

Je reálný důvod k obavám z bezpečnosti léčby statinem ve vysoké dávce?

doc. MUDr. Otto Mayer, CSc.

II. interní klinika UK LF a FN Plzeň

Léčba statinem ve vysoké dávce je jedním ze základních opatření sekundární prevence aterosklerotických chorob i primární prevence u ještě asymptomatických osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem. V klinické praxi má však preskripce statinu ve vysoké dávce daleko k optimálnímu rozsahu a důvodem může být i obava z bezpečnosti této léčby. Článek shrnuje fakta o riziku statinem-indukované myotoxicity, jakožto nejvíce obávaného nežádoucího efektu této léčby.

Klíčová slova: statin, bezpečnost léčby, myotoxicita, dávka.

Is it any real cause of safety concern regarding high-dose statin treatment?

Statin treatment represents one of most important procedure in secondary prevention of atherosclerotic disease or in primary prevention of asymptomatic high-risk subjects. However, the prescription rate of high-dose statin remains in clinical reality far from being optimal, and possible reason can be safety concerns. The article summarizes recent facts on the risk of statin-induced myotoxicity, as the most prominent adverse effect of this treatment.

Key words: statin, treatment safety, myotoxicity, dosage.

Náležitá kontrola rizikového profilu představuje hlavní terapeutický nástroj preventivní kardiologie a klíčovou komponentu péče o jedince s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem. Tato skupina zahrnuje nejen pacienty po infarktu myokardu či koronární revaskularizaci (tj. v sekundární prevenci ICHS), ale i ty s ostatními formami aterosklerotické choroby, diabetem, těžkou chronickou renální insuficiencí (clearance < 30) či třeba i jen pouze asymptomaticky zvýšeným celkovým rizikem (≥ 10 bodů dle systému SCORE) (1). Pokud se zaměříme pouze na hladinu LDL-cholesterolu (LDL) jako jednu ze součástí rizikového profilu, byla dle současně platných Doporučení „náležitá kontrola“ takto vysokorizikového pacienta formalizována jako LDL < 1,8 mmol/L, zatímco u jedince bez těchto chorob/stavů, ale již s celkovým rizikem dle SCORE 5–10 bodů se ještě připouští „starší“ cílová hodnota LDL < 2,5 mmol/L (1). Je si třeba ovšem uvědomit,

že takto striktní cílové hodnoty LDL jsou podloženy velmi bohatými důkazy. Meta-analýza 14 intervenčních statinových studií zahrnující celkem 90 056 subjektů prokázala, že každý pokles LDL o 1 mmol/L, spojený s léčbou statinem, je provázen asi 19% poklesem rizika úmrtí z kardiovaskulární příčiny či 26% poklesem rizika nefatálního infarktu myokardu (2). Negativní asociace mezi cílovou hodnotou LDL dosaženou léčbou a kardiovaskulárním rizikem je navíc (alespoň prozatím) kontinuálně-lineární, neboť doposud realizované studie nenalezly dolní hranici účinku (tj. koncentraci LDL, při které již nebude docházet ke snižování kardiovaskulárního rizika). Pro koncepci takto nízké cílové hodnoty LDL byla určující zejména jakási druhá generace statinových studií (PROVE-IT, TNT, IDEAL, AtoZ, SPARCL a další). Tyto studie v souhrnu celkem jednoznačně doložily, že čím vyšší je dávka statinu (a tedy i čím nižší je hladina LDL léčbou dosažená), tím

větší je přínos léčby z hlediska kardiovaskulární mortality a morbidity (3). Je tedy očividné, že u pacientů s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem (viz výše) se neobejdeme bez agresivně dávkovaného statinu. V naší vlastní analýze u souboru pacientů s ischemickou chorobou srdeční jsme se pokusili namodelovat podle jejich skutečných hodnot LDL a aktuálně užívaných dávek statinu teoretickou skladbu dávkování k dosažení doporučené cílové hodnoty < 1,8 mmol/L a zjistili jsme, že statin v nejvyšší dostupné dávce (80 mg atorvastatinu či 40 mg rosuvastatinu) by muselo užívat více než 70% pacientů (přičemž i takto by nejspíše cílové hodnoty nedosáhla více než polovina pacientů) (4). V klinické praxi je však „ochota“ předepisovat takto vysoké dávky statinů stále velmi limitovaná (ve výše zmíněné analýze z let 2012–2013 to bylo jen asi 2,4% souboru) a je třeba se tedy zamyslet také nad bezpečnostními aspekty léčby vysokodávkovaným statinem.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Otto Mayer, CSc., MayerO@fnplzen.cz

II. interní klinika UK LF a FN Plzeň, Edvarda Beneše 1 128/13, 305 99 Plzeň-Bory

Cit. zkr: Med. praxi 2017; 14(1): 25–27

Článek přijat redakcí: 18. 6. 2016

Článek přijat k publikaci: 22. 7. 2016

Statomy mají všeobecně excelentní bezpečnostní profil, což potvrdily nejen randomizované studie o celkových statistických počtech pacientů, ale také empirická zkušenost (dnes již více než dvacetiletá) a celosvětová preskripcí aktuálně již v řádu stamilionů pacientů. Zdaleka „nejznámějším“ a nejobávanějším nežádoucím účinkem léčby statinem je rhabdomyolýza. Je třeba ale zdůraznit, že tento klinický pojem je rezervován pro velmi těžký stav charakterizovaný extrémní sérovou hodnotou svalových enzymů (většinou se jedná o řadu dní po sobě „neměřitelně“ vysoké hodnoty kreatinkinázy (CK), tj. s ohledem na kalibraci příslušné laboratoře obvykle $> 10\,000\ \mu\text{kat/L}$), ve spojení s renálním selháváním a myoglobinurií (moč pacienta má typicky barvu CocaColy). Tento extrémní stav se naštěstí v souvislosti s léčbou statiny vyskytuje zcela ojediněle. Okolo roku 2001 došlo k tzv. lékové katastrofě, kdy bylo celosvětově hlášeno 52 úmrtí na rhabdomyolýzu (+ dalších 385 nefatálních případů) vesměs v souvislosti s kombinací léčbou cerivastatin plus gemfibrozil (5). V těchto případech se ale jednalo o vysoce nevhodnou kombinaci vysokodávkovaného statinu s fibrátem, kdy oba tyto preparáty navíc i ve svých skupinách „vyčnívaly“ svou relativní toxicitou (na základě této události byl posléze cerivastatin dobrovolně stažen výrobcem z trhu). Incidence rhabdomyolýzy pro všechny ostatní statiny je odhadována asi na 1 případ na 23 727 pacientů, léčených po dobu 1 roku (pouze pro srovnání, v případě cerivastatinu činí tento poměr 1 : 1 873, tedy více než 50x častěji, zatímco v případě kombinace téhož s fibrátem dokonce 1 : 15) (6). Riziko rhabdomyolýzy je možná (pravděpodobně) více akcentované u vysokodávkovaného statinu. V metaanalýze 26 statinových studií realizovaných na celkovém souboru 170 000 pacientů bylo zachyceno 14 případů u vysoké a 6 případů u standardní dávky statinu (7). Na druhé straně incidence rhabdomyolýzy byla i v takto obrovském souboru očividně natolik nízká, že vztah k dávce lze s úspěchem zpochybnit „chybou malých čísel“ a jedná se tedy spíše o idiosynkracii než nežádoucí účinek.

V běžné praxi máme pravděpodobně reálnější šanci zjistit pouze mírnější formu tohoto nežádoucího účinku, tzv. statinem-indukovanou myositis. Tato bývá charakterizována jako perzistující svalové bolesti plus alespoň desetinásobné zvýšení (horního limitu normy) svalov-

ých enzymů – v našich podmínkách tedy CK asi $30\ \mu\text{kat/L}$ a výše, ovšem na rozdíl od rhabdomyolýzy, bez renálního selhávání. I výskyt statinem-indukované myositis je daleko nižší než se všeobecně soudí. Podmínkou je totiž koincidence obou jevů, tj. svalových bolestí a náležitě zvýšené CK a ta je opět extrémně vzácná. V 8 velkých statinových studiích v souboru více než 65 000 pacientů byla myositis podle této definice hlášena pouze u 48 pacientů léčených statinem a u 36 pacientů na placebo (8).

Nadále zbývají už tedy pouze dva jevy, jednak přítomnost myalgie s normálním či jen minimálně zvýšeným CK a dále pak izolovaná asymptomatická (tj. bez přítomnosti bolestí) elevace CK. Oba tyto jevy je možno v klinické praxi naopak pozorovat zcela běžně, nicméně jejich klinická závažnost je povětšinou mizivá a skutečná kauzalita léčby statinem je zde obvykle značně otázná. Především si je třeba uvědomit, že oba tyto jevy jsou vysoce nespecifické a souvislost s léčbou statinem může být čistě náhodná. Ve výše zmíněné analýze 8 randomizovaných studií byla myalgie hlášena v průměru asi jen u 4 % léčených pacientů, ale výskyt na placebo byla takřka identický (3,9 %) (8). Incidence myalgie navíc prakticky není závislá na dávce statinu. V analýze Newmanové a kolegů (9) byl v souboru 9 416 pacientů srovnáván výskyt myalgií ve skupinách podle dávky atorvastatinu, přičemž u pacientů léčených 10 mg a 80 mg byl prakticky totožný (1,4 % vs. 1,5 %). Mírné zvýšení CK bez průvodních myalgických projevů je v klinické praxi relativně často pozorovatelný jev. V našem souboru pacientů s manifestní ischemickou chorobou srdeční (česká část studie EUROASPIRE) jsme nadnormální hodnoty CK ($> 3,2\ \mu\text{kat/L}$) zjistili asi u 20 % subjektů. Hodnota CK na úrovni čtyřnásobného zvýšení normální hodnoty (což je hluboko v pásmu „předběžné opatrnosti“ – viz výše) však byla zachycena pouze u 0,8 % pacientů a navíc zcela bez průvodních myalgických projevů. Ani takováto asymptomatická elevace CK se nezdá být ve významné asociaci s použitou dávkou statinu (10). Lze tedy konstatovat, že vnímání rizika myotoxicity spojené s léčbou statinem v klinické praxi zdaleka neodpovídá reálné incidenci tohoto nežádoucího účinku. Nutno také brát v úvahu, že ne každá elevace CK a/nebo přítomnost myalgií nutně musí souviset s léčbou statinem. Pokud se myalgické projevy a/nebo mírně elevované CK u pacienta

léčeného statinem vyskytnou, je nutno v první řadě nejprve důkladně zvážit všechny okolnosti. Zdaleka nejčastější příčinou bývá excesivní svalová zátěž v předcházejících dnech, ale také např. aktuálně probíhající jiné akutní onemocnění (např. viróza), či nově se manifestující choroba se vztahem k poškození příčně pruhovalé svaloviny. V neposlední řadě nutno též myslet na možnost lékové interakce. Ta se sice týká především zřídka užívaných lékových skupin jako jsou systémová antimykotika, inhibitory HIV proteázy či cyclosporin; riziko interakce stoupá však i u daleko častěji užívaných preparátů jako je zejména clarithromycin, ale i např. verapamil, amiodaron nebo warfarin. Určitou potenciálně rizikovou skupinu představují také pacienti s renální insuficiencí, kde ne všichni zástupci statinů jsou stejně vhodní. Pokud budeme brát v úvahu pouze statiny s nejvyšším hypolipidemickým potenciálem, tak u pacientů s clearance kreatininu pod $30\ \text{mL/min}$ je již rosuvastatin kontraindikován ve všech dávkách, zatímco u těch s clearance $30\text{--}60\ \text{mL/min}$ již nelze použít dávku 40 mg. Na druhé straně atorvastatin lze použít ve všech dávkách, nezávisle na renálních funkcích (viz příslušná SPC).

Výskyt myotoxicity je také daleko méně pravděpodobný u pacienta již delší dobu statinem léčeného, než při zahájení této léčby. Pokud se již myalgie při léčbě statinem u pacienta objeví, nemělo by toto vést k automatickému ukončení léčby (a její kontraindikaci „na věčné časy“). Spíše bychom měli s odstupem statin znovu zahájit (pro „klid“ svůj, resp. spíše pacienta) třeba jiným typem statinu a v nižší dávce a sledovat zdali se nežádoucí účinek vyskytne i po znovunasazení, a pokud ne, statin opět up-titrovat. Asymptomatickou, mírnou či i středně závažnou elevaci CK vždy nutno verifikovat opakovaným náběrem s odstupem 1–2 týdnů při nezměněné léčbě, event. po znovunasazení. Zkušenosti i publikovaná data ukazují, že v naprosté většině případů suspekce na statinem-indukovanou myotoxicitu bylo možno zcela bezpečně statin do terapie vrátit. V retrospektivní kohortové studii ve státě Massachusetts, z 6 579 pacientů kteří přerušili léčbu statinem pro nežádoucí účinek (z toho bylo $\approx 40\%$ muskuloskeletálních), až 92 % úspěšně léčbu znovuzahájilo a bez problému v ní pokračovalo (11). V jiné studii byli zase pacienti s anamnézou „intolerance“ minimálně dvou různých statinů dvojité zaslepeně po 4týdenní

placebové periodě randomizování buď na ne-statinové hypolidemikum (PCK-9 inhibitor nebo ezetimib) či opět na statin (atorvastatin). Sedm procent z těchto pacientů mělo muskuloskeletární projevy již na placebo (a tyto pravděpodobně tedy vůbec s léčbou statinem nesouvisely), zatímco po randomizaci se výskyt nežádoucího účinku mezi skupinami zásadněji nelišil (tj. 18%, 25% a 25% u pacientů na PCK-9-inhibitoru, ezetimibu a atorvastatinu).

Důležitým aspektem vysazení léčby při suspekci na nežádoucí účinek je také úvaha jaké následky pro pacienta toto rozhodnutí může mít. Důkazy o přínosu statinů zejména u pacientů s vysokým rizikem incidence kardiovaskulární příhody jsou natolik robustní a přínos této léčby natolik vysoký, že její nepodání pacienta poškozuje a případná nepodložená kontraindikace je

tedy postupem non-lege artis. Podobnou úvahu lze aplikovat i na nenáležité dávkování statinu, tj. situaci kdy pacient nedosahuje cílovou hodnotu LDL a přesto ještě neužívá maximální dávku statinu. Vzhledem k tomu, že vztah mezi dávkou statinu a rizikem myotoxicity je značně otazný (resp. vlastně prokázán nebyl), přítomnost například asymptomatického mírného zvýšení CK není samo o sobě důvodem k nenávyšení dávky statinu v případě nedosažení cílové hodnoty LDL (jiná situace samozřejmě nastává v případě že up-titrace statinu bude bezprostředně provázena excesivním vzestupem CK či myalgiemi – v tomto případě podáváme maximální tolerovanou dávku a zvážíme nejspíše kombinační léčbu s ezetimibem, event. snad v blízké budoucnosti s PCK-9 inhibitorem). Je třeba nutno též zmínit, že myotoxicita jako možný nežádoucí účinek je v příbalové informaci libovol-

ného statinů „prominentně“ zdůrazňována, dostala se již i do veřejných médií a pacienti jsou navíc na její symptomy během rutinních návštěv cíleně dotazováni. Související subjektivní potíže (bolesti svalů a jejich slabost) jsou však u cílové skupiny pro tuto léčbu, tj. osoby středního a vyššího věku, vysoce prevalentní i bez jakékoliv léčby, a tato otázka může být tedy značně sugestivní.

Souhrnně lze tedy konstatovat, že riziko myotoxicity jako nežádoucího účinku léčby statinem je „tváří v tvář“ dostupným důkazům spíše minimální a pozorované případy v klinické praxi nejspíše mnohdy nejsou ani farmakologicky podložené. Širšímu používání statinu v nejvyšší dávce, (tj. atorvastatin 80 mg či ekvivalent) zejména u pacientů v sekundární prevenci, by tedy obava z bezpečnosti léčby rozhodně neměla bránit.

LITERATURA

1. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts), Eur Heart J 2012; 33: 1635–1701.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins, Lancet 2005; 366: 1267–1278.
3. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive

- versus moderate statin therapy, J Am Coll Cardiol 2006; 48: 438–445.
4. Mayer Jr. O, Bruthans J. In what extend we can reach the current LDL-cholesterol treatment goals in secondary prevention, Vnitr Lek 2015; 61: 439–446.
5. Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market, Curr Control Trials Cardiovasc Med 2001; 2: 205–207.
6. Antons KA, Williams CD, Baker SK, et al. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis, Am J Med 2006; 119: 400–409.
7. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. 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: 1670–1681.

8. Newman CB, Tobert JA. Statin intolerance: reconciling clinical trials and clinical experience, JAMA 2015; 313: 1011–1012.
9. Newman CB, Palmer G, Silbershatz H, et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients, Am J Cardiol 2003; 92: 670–676.
10. Hey-Hadavi JH, Kuntze E, Luo D, et al. Tolerability of atorvastatin in a population aged > or =65 years: a retrospective pooled analysis of results from fifty randomized clinical trials, Am J Geriatr Pharmacother, 2006; 4: 112–122.
11. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study, Ann Intern Med 2013; 158: 526–534.