnásobný, u silných inhibitorů trojnásobný [12].

Cestou CYP2C9 je metabolizováno nesrovnatelně menší množství farmak, CYP2C9 je významně inhibován flukonazolem a částečně i amiodaronem, slabým inhibitorem 2C9 je omeprazol. Hydrofilní statiny (rosuvastatin, pravastatin) nejsou transformovány cytochromovým systémem, variabilita jejich hladiny je tedy výrazně menší [12].

Diagnostika SAM

Stanovení diagnózy SAM je velmi obtížné, zejména proto, že je založeno na subjektivním hodnocení, nemáme spolehlivý diagnostický test ani laboratorní marker, který by diagnózu jednoznačně potvrdil nebo vyvrátil. Asi nejdůležitějším a vcelku logickým klíčem ke zhodnocení kauzální souvislosti statinové léčby a vzniku myalgií je jistá časová návaznost. Příznaky lze připsat statinům, pokud se objeví v průběhu prvního měsíce léčby, zlepší se po jejich vysazení (během 4 týdnů) a event. se znovu objeví po opětovném podání. Rovněž svým charakterem mohou svalové bolesti podporovat či vyvrátit souvislost léčby s obtížemi. Bolesti svalů způsobené statiny jsou spíše symetrické, postihující proximální velké svalové skupiny (stehna, paže), jedná se o difúzní bolest, popř. křeče, pocit ztuhlosti či svalové slabosti a nevykonnosti. Naopak svalové bolesti malé izolované oblasti, bolesti charakteru parestézií, záškubů či lokalizované spíše do oblasti šlach a kloubů

Tab. 3. Hodnocení bolestí svalů při myopatii asociované se statiny (SAM).

Klinické symptomy (nové nebo zhoršené bez zjevného vysvětlení)	Skóre
regionální distribuce (charakter)	
• symetrická bolest flexorů kyčlí/stehen	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 léčby (> 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 bolesti svalů při SAM	
• pravděpodobná souvislost se statinem	9–11
• možná souvislost se statinem	7–8
• nepravděpodobná souvislost se statinem	< 7

pro obtíže způsobené statiny spíše nesvědčí (tab. 3).

Jak už bylo řečeno, neexistuje žádný vysoce spolehlivý biochemický marker, který by diagnózu SAM potvrdil nebo vyvrátil. Elevace kreatinkinázy (CK) je pro SAM nespecifická, může být způsobena myopatií jakékoli etiologie vč. statinové (vzácně), řadou neurologických onemocnění, ale také recentní svalovou aktivitou (v posledních 48–72 hod), abúzem alkoholu, hypotyreózou, malignitou a celou řadou dalších stavů, u některých jedinců můžeme dokonce zaznamenat chronickou elevaci CK bez zjevné příčiny, tzv. idiopatická hyperCKemie [13].

Na základě výše uvedených skutečností lze tedy SAM (v širším slova smyslu statinovou intolerancí) definovat jako výskyt nežádoucích symptomů, které jsou pacientem vnímány jako neakceptovatelné nebo laboratorní odchylky, které značí nadměrná rizika, jsou přisuzována statinové léčbě a vedou k jejímu přerušení. Kritéria SAM se liší v různých studiích, nicméně dle konsenzu EAS (European Atherosclerosis Society) je využívána definice ze studí ODYSSEY ALETARNATIV a GAUSS 2, která charakterizuje intoleranci jako neschopnost tolerovat

dva a více statinů v minimálních dávkách. V našich podmínkách pracujeme s termíny:

- kompletní statinová intolerance – neschopnost tolerovat ani jeden ze tří základních statinů v jejich obvyklé nejníže počáteční dávce (rosuvastatin 5 mg, atorvastatin 10 mg, simvastatin 20 mg),
- parciální statinová intolerance – neschopnost tolerovat statiny v podobě a dávkách nezbytných k dosažení cílových hodnot [14].

Terapeutický přístup k pacientům se statinovou intolerancí

Podrobný návod, jak přistupovat k pacientům se statinovou intolerancí, je shrnut v tab. 4. Pro pacienty, kteří netolerují žádný statin v obvyklé počáteční denní dávce, vzniká doporučení pokusit se alespoň o velmi nízké dávky nebo nižší než denní dávkování. Mnohé studie u pacientů s hypercholesterolemií ukázaly, že dávky 5–10 mg rosuvastatinu nebo 10–20 mg atorvastatinu podávané každý den snížily LDL-c o 20–40 %. U pacientů s předchozí statinovou intolerancí se díky rosuvastatinu podávanému 1–2x týdně (průměrná dávka 10 mg/týden) podařilo snížit LDL-c o 23–29 % a byl velmi dobře tolerován u 74–80 % pacientů. [15,16].

Tab. 4. Management pacientů s elevací CK a projevy myopatie asociované se statiny.

CK > ULN < 4x ULN, symptomy 0	<ul style="list-style-type: none"> • pokračovat v léčbě • poučit pacienta o nutnosti hlášení myalgie • zkontrolovat CK
CK > ULN < 4x ULN, symptomy +	<ul style="list-style-type: none"> • u pacienta v nízkém KV riziku přerušit podávání statinu na 2–4 týdny, kontrola CK • u pacienta ve vysokém KV riziku může být v terapii pokračováno, optimálně jiným statinem v nižší dávce • při trvání symptomů (souvinnost se statinem nepravděpodobná) se lze vrátit k původnímu statinu • při odeznění symptomů volit preferenčně jiný statin, popř. lze i stejný statin v nižší dávce
CK > 4x ULN < 10x ULN, symptomy 0	<ul style="list-style-type: none"> • lze pokračovat v terapii statinem za kontroly CK za 1 týden, při přetrvávající elevaci CK zvážit změnu terapie (jiný statin, nižší dávka)
CK > 4x ULN < 10x ULN, symptomy +	<ul style="list-style-type: none"> • u pacienta v nízkém KV riziku přerušit podávání statinu na 2–4 týdny, kontrola CK • u pacienta ve vysokém KV riziku může být v terapii pokračováno, optimálně jiným statinem v nižší dávce • při trvání symptomů (souvinnost se statinem nepravděpodobná) se lze vrátit k původnímu statinu • při odeznění symptomů volit preferenčně statin, popř. lze i stejný statin v nižší dávce
CK > 10x ULN bez ohledu na symptomy	<ul style="list-style-type: none"> • přerušit léčbu statiny • zkontrolovat renální funkce • monitorace CK

CK – kreatinínáza, ULN – horní hranice normy, KV – kardiovaskulární

Závěr

Nežádoucí příznaky spojené s užíváním statinů a zejména pak svalové obtíže (myopatie asociované se statiny) jsou relativně častým důvodem pro přerušeni či dokonce ukončení statinové terapie. Nicméně závěrem je potřeba zdůraznit několik skutečností.

- Závažné nežádoucí účinky jsou velmi raritní.
- Celé řadě nežádoucích účinků se lze vyhnout znalostí a respektováním možných rizikových faktorů rozvoje statinové intolerance, respektováním nejméně četných lékových interakcí (amiodaron, propafenon, verapamil, diltiazem, amodipin, makrolidy, azolová antimykotika).
- Pacientů s kompletní statinovou intolerancí (tzn. neschopnost tolerovat ani jeden ze tří základních statinů v jejich obvyklé nejvyšší počáteční dávce – rosuvastatin 5 mg, atorvastatin 10 mg, simvastatin 20 mg) je velmi málo.
- U pacientů, u nichž je indikována statinová léčba, bychom měli zvážit alespoň pozmě-

něné dávkovací schéma (minimální dávka statinu, popř. ordinovaná několikrát týdně).

- Pro úplnost problematiky je potřeba dodat, že podrobný rozhovor s pacientem s vysvětlením nejen možných jiných příčin myalgií, ale také s vysvětlením heterogenity celé lékové skupiny a zdůrazněním důležitosti efektivní léčby, je nezbytností. Pokud i přesto je pacient přesvědčen, že by jeho obtíže mohly být způsobeny užívaným statinem, je jisté ke zvážení jeho záměna (přestože lékař si toto nemyslí), protože „bagatelizováním“ obtíží pacienta s tím, že se nejedná o statinovou intoleranci, docílíme pouze výrazného snížení adherence k léčbě.

Literatura

1. Souhrnné údaje o dodávkách léčivých přípravků do lékáren a jiných zdravotnických zařízení dle léčivé látky a cesty podání za rok 2011. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné na: <http://www.sukl.cz/rok-2011-1>.
2. Souhrnné údaje o dodávkách léčivých přípravků do lékáren a jiných zdravotnických zařízení dle

léčivé látky a cesty podání za rok 2016. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné na: <http://www.sukl.cz/rok-2016-1>.

3. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
4. Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI et al. The National Lipid Association's Safety Task Force. An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8 (Suppl 3): S5–S16. doi: 10.1016/j.jacl.2014.02.013.
5. Bays H, Cohen DE, Chalasani N et al. The National Lipid Association's Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8 (Suppl 3): S47–S57. doi: 10.1016/j.jacl.2014.02.011.
6. 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. doi: 10.1016/S1567-5688(17)30024-7.
7. Pella D, Gvozdjaková A, Lietava J et al. Myopatie asociované se statiny: klinické doporučení Slovenskej asociácie aterosklerózy a České společnosti pro aterosklerózu. *AtheroRev* 2016; 1(1): 7–13.
8. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; 231(7270): 1183–1187.
9. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376 (9753): 1670–1681. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
10. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin associated myopathy. *JAMA* 2003; 289(13): 1681–1690. doi: 10.1001/jama.289.13.1681
11. Doseděl M, Malý J, Vlček J. Lékové interakce statinů, jejich klinická závažnost a management. *Remedia* 2011; 21: 392–397.
12. Bultas J. Vzájemné srovnání statinů z pohledu farmakologa. *Remedia* 2013; 23: 143–150.
13. Prella A, Tancredi L, Sciacco M et al. Retrospective study of a large population of patients with asymptomatic or minimally symptomatic raised serum creatine kinase levels. *J Neurol* 2002; 249(3): 305–311.
14. Backes JM, Moriarty PM, Ruisinger JF et al. Effects of once weekly rosuvastatin among patients with a prior statin intolerance. *Am J Cardiol* 2007; 100(3): 554–555. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.03.059.
15. Gadarla M, Kearns AK, Thompson PD. Efficacy od rosuvastatin (5 mg and 10 mg) twice a week in patients intolerant to daily statins. *Am J Cardiol* 2008; 101(12):1747–1748. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.061.
16. Štulc T, Beránková Š, Češka R. Praktický přístup ke statinové intoleranci. *Vnitř Lék* 2015; 61(11): 936–941.

Doručeno do redakce: 4. 9. 2017

Přijato po recenzi: 8. 9. 2017

MUDr. Michaela Šnejdrová, Ph.D.

www.vfn.cz

michaelasnejdrova@vfn.cz