

# Statinová myopatie

prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., MUDr. Eva Vlčková, Ph.D., MUDr. Tomáš Horák

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Statiny jsou kompetitivními inhibitory 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzym A reduktázy (HMGCR) snižujícími hladinu cholesterolu a lipoproteinů nízké hustoty. Vzhledem k vysoké účinnosti jsou nejčastěji užívanou skupinou léků, kterou užívá celosvětově přes 100 milionů pacientů. Nejčastějším a nejzávažnějším nežádoucím účinkem je statinová myopatie. Její klinické spektrum je široké, od asymptomatické hyper-CK-émie přes myalgie, krampy, svalovou slabost až po závažné rabdomyolýzy s 10% mortalitou. Randomizované kontrolované a kohortové studie udávají 1–5% incidenci myopatie a incidenci rabdomyolýzy 1,6–4,4 případů/100 tisíc/rok. Skutečná incidence v klinické praxi je i na základě výsledků observačních studií odhadována na 10–15%. Statinová myopatie se vyskytne obvykle do jednoho roku od nasazení léčby a je částečně či plně reverzibilní po vysazení statinů. Výjimkou je nově popsána statiny indukovaná nekrotizující autoimunitní myopatie asociovaná s autoprotilátkami proti HMGCR, objevující se obvykle roky po zavedení léčby statiny a vyžadující imunomodulační léčbu. Je uveden přehled současných znalostí o patofyziologii statinové myopatie a současných názorech na jejich praktický management.

**Klíčová slova:** statiny, myopatie, rabdomyolýza, 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzym A reduktáza.

## Statin myopathy

Statins are competitive inhibitors of enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMGCR) lowering cholesterol and low-density lipoprotein levels. Due to their effectiveness they became the most frequently used group of drugs worldwide taken by more than 100 millions of patients. Statin myopathy is the most frequent and serious adverse event of statin use. Its clinical spectrum is very broad fluctuating from asymptomatic hyper-CK-aemia, myalgia, crampi, muscle weakness to most serious rhabdomyolysis with 10% mortality. Randomized controlled and cohort studies report statin myopathy incidence of 1–5% and the incidence of rhabdomyolysis of 1.6–4.4 cases/per 100 thousands of cases/per year. The real incidence in the clinical setting with respect to the results of observational studies is estimated to be 10–15%. Statin myopathy usually manifests within 6 months of statin use and myopathic symptoms are completely or partially reversible. Newly described statin induced necrotizing autoimmune myopathy associated with autoantibodies against HMGCR displayed different course and clinical pattern, manifesting usually after years of statin use and requiring immunomodulatory treatment. The review offers overview of current knowledge upon pathophysiology of statin myopathy and recommendations concerning its practical management.

**Key words:** statins, myopathy, rhabdomyolysis, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase.

## Úvod

Statiny jsou kompetitivní inhibitory 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzym A reduktázy (HMGCR), která katalyzuje přeměnu 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzymu A (HMG-CoA) na kyselinu mevalonovou, prekurzor cholesterolu. Vzhledem k vysoké účinnosti (snížení hladiny cholesterolu a lipoproteinů nízké hustoty – LDL) a dobré toleranci jsou v současnosti nejčastěji užívanou skupinou léků na světě. Mytoxicta statinů je jejich nejčastějším a nejvýznamnějším

nejzávažnějším nežádoucím účinkem, avšak v této oblasti existuje řada nevyřešených otázek.

## Definice, klasifikace a klinické spektrum svalového postižení

Spektrum klinických symptomů provázejících postižení kosterních svalů v důsledku medikace statiny je široké a zahrnuje myalgie, krampy, svalovou slabost a rabdomyolýzu. Symptomy se objevují několik týdnů po nasazení léčby nebo titrace na vyšší dávku (v průměru za 1–3 měsíce, obvykle do

6 měsíců) (Bruckert et al., 2005; Cham et al., 2010), zatímco po několika letech je rozvoj myopatie v důsledku myotoxicity statinů nepravděpodobný (s výjimkou nově popsané imunitně podmíněné nekrotizující myopatie asociované s protilátkami proti HMGCR – „statin induced necrotizing autoimmune myopathy“ – SINAM (Needham et al., 2007; Babu et al., 2015), nebo spuštění dosud asymptomatické autoimunitní polymyozitidy či dermatomyozitidy). Svalové symptomy s výjimkou imunologicky podmíněných myopatií jsou



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., bednarik.josef@fnbrno.cz

Neurologická klinika LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(1): 15–19

Článek přijat redakcí: 5. 11. 2016

Článek přijat k publikaci: 29. 11. 2016

**Tab. 1.** Klasifikace statinové myopatie

<b>A. Myotoxické myopatie se vznikem do tří měsíců po nasazení statinů a reverzibilní po jejich vysazení</b>	
1. Asymptomatické myopatie: hyper-CK-émie bez svalových symptomů, vzniklá v návaznosti na medikaci statiny* &	
2. Symptomatické myopatie: objevení svalových symptomů (myalgie, krampy, svalová slabost) v návaznosti na medikaci statiny# &, bez ohledu na zvýšení CK v séru*	
3. Rabdomyolýzy - akutní epizody generalizovaných myálií a svalové slabosti s myoglobinurií, vzestupem CK v séru na >10násobek normy a obvykle s poruchou či selháním renálních funkcí	
<b>B. Imunitně podmíněné myopatie (obvykle po déleodobém podávání statinů &gt;1 rok, neustupující částečně či kompletně po jejich vysazení a vyžadující imunosupresivní léčbu)</b>	
4. SINAM	
5. Polymyozitida/dermatomyozitida indukovaná medikací statiny	

*SINAM: statin-induced necrotizing autoimmune myopathy*  
 \* – zvýšení CK v séru vždy v porovnání s hodnotou před nasazením statinů; & – je nutné vyloučit jinou příčinu hyper-CK-émie či svalových symptomů než medikace statiny; # – objevení nových svalových symptomů nepřítomných před nasazením statinů

obvykle reverzibilní a ustupují po vysazení medikace statiny (do 2–3 měsíců) (Hansen et al., 2005). Nejzávažnější komplikací je rabdomyolýza vedoucí kromě myálií a svalové slabosti k myoglobinurii, alteraci funkce ledvin až jejich selhání, výraznému zvýšení sérových hladin kreatinkinázy (CK) a myoglobinu a dalším systémovým příznakům s možným letálním vyústěním až v 10 % případů.

Myalgie jsou nečastějším symptomem statinové myopatie, mohou být přítomny i bez vzestupu CK a ve více než polovině případů jsou lehké až střední intenzity a neinterferují s běžnými denními aktivitami. Přesto jsou pro pacienty nepříjemné a jsou častým důvodem k ukončení léčby statiny. V PRIMO studii (Prediction of Muscular Risk In Observational conditions) vedly nežádoucí svalové účinky k vysazení statinů ve 20 % a ke snížení dávky v 17 % (Bruckert et al., 2005).

Existující klasifikace nežádoucích svalových účinků statinů je nejednotná a používá k definici jednotlivých typů kombinaci klinických příznaků a zvýšení hladiny CK.

Food and Drug Administration (FDA) rozlišuje myopatie s elevací CK >10násobek normy a rabdomyolýzu se vzestupem >50násobek normy provázené známkami orgánového poškození, jako je renální selhání (Thompson et al., 2006). The American College of Cardiology, the American Heart Association and the National Heart, Lung and Blood Institute (ACC/AHA/NHLBI) (Pasternak et al., 2002) klasifikuje myopatie po statinech jako myalgie (svalové bolesti či svalová slabost bez vzestupu CK), myozitidy (svalové symptomy se vzestupem hladiny CK) a rabdomyolýzu – svalové symptomy se vzestupem CK (obvykle >10násobek normy), myoglobinurií a vzestupem kreatininu. Podobnou definici uvádí panel expertů National Lipid Associations (McKenney et

al., 2006), definující rabdomyolýzu vzestupem CK >10násobek normy (nebo nad 10 000 UI/l) a současně vzestupem kreatininu nebo nutností lékařské intervence se suplementací tekutin. Stejnou definici zvýšení CK u rabdomyolýzy uvádí i kanadský expertní panel (Mancini et al., 2011).

Zvýšení CK se obvykle klasifikuje na mírné (<10násobek normy), střední (10–50násobek normy) a výrazné (>50násobek normy) a v rámci mírného zvýšení se ještě rozlišují tři stupně: (1) <2násobek, (2) >2násobek až <5násobek a (3) >5násobek normy (Thompson et al., 2006).

Normální hodnota CK však nevylučuje strukturální poškození charakteru statinové myopatie: Mohaupt a spol. (2009) našli u 57 % nemocných s klinicky stanovenou diagnózou statinové myopatie strukturální svalové poškození ve svalové biopsii. Část nemocných i s pozitivními histopatologickými nálezy měla normální hladinu CK a obecně byla ve sledovaném souboru zachycena většinou pouze mírná elevace hladiny kreatinkinázy v séru (pouze 9 % z nich mělo CK >5násobek normy), což zpochybňuje použití hladiny CK jako validního parametru přítomnosti statinové myopatie. Spektrum histopatologických změn u statinové myopatie způsobené myotoxickým působením statinů je zřejmě široké a zejména v případě myálií nemusí jít o nekrozu svalových vláken provázenou vzestupem CK.

Jako logické a pragmatické se jeví označení všech nežádoucích svalových účinků jako myopatie a jejich rozdělení na symptomatické (myalgie, krampy a svalová slabost, bez ohledu na elevaci CK) a asymptomatické s elevací CK bez klinických symptomů. Samostatně je vhodné vydělit nejzávažnější komplikaci – rabdomyolýzu se známkami svalové destrukce, myoglobinurií, potenciálním renálním poškozením a možným

letálním vyústěním. Vzhledem k nově rozpoznané a velmi vzácné možnosti indukce imunitně podmíněné myopatie dlouhodobou medikací statiny není označení potenciálně reverzibilního myotoxického poškození jako myozitida vhodné, termín myopatie je vhodnější (tabulka 1). Nově byla rozpoznána možnost nekrotizující autoimunitní myopatie provázené přítomností autoprotilátek proti HMGCR – SINAM, vyvolané obvykle déleodobou medikací statiny, která má oproti myopatii vyvolané toxickým efektem statinů chronický průběh. Podobná jednotka se však vyskytuje i bez souvislosti s medikací statiny – „immune mediated necrotizing myopathy“ – (IMNM), a podle posledních údajů je pravděpodobně nejčastější formou zánětlivé myopatie (Watanabe et al., 2016). Medikace statiny byla přítomna u 18 % podskupiny IMNM s přítomností anti-HMGCR v největším dosud publikovaném souboru pacientů (Watanabe et al., 2016). Tato asociace byla statisticky významná, ale současně se objevují názory zpochybňující vzhledem k velmi častému užívání statinů jejich kauzální souvislost a otevírají možnost náhodné koincidence statinů a INMN (Dalakas, 2016).

## Mechanismy myotoxicity statinů

Mechanismus myotoxicity statinů není dosud bezpečně znám. Předpokládá se, že existují mnohočetné, vzájemně se potencující mechanismy nežádoucích svalových účinků statinů (Taylor et Thompson, 2015). Cholesterol je jedním z metabolitů mevalonátu a v důsledku aktivity statinů dramaticky klesá jeho produkce. Dalším důsledkem je zvýšená aktivita LDL receptoru v játrech, snižující hladinu LDL v séru a vedoucí ke snížení biodostupnosti intracelulárního cholesterolu. Statiny fungují primárně v játrech, ale mohou pronikat přes sarkolemu (zejména pak lipofilní statiny) a ovlivnit tvorbu mevalonátu a jeho metabolitů i ve svalových vláknech. Metabolická cesta kyseliny mevalonové je důležitá nejen pro biosyntézu cholesterolu (a jeho metabolitu vitamínu D), ale i dalších metabolitů – izoprenoidů ovlivňujících buněčnou apoptózu. Mezi izoprenoidy patří i dolicholy (zprostředkující N-glykosylaci proteinů) a ubiquinon (koenzym Q10) důležitý pro buněčný oxidativní metabolismus. Existují i údaje svědčící o možném podílu dysfunkce mitochondrií na rozvoji statinové myopatie (Paiva et al., 2005; Phillips et al., 2002). V biopsických nálezech pacientů se statinovou myopatií se nachází neobvyklá aku-

**Tab. 2.** Léky zvyšující riziko svalové toxicity při současné medikaci statiny

CYP3A4 inhibitory/substráty (simvastatin, atorvastatin, lovastatin)
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ azolová antifungika (itakonazol, ketokonazol)</li> <li>■ makrolidy (erythromycin, clarithromycin, azithromycin)</li> <li>■ cyklosporin A</li> <li>■ antagonisté kalcia (diltiazem, mibefradil, verapamil)</li> <li>■ HIV inhibitory proteáz (indinavir, atd.)</li> <li>■ tamoxifen, amiodaron, midazolam</li> </ul>
CYP2C9 inhibitory/substráty (fluvastatin, rosuvastatin, pitavastatin)
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ketokonazol</li> <li>■ flukonazol</li> <li>■ sulfafenazol</li> <li>■ blokátory kalciových kanálů</li> <li>■ diklofenak</li> </ul>
Ostatní
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ gemfibrozil</li> <li>■ kyselina nikotinová</li> <li>■ warfarin</li> <li>■ p-glykoproteiny</li> <li>■ digoxin</li> <li>■ niacin</li> </ul>

**Tab. 3** Faktory zvyšující riziko statinové myopatie (volně dle Talbert, 2006; Seawright et al., 2007)

Pacient
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Věk &gt;80 let</li> <li>■ Ženy</li> <li>■ Nefropatie či hepatopatie</li> <li>■ Hypotyreóza</li> <li>■ Nízký BMI</li> <li>■ Diabetes či jiné multisystémové onemocnění</li> <li>■ Excesivní konzumace alkoholu</li> <li>■ Polypragmazie</li> <li>■ Současná medikace rizikovými léky</li> <li>■ Nadměrná fyzická zátěž</li> <li>■ Genetická predispozice (anamnéza intolerance statinů v rodině)</li> <li>■ Preexistující metabolická či zánětlivá myopatie</li> <li>■ Chirurgický zákrok s vysokými metabolickými nároky</li> <li>■ Biliární obstrukce</li> </ul>
Statin
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vysoká dávka statinů</li> <li>■ Vysoká biodostupnost statinů</li> <li>■ Typ statinu (lipofilní statiny???)</li> </ul>

mulace lipidů, která může odpovídat poklesu oxidativního metabolismu, který probíhá v mitochondriích. Mitochondrie rovněž řídí buněčnou apoptózu, která je u statinové myopatie zvýšena, což ale může být i efektem snížení izoprenoidů. Neexistuje však průkazný efekt suplementace Q10 u statinové myopatie a jeho snížená syntéza zřejmě nehraje významnou roli, avšak může být predisponujícím faktorem rozvoje myogenního poškození, zejména při preexistující deficienci Q10 (Marcoff et Thompson, 2007). Snížená dostupnost metabolitů kyseliny mevalonové včetně cholesterolu v sarkolemě je pravděpodobnou příčinou myotoxicity statinů.

Svalová toxicita statinů je závislá na dávce, zatímco otázka významu typu preparátu není jednoznačná. Předpokládá se, že lipofilní statiny (simvastatin, lovastatin) mohou přestoupit buněčnou membránu difúzí, a proto snáze postihnou svaly než hydrofilní statiny (pravastatin). Kromě cerivastatinu, který byl pro vysoké riziko myotoxicity stažen v roce 2001 z trhu, ukázala metaanalýza 18 randomizovaných kontrolovaných studií (RCT), že nejvyšší procento nežádoucích svalových účinků má atorvastatin a nejnižší fluvastatin, zatímco riziko ostatních statinů je přibližně stejné (Silva et al., 2006). Toxicita se zvyšuje biodostupností v důsledku alterace metabolismu statinů, která vzrůstá s věkem a dysfunkcí jater či ledvin (v závislosti na tom, kde je daný statin metabolizovaný). Velkou roli hrají lékové interakce: simvastatin, atorvastatin a lovastatin jsou metabolizované cytochromem P450 – isoenzymem 3A4 (Cyp3A4) a více než 60% rabdomyolýz, které se rozvinuly při medikaci těmito statiny, se vyskytly při koincidenci s léky inhibujícími nebo soutěžícími o systém Cyp3A4 (viz tabulka 2). Další statiny (fluvastatin, rosuvastatin a částečně pitavastatin) jsou biotransformovány cestou cytochromu Cyp2E9 a pravastatin vstupuje do renálního metabolismu, což rovněž ovlivňuje riziko jejich lékových interakcí.

Fibrát gemfibrozil inhibuje glukuronidaci a eliminaci statinů tím, že soutěží o stejný degradační enzym, což vede ke zvýšené hladině atorvastatinu, lovastatinu, pravastatinu a simvastatinu, a tím ke zvýšenému riziku statiny indukované myopatie, zatímco interakce s metabolizmem fluvastatinu je minimální. Na rozdíl od gemfibrozilu využívají ostatní fibráty jako fenofibrát a bezafibrát jiné degradační systémy a nezvyšují riziko statinové myopatie.

Farmakogenetické poznatky ukazují na možnost genetického ovlivnění myotoxicity statinů. Přítomnost polymorfizmů v genech pro cytochromy (CYP3A4\*22) nebo transportéry statinů (SLCO1B1\*) (Link et al., 2008; Voora et al., 2009) vede k poruše farmakokinetiky statinů v játrech a jejich zvýšené hladině v séru. Přítomnost polymorfizmu genu pro glycinamidnotransferázu (rs9806699), enzymu podílejícího se na syntéze kreatinu ve svalu, rovněž zvyšuje myotoxicitu statinů i v případě jejich normální hladiny v séru. Dá se předpokládat odhalení dalších polymorfizmů, které budou selektivně zvyšovat riziko myotoxicity jednotlivých statinů.

## Epidemiologie statinové myopatie

V současnosti je na trhu v ČR šest statinů: lovastatin (od r. 1987), pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin a rosuvastatin (uvedený na trh r. 2004). Cerivastatin byl v r. 2001 stažen pro mnohonásobně vyšší incidenci fatálních komplikací charakteru rabdomyolýzy, což vedlo ke zvýšenému povědomí o těchto komplikacích a snížení preskripce statinů. Přesto statiny užívalo v roce 2007 na světě více než 100 milionů lidí (Sewright et al., 2007) a odhaduje se, že dle současných doporučení je kandidátem této léčby každý třetí dospělý a celkově více než miliarda lidí a v r. 2020 se prodají statiny za bilion (1 000 miliard) amerických dolarů ročně (Ioanidis, 2014).

Údaje o incidenci myopatií indukovaných statiny značně kolísají v závislosti na jejich použité definici a klasifikaci a dále v závislosti na způsobu získání dat.

Udávaná incidence rabdomyolýzy v literatuře kolísá mezi 1,6–4,4 případy na 100 tis. pacientů za rok (Graham et al., 2004; Law et Rudnicka, 2006; Jacobson, 2008; Davidson et al., 2006). Přibližně desetinásobná byla incidence u cerivastatinu (46/100 tisíc/rok) či kombinace jiných statinů s gemfibrozilem (35/100 tis./rok). Kombinace cerivastatinu a gemfibrozilu pak zvýšila incidenci rabdomyolýzy 2000krát. Mortalita u rabdomyolýz je přibližně 10% (Law et Rudnicka, 2006).

Data z randomizovaných studií poskytují rozdílné údaje o incidenci statiny indukované myopatie, kolísající od 0% až po 5%. Přesvědčivé je však zvýšení incidence při kombinované terapii oproti monoterapii (0,5–2% versus 0,1–0,5%) (Norata et al., 2014). Údaje o incidenci myopatií z kohortových a randomizovaných studií jsou však zřejmě podhodnocené (Rosenson et al., 2014; Rallidis et al., 2012). V observačních studiích, blízcích se více reálné praxi, se incidence myopatií pohybuje mezi 5–10% (Bruckert et al., 2005; Nichols et Koro, 2007) a předpokládá se, že v reálné klinické praxi dosahuje 10–15% (Norata et al., 2014; Ganga et al., 2014). Existují odhady, že pouze 30–50% případů myalgií asociovaných s medikací statiny s touto medikací kauzálně souvisí (Taylor et Thompson, 2015). Bohužel neexistuje validovaný nástroj, který by objektivně verifikoval známky intolerance statinů v oblasti kosterních svalů. Takovým nástrojem by mohl být statin myalgia index, navržený panelem pro intoleranci statinů (Guyton et al., 2014). Řada

autorů nepovažuje údaje z observačních studií za průkazné a považuje za nutné nové studie s inovovaným designem, který by přesvědčivě prokázaly zvýšené riziko zejména lehčích forem myopatie charakteru myalgií (Desai et al., 2014).

### Riziko myotoxicity statinů

Riziko postihuje celou skupinu statinů („class effect“), je závislé na dávce, zvyšuje se ve vyšším věku, u ženského pohlaví, u osob s nízkým BMI, při přítomnosti diabetes mellitus a dalších multiorgánových chorob, v případě dysfunkce jater nebo ledvin, polypragmatie či konkomitující medikace rizikovými léky (tabulka 2) a/nebo zvýšené fyzické aktivity (Sewright et al., 2007) (tabulka 3). Výskyt intolerance statinů v rodině zvyšuje riziko myopatie dvojnásobně (Bruckert et al., 2005). Mezi pacienty s hyperlipidemií a asymptomatickým zvýšením CK jsou 3 % s asymptomatickou hypotyreózou (Glueck et al., 2009), která se může podílet na poruše funkce svalů. Prevalence řady těchto rizikových faktorů se bude do budoucna zvyšovat (věk, diabetes, vícenásobná medikace), což pravděpodobně povede k ještě vyšší incidenci myopatií.

Riziko u všech statinů se zvyšuje s dávkou a biodostupností (Rallidis et al., 2012). Riziko myotoxicity u šesti používaných statinů se jeví srovnatelné, avšak přesto při porovnání srovnatelných dávek se zdá nejvyšší riziko u simvastatinu v dávce 80 mg a nejnižší u fluvastatinu XL 80 mg, zatímco riziko ostatních statinů (lovastatinu, pravastatinu, atorvastatinu, rosuvastatinu) je přibližně stejné. Zvýšené riziko u lipofilních statinů je hypotetické, ale nebylo potvrzeno.

### Praktický management

#### A. Před nasazením statinů:

- je vhodné pátrat po preexistujícím svalovém onemocnění a myalgiích, je vhodné pátrat po faktorech zvyšujících riziko myotoxicity statinů včetně konkomitující medikace,
- v případě přítomnosti více rizikových faktorů je vhodné zvážit nižší dávku statinů,
- volba statinu neovlivní přesvědčivě výskyt myopatie s výjimkou konkomitující medikace a její degradační metabolické cesty (vzhledem k rozdílné farmakoki-

netice statinů, metabolizovaných dominantně cestou CYP3A4 nebo CYP2C9, je vhodné se vyhnout současné medikaci léky sdílejícími stejnou degradační metabolickou cestu pro možné zvýšení rizika myotoxicity); vzhledem k tomu, že asi 40 % všech léků je metabolizováno cestou CYP3A4, je u pacientů s vícečetnou medikací vhodnější použít statiny degradované jinou cestou (pravastatin, fluvastatin a rosuvastatin),

- vyšetřit vstupní hodnotu CK před nasazením léčby (zvýšení CK na <5násobek normy nevylučuje nasazení statinů); současně je vhodné i vyšetření thyreoid stimulujícího hormonu (TSH) k vyloučení asymptomatické hypotyreózy,
- pacienti by měli být poučeni o možnosti myotoxicity statinů.

#### B. Během léčby statiny:

- neexistuje jednoznačný konsensus stran klinické a laboratorní (CK) monitorace pacientů po nasazení statinů – pravidelná monitorace se spíše nedoporučuje,
- pacienti by měli být na symptomy myogenního postižení včetně myalgií a krampů dotazováni při každé návštěvě; obezřetnost je vhodná zejména během prvního půl roku po nasazení a u přítomnosti faktorů zvyšujících myotoxicitu.

#### C. V případě asymptomatické elevace CK (volně podle Rallidis et al., 2012):

- je nutné vyloučit jinou příčinu než myotoxicitu statinů,
- při vzestupu CK >10násobek normy je vhodné léčbu statiny přerušit,
- při vzestupu CK >5násobek a <10násobek je možné pokračovat v medikaci, kontrolovat CK a monitorovat objevení svalových symptomů,
- při vzestupu <5násobek pokračovat v medikaci statiny, monitorovat výskyt svalových symptomů a fakultativně zkontrolovat CK za měsíc (pokud byl vzestup >2násobek normy).

#### D. Po objevení svalových symptomů je třeba:

- objektivizovat a klasifikovat symptomy: myalgie, krampe, svalová slabost (stupeň,

distribuce) a vyloučit jiné příčiny než je myotoxicita statinů (zejména v případě myalgií),

- vyšetřit hladinu CK v séru; vyloučit hypotyreózu, hepatopatii, nefropatii, zrevividovat konkomitující medikaci,
- rozhodnout se o vysazení statinu (zejména v případě podezření na rabdomyolýzu), snížení dávky nebo ponechání (myalgie neovlivňující výrazněji kvalitu života a bez vzestupu CK nebo s mírným zvýšením),
- v případě kauzální souvislosti svalových symptomů s myotoxicitou statinů lze po jejich vysazení očekávat ústup svalových symptomů do 2–3 měsíců,
- v případě objevení svalových symptomů za >6 měsíců od zavedení léčby statiny a přetrvávání či progresi svalových symptomů i po vysazení statinů je třeba myslet na SINAM nebo autoimunitní myozitidy, vyšetřit anti-HMGCR protilátky a zvážit svalovou biopsii,
- v případě ústupu symptomů je vhodné zvážit buď (1) znovuzavedení medikace statiny (obvykle po vymizení symptomů a/nebo normalizaci CK), a to buďto (a) stejného statinu v nižší dávce nebo (b) přechod na jiný statin – obecně spíše fluvastatin, rosuvastatin (případně intermitentně obden až 1x týdně) (Mampuya et al., 2013) či pravastatin (Mastaglia et Needham, 2012; Joy et Hegele, 2009; Rallidis et al., 2012), nebo (2) použití nestatinových hypolipemik (ezetimib – samostatně nebo v kombinaci s nižší dávkou statinu).

V případě objevení mírných nežádoucích účinků charakteru myalgií nebo svalové ztuhlosti je potřeba vzít v úvahu toleranci obtíží ze strany pacienta a ovlivnění kvality jeho života. Hladina CK v séru může pomoci v rozhodování v případě výrazného zvýšení, resp. její dynamiky, zatímco mírné zvýšení nemá v těchto případech žádnou vypovídací hodnotu. Doporučení o pokračování medikace i v případě objevení svalových symptomů však je bezpečné, pokud je pacient adekvátně poučen a sledován. Vysazení a znovunasazení statinů a korelace s nežádoucími účinky může pomoci v rozhodnutí o kauzální souvislosti obtíží s medikací statiny.

V současné době neexistují jednoznačná data o přínosu jak profylaktického, tak léčebného podání koenzymu Q (Norata et al., 2014; Young et al., 2007) ani jiného léčebného postupu u myopatií, indukovaných statiny.



## Perspektivy

Je nezbytný další výzkum zaměřený na mechanismy mytoxických účinků statinů včetně možnosti indukce imunitně podmíněné nekrotizující myopatie, který by mohl přinést efektivní preventivní i léčebné strategie. Chybí studie porovnávající mytoxický potenciál jednotlivých hypolipemik. Zpřesnění údajů o incidenci zejména nejméně závažných nežádou-

cích účinků charakteru myalgií a rozhodování o vysazení statinů v případě jejich objevení by usnadnila existence validovaného nástroje pro hodnocení nežádoucích účinků zejména charakteru myalgií a jejich vlivu na kvalitu života.

Dostupnost nových léků, které selektivně snižují LDL bez ovlivnění HMG-CoA reduktázy (lomitapid nebo inhibitory proprotein konver-  
tázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9)) umožní

nejenom vyjasnit některé aspekty mototoxicity statinů, ale poskytnou i léčebnou alternativu u non-respondérů či pacientů netolerujících statiny (Norata et al., 2013).

*Práce byla podpořena projektem institucionální podpory FN Brno MZ ČR – RVO (FNBr – 65269705) a projektem specifického výzkumu č. MUNI/A/1072/2015 z programu podpory studentských projektů na Masarykově univerzitě.*

## LITERATURA

- Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the primo study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 403–414.
- Babu S, Li Y. Statin induced necrotizing autoimmune myopathy. *J Neurol Sci* 2015; 35: 13–17.
- Dalakas MC. Necrotizing autoimmune myopathy (NAM): antibodies seem to be specific markers in aiding diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016 pii: jnnp-2016–313418.
- Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol* 2006; 97: 32C–43C.
- Desai ChS, Martin SS, Blumenthal RS. Non-cardiovascular effects associated with statins. *BMJ* 2014; 349: g3743.
- Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J* 2014; 168(1): 6–15.
- Glueck CJ, Rawal B, Khan NA, Yermaneni S, Goldenberg N, Wang P. Should high creatine kinase discourage the initiation or continuance of statins for the treatment of hypercholesterolemia? *Metabolism* 2009; 58: 233–238.
- Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, Gurwitz JH, Chan KA, Goodman MJ, Platt R. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *J Am Med Assoc* 2004; 292: 2585–2590.
- Guyton JR, Bays HE, Grundy SM, Jacobson TA, The National Lipid Association Statin Intolerance Panel. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8(Suppl. 3): S72–81.
- Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med* 2005; 165(22): 2671–2676.
- Cham S, Evans MA, Denenberg JO, Golomb BA. Statin-associated muscle-related adverse effects: a case series of 354 patients. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 541–553.
- Ioannidis JP. More than a billion people taking statins? Potential implications of the new cardiovascular guidelines. *JAMA* 2014; 311: 463–464.
- Jacobson TA. Toward "pain-free" statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 687–700.
- Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009; 150(12): 858–868.
- Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97: 52C–60C.
- Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R. SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin induced myopathy – a genome-wide study. *N Engl J Med* 2008; 359: 789–799.
- Mampuya WM1, Frid D, Rocco M, Huang J, Brennan DM, Hazen SL, Cho L. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J* 2013; 166: 597–603.
- Mancini GB1, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, Gupta M, Hegele RA, Ng D, Pope J. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol* 2011; 27(5): 635–662.
- Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(23): 2231–2237.
- Mastaglia FL, Needham M. Update on Toxic Myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12(1): 54–61.
- McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR, National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the national lipid association statin safety assessment task force. *Am J Cardiol* 2006; 97: 89C–94C.
- Mohaupt MG, Karas RH, Babychuk EB, Sanchez-Freire V, Monastyrskaya K, Iyer L, Hoppeler H, Breil F, Draeger A. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. *CMAJ* 2009; 181(1–2): E11–8.
- Needham M, Fabian V, Knezevic W, Panegyres P, Zilko P, Mastaglia FL. Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromusc Disord* 2007; 17: 194–200.
- Nichols GA, Koro CE. Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? An observational study of 32,225 diabetic and nondiabetic patients. *Clin Ther* 2007; 29: 1761–70.
- Norata GD, Ballantyne CM, Catapano AL. New therapeutic principles in dyslipidaemia: focus on LDL and LP(A) lowering drugs. *Eur Heart J* 2013; 34: 1783–1789.
- Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Statins and skeletal muscles toxicity: from clinical trials to everyday practice. *Pharmacol Res* 2014; 88: 107–113.
- Paiva H, Thelen KM, Van Coster R, Smet J, De Paepe B, Mattila KM, Laakso J, Lehtimäki T, von Bergmann K, Lütjohann D, Laaksonen R. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 60–68.
- Pasternak RC, Smith Jr SC, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman Jr, Lenfant C, American College of Cardiology, American Heart Association, National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002; 106: 1024–1028.
- Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ, Vladutiu GD, England JD. Scripps Mercy Clinical Research Center. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 581–585.
- Rallidis LS, Fountoulaki K, Anastasiou-Nana M. Managing the underestimated risk of statin-associated myopathy. *Int J Cardiol* 2012; 159: 169–176.
- 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: S58–S71.
- Sewright KA, Clarkson PM, Thompson PD. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9: 389–96.
- Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther* 2006; 28(1): 26–35.
- Talbert RL. Safety issues with statin therapy. *J Am Pharm Assoc* 2006; 46: 479–488.
- Taylor BA, Thompson PD. Muscle-related side-effects of statins: from mechanisms to evidence-based solutions. *Curr Opin Lipidol* 2015; 26: 221–227.
- Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. National Lipid Association Statin Safety, Task Force Muscle Safety Expert Panel. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol* 2006; 97: 69C–76C.
- Voorla D, Shah SH, Spasojecic I, Ali S, Reed CR, Salisbury BA, Ginsburg GS. The SLCO1B1\*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1609–1616.
- Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, Nakahara J, Hamanaka K, Takayama K, Suzuki N, Nishino I. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotizing myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; pii: jnnp-2016–313166.
- Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL, McEwan RG, Frampton CM, George PM, Scott RS. Effect of coenzyme Q10 supplementation on simvastatin-induced myalgia. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1400–1403.