

Svalové symptomy při užívání statinů – literární přehled a naše zkušenosti

MUDr. Ľubica Cibičková, Ph.D., doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

Fakultní nemocnice Olomouc, 3. interní klinika – nefrologická, revmatologická, endokrinologická

Svalové symptomy při užívání statinů (statin associated muscle symptoms, SAMS) snižují adherenci pacientů k této účinné terapii. Jedná se o nespecifické svalové bolesti, které mohou, ale nemusí být provázeny elevací kreatinkinázy. Jejich výskyt je odlišný dle typu studie, ve které byl zkoumán. Zvýšené riziko rozvoje SAMS mají pacienti vyššího věku, ženského pohlaví, s konkomitantní medikací, komorbiditami, zvýšenou fyzickou aktivitou, příjmem alkoholu a geneticky predisponovaní. Přestože mechanismy vzniku SAMS nejsou zcela zřejmé, důsledky jejího vzniku jsou jednoznačně negativní – snížená compliance pacientů, a tím zvýšení jejich kardiovaskulárního rizika. Doporučujeme vyzkoušet různá schémata dávkování a výměnu statinů. Podávání koenzymu Q10 a vitamínu D nemá jednoznačné opodstatnění. Na závěr tohoto přehledu je uvedena krátká kazuistika pacientky se SAMS po několika statinech.

Klíčová slova: statin, svalové symptomy při užívání statinů, adherence.

Statin associated muscle symptoms – literature review and our experience

Muscle symptoms associated with statin therapy (statin associated muscle symptoms, SAMS) decreases patients' adherence to this effective therapy. SAMS are not specific muscle aches, which can but needn't to be accompanied by elevation of creatin kinase. Their occurrence differs depending on the type of performed study with statins. Older patients, females, patients with concomitant medication, comorbidities, higher physical activity, alcohol intake and genetically predisposed patients are in higher risk in developing SAMS. Although concrete mechanism leading to development of SAMS is not clear, consequences of SAMS are clearly negative – lower compliance resulting in higher cardiovascular risk. We recommend to try various dosing and switching from one statin to another one. Using coenzyme Q and vitamin D lacks serious data by now. In the end, we describe a short case of a patient with SAMS after using several statins.

Key words: statin, statin associated muscle symptoms, adherence.

Použité zkratky:

SAMS – statin associated muscle symptoms

CK – kreatinkináza

HMG CoA reduktáza – beta-hydroxy-beta-methylglutaryl koenzym A reduktáza

Statiny se staly nedílnou součástí léčby hypercholesterolemie a jsou užívány stále větším počtem pacientů. Přestože léčba statiny přináší jednoznačné snížení kardiovaskulárního rizika, může být provázena nežádoucími účinky. Mezi tyto nežádoucí účinky patří zejména bolesti svalů. Recentně byly publikovány dvě zásadní

práce obsahující doporučení expertů v této problematice. Jedná se o „The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel“ otištěný v Journal of Clinical Lipidology (1) a také konsenzus European Atherosclerosis Society zveřejněný v European Heart Journal (2). Z těchto doporučení vychází také tento přehledový článek.

Bolesti svalů provázející léčbu statiny jsou v citovaných doporučeních označovány jako „statin associated muscle symptoms“ (SAMS), přičemž tento termín zahrnuje svalové symptomy vyskytující se v průběhu léčby statiny (bez anebo s elevací kreatinkinázy (CK)), které vedou

k přerušení léčby. Jedná se tedy o celé spektrum obtíží od zvýšené citlivosti svalů, křeče, bolesti, slabost až po obávanou, ale velmi vzácnou rhabdomyolýzu. Ta se vyskytla u jednoho pacienta z 23 727 léčených po dobu jednoho roku ve studii provedené Antonsem a spolupracovníky (3) a s obdobnou četností také v jiných pracích. Klinická a laboratorní kritéria SAMS uvádí tabulka (tabulka 1). Potíže bývají typicky subjektivní a nespecifické, nelze je spolehlivě odlišit od myalgií způsobených jiným onemocněním. Typicky si pacienti stěžují na symetrické bolesti zejména stehna, lýtek, lýtek, případně i zad, které se vy-

Tab. 1. *Klinická a laboratorní kritéria SAMS (volně převzato dle citace č. 1)*

Charakteristika	Počet bodů
Klinické symptomy (nové anebo nově zhoršené nevysvětlitelné svalové symptomy s distribucí	
■ Symetrickou nad hýžděmi	3
■ Symetrické bolesti lýtek	2
■ Symetrické bolesti paží	2
■ Nespecifické, asymetrické bolesti	1
Časová charakteristika	
■ Vznik za méně než 4 týdny	3
■ Vznik za 4–12 týdnů	2
■ Vznik za více než 12 týdnů	1
Úprava po vysazení terapie	
■ Za méně než 2 týdny	2
■ Za 2–4 týdny	1
■ Nelepší se po vysazení ani po 4 týdnech	0
Znovunasazení	
■ Některé symptomy se poté vrací do 4 týdnů	3
■ Některé symptomy se poté vrací za 4–12 týdnů	1

Legenda: SAMS nepravděpodobný (pod 7 bodů), možný SAMS (7–8 bodů), pravděpodobný (7–11 bodů)

Tab. 2. *Riziková medikace pro rozvoj SAMS*

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

Tab. 3. *Komorbidity predisponující ke vzniku SAMS*

Endokrinní	Diabetes mellitus Onemocnění štítné žlázy Cushingův syndrom Deficit vitamínu D
Neurologické	Myastenia gravis Primární myopatie
Chronické onemocnění ledvin	Snížení glomerulární filtrace
Onemocnění jater	Virové a autoimunitní hepatitidy
Revmatologická onemocnění	Systémový lupus erythematosus Polymyalgia rheumatica Revmatoidní artritida
Abúzus	Alkohol, drogy (např. kokain)

skytnou 4–6 týdnů od zahájení terapie statinem, při zvýšení jeho dávky anebo po přidání dalšího léku ke statinové léčbě.

Výskyt SAMS udávaný ve studiích je různý – od 1–5 % v randomizovaných klinických studiích, přes 10–15 % v observačních studiích až po 15–20 % v běžné klinické praxi. Tento rozdílný výskyt může být dán výběrem pacientů pro klinické studie, kde jsou pacienti riziková z hlediska výskytu SAMS již předem vyřazeni. Zvýšené riziko mají totiž pacienti vyššího věku, ženského pohlaví, s konkomitantní medikací (tabulka 2), komorbiditami (tabulka 3), zvýšenou fyzickou aktivitou, příjmem alkoholu (nejen chronický alkoholismus, ale také jednorázový exces) a ge-

neticky predisponovaní. Přestože byla identifikována řada genů asociovaných se SAMS (např. geny kódující CYP450, CoQ2), jejich vyšetřování dosud nenašlo své místo v klinické praxi.

Přesný mechanismus vedoucí ke vzniku SAMS není znám. Příčin může být celá řada, ať už jsou to geneticky podmíněné faktory, anebo demaskování preexistujících svalových poruch díky užívání statinů anebo faktory vycházející přímo z mechanismu účinku statinů (4). Statiny svou inhibicí HMG CoA reduktázy zasahují do syntézy cholesterolu a díky této inhibici dochází k depleci nejen cholesterolu, ale také jeho mezi-produktů – prenylovaných proteinů, ubiquinonů (včetně koenzymu Q10). Snížená syntéza chole-

terolu zapříčiňuje jeho depleci intracelulárně, na membránách buněk a zvýšené vychytávání cholesterolu z extracelulárního prostoru. Dále se na SAMS může podílet porucha metabolismu kalcia v myocytech, snížená obnova svalových buněk cestou ubiquitinové cesty a snížené vychytávání fytoosterolů (4).

Přestože mechanismy vzniku SAMS nejsou zcela zřejmé, důsledky jejího vzniku jsou jednoznačně negativní. V průběhu prvního roku léčby statin vysadí třetina pacientů, což má jednoznačný dopad na ovlivnění kardiovaskulárních příhod (5). Wei se spolupracovníky zjistili, že pouze 100–80 % adherence ke statinové léčbě je spojena se statisticky významným snížením rizika dalšího infarktu myokardu, zatímco při nižší adherenci bylo riziko sníženo již jen nevýznamně (6). Pacienti léčení v primární prevenci vysazují statin častěji než pacienti s ischemickou chorobou srdeční a po prodělaném infarktu myokardu (7). Do roka vysadí léčbu průměrně polovina pacientů užívajících statin, přičemž jako důvod vysazení udává vedlejší účinky 19 % z nich (8). Adherence k léčbě statiny klesá také se stoupající intenzitou léčby (9), přestože nebylo prokázáno, že by se myalgie vyskytovaly častěji u pacientů užívajících vyšší dávku statinu (10). Při tom je nutno si uvědomit, že z hlediska redukce kardiovaskulárního rizika přínos statinové léčby jednoznačně převyšuje její potenciální negativní impakt.

Jak tedy pacienta monitorovat pro případ vzniku SAMS? Podle American National Lipid Association (1) je doporučeno vyšetřovat CK před zahájením léčby pouze u vysoce rizikových pacientů, tedy u těch, kteří mají renální insuficienci, onemocnění jater nebo užívají více léků. Rutinní vyšetřování CK u asymptomatických pacientů není doporučeno. Vyšetření CK by mělo být zvaženo pouze u pacientů se svalovými potížemi. U symptomatických pacientů a těch, kteří mají elevaci CK, je potřeba vždy vyloučit jinou etiologii potíží (hypotyreózu, trauma, křeče, infekce, nadměrnou fyzickou aktivitu) a zvážit faktory, které mohly vést k exacerbaci SAMS (včetně konkomitantní medikace) (1).

V praxi doporučujeme při výskytu SAMS vyzkoušet jednak méně frekventní dávkování (vhodné zejména u lipofilních statinů, např. rosuvastatin lze podávat pouze 2–3× týdně) a/nebo podání nižší dávky stejného eventuálně jiného (byť i „slabšího“) statinu. Je vždy lepší

použít nižší dávku statinu, než jej vysadit úplně. Nedávno bylo k ovlivnění a prevenci SAMS doporučováno podávání koenzymu Q10. Recentní metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií však nezjistila signifikantní benefit suplementace koenzymem Q10 na výskyt SAMS (11). Jasně zatím nemáme stran podávání vitamínu D. Zatímco některé studie nalezly asociaci SAMS a nízké hladiny vitamínu D (např. viz citace 12), jiní autoři tento vztah nepotvrdili (např. viz citace 13). Pravidlem zůstává, že bychom „boj“ se statinovou intolerancí neměli nikdy vzdávat příliš brzy, a pacienty tak zbytečně diskvalifikovat z užívání bezpečné a účinné léčby, kterou statiny beze sporu představují (14).

Toto pravidlo ilustruje krátká kazuistika z naší lipidové ambulance. Jednalo se o 70letou pacientku, léčenou pro smíšenou dyslipidemii – vstupními hodnotami celk.

cholesterolu 9,04 mmol/l, LDL-cholesterolu 6,42 mmol/l, HDL-cholesterolu 1,41 mmol/l, triacylglycerolů 2,68 mmol/l a apolipoproteinu B 1,89 g/l. V osobní anamnéze měla pacientka léčbu arteriální hypertenze (na této terapii TK 105/75 mmHg), hypofunkce štítné žlázy, osteoporózy a stav po onkologické léčbě pro tumor prsu (onkologická léčba skončila úspěšně již před více než 5 lety). Pacientka neprodělala žádnou kardiovaskulární příhodu, nekouřila, neměla diabetes a její glomerulární filtrace vypočtená z kreatininu byla 1,01 ml/s. Tato pacientka byla tedy riziková pro vznik SAMS vzhledem ke svému věku, ženskému pohlaví a komorbiditám. Do naší ambulance byla referována již s anamnézou intolerance dvou statinů (atorvastatin, simvastatin), fenofibrátu a ezetimibu. Po všech těchto preparátech udávala pacientka svalové bolesti, CK však zvýšena nebyla. Při vstupním

vyšetření jí byl nasazen rosuvastatin v dávce 5 mg denně. Avšak i při této terapii došlo po měsíci k rozvoji bolestí obou stehů. Následně byl vyzkoušen fluvastatin 80 mg, po něm však měla pacientka svědivou vyrážku. Jako poslední z řady statinů byl nasazen lovastatin 20 mg, po kterém se vyskytly opět svalové bolesti. Po vyčerpání celé palety statinů byl pacientce vrácen zpět rosuvastatin, tentokrát jen v dávce 5 mg dvakrát týdně. Tuto léčbu již pacientka toleruje, a přestože na ní nedosáhla cílových hladin LDL-cholesterolu, došlo k jejich signifikantnímu poklesu – 6,42 mmol/l bez léčby vs. 3,57 mmol/l při léčbě. Tato kazuistika zároveň shrnuje poselství tohoto přehledového článku – snahu u nalezení optimálního „statinového režimu“, při kterém pacient nebude mít projevy SAMS.

*Podpořeno grantem IGA_LF_2016_014
a MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).*

LITERATURA

1. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014; 8(3 Suppl): 58–71.
2. Strokes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, 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.
3. Antons KA, Williams CD, Baker SK, Phillips PS. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. *Am J Med*. 2006; 119(5): 400–409.
4. Ghatak A, Faheem O, Thompson PD. The genetics of statin-induced myopathy. *Atherosclerosis*. 2010; 210(2): 337–343.
5. Kamal-Bahl SJ, Burke T, Watson D, Wentworth C. Discontinuation of lipid modifying drugs among commercially in-

- sured United States patients in recent clinical practice. *Am J Cardiol*. 2007; 99(4): 530–534.
6. Wei L, Wang J, Thompson P, Wong S, Struthers AD, MacDonald TM. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. *Heart*. 2002; 88(3): 229–233.
7. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002; 288(4): 462–467.
8. McGinnis B, Olson KL, Magid D, Bayliss E, Korner EJ, Brand DW, Steiner JF. Factors related to adherence to statin therapy. *Ann Pharmacother*. 2007; 41(11): 1805–1811.
9. Vodonos A, Ostapenko I, Toledano R, Henkin Y, Zahger D, Wolak T, Sherf M, Novack V. Statin adherence and LDL cholesterol levels. Should we assess adherence prior to statin upgrade? *Eur J Intern Med*. 2015; 26(4): 268–272.
10. Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Compar-

- ative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol*. 2006; 97(1): 61–67.
11. Banach M, Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Rysz J, Muntner P, Toth PP, Jones SR, Rizzo M, Glasser SP, Lip GY, Dragan S, Mikhailidis DP. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration Group. *Mayo Clin Proc*. 2015; 90(1): 24–34.
12. Mergenhagen K, Ott M, Heckman K, Rubin LM, Kellick K. Low vitamin D as a risk factor for the development of myalgia in patients taking high-dose simvastatin: a retrospective review. *Clin Ther*. 2014; 36(5): 770–777.
13. Riphagen IJ, van der Veer E, Muskiet FA, DeJongste MJ. Myopathy during statin therapy in the daily practice of an outpatient cardiology clinic: prevalence, predictors and relation with vitamin D. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28(7): 1247–1252.
14. Golán L. Chyby a úskalí terapie statiny. *Int med prax*. 2003(11): 552–553.