

Myopatie asociovaná se statiny: klinické doporučení Slovenskej asociácie aterosklerózy a České společnosti pro aterosklerózu

Daniel Pella, Anna Gvozdjaková, Ján Lietava, Jana Tisoňová, Katarína Rašlová, Branislav Vohnout
(za Slovenskou asociáci aterosklerózy)

Michal Vrablík, Vladimír Bláha, Renata Cífková, Richard Češka, Tomáš Freiburger, Pavel Kraml, Jan Piťha,
Hana Rosolová, Vladimír Soška, Tomáš Štulc, Hana Vaverková, Zuzana Urbanová (za Českou společnost
pro aterosklerózu)

Abstrakt

Nežádoucí účinky hypolipidemik a především statinů se dostaly v poslední době do popředí pozornosti. Obecně definujeme statinovou intoleranci jako přítomnost svalových obtíží nebo dalších nežádoucích příznaků (nebo laboratorních abnormalit) spojených s terapií statiny, které vede k jejímu vysazení, nebo znemožňují titraci léčby k dávce dostatečné k dosažení cílové hodnoty LDL-cholesterolu. Frekvence statinové intolerance se pohybuje v rozpětí od 1 % do 20 % v různých popsanych souborech. Nejdůležitější jsou se statiny spojené svalové obtíže, tzv. se statiny asociovaná myopatie (SAM). Protože neexistuje dostatečně specifický a senzitivní laboratorní marker SAM, je vhodné používání skórovacích systémů určujících pravděpodobnost SAM na základě charakteru symptomů. Existuje řada rizikových faktorů rozvoje SAM (včetně lékových interakcí), které musíme zhodnotit, a pokud možno, eliminovat, již před zahájením léčby. Z hlediska terapie je vhodné připomenout, že většina pacientů se SAM je schopna tolerovat jiný statin a/nebo jiné dávkování statinu. V případě úplné intolerance (po vyzkoušení nejméně 2 až 3 různých typů statinu) volíme terapii založenou na jiných hypolipidemicích. V tomto směru jsou jistě nadějí nové léčebné možnosti (především inhibitory PCSK9).

Klíčová slova: alternativní léčba – hypolipidemika – myopatie asociovaná se statiny – nežádoucí účinky – skórovací systém – statiny – statinová intolerance

Statin-associated myopathy: clinical guideline of Slovak Atherosclerosis Association and Czech Society for Atherosclerosis

Abstract

Side effects of lipid lowering drugs have gained much attention. In general, statin intolerance is defined as muscle or other adverse effects (or laboratory abnormalities) associated with statin treatment, which lead to its discontinuation or make the dose titration (and, thus, attaining LDL-cholesterol goals) impossible. The frequency of statin intolerance varies between 1% and 20% in different groups reported. The most important category is statin associated myopathy (SAM). As there is no laboratory marker of SAM with sufficient sensitivity and specificity, it is recommended to use a score system to assess the probability of SAM based on symptoms' characteristics. There are many risk factors of the development of SAM (including drug interactions) that should be evaluated (and eliminated, if possible) before the initiation of statin treatment. From the treatment point of view, it is necessary to mention most patients with SAM are able to tolerate another statin/alternative dosing of a statin. In case of absolute intolerance (e.g. intolerance of at least 2 or 3 different statins) non-statin lipid lowering drugs should be considered. Novel therapeutic options (PCSK9 inhibitors) seem to be very promising in this respect.

Key words: alternative therapy – lipid lowering drugs – score system – side effects – statins – statin associated myopathy – statin intolerance

Úvod

Intoleranci hypolipidemik a zejména pak problémům se snášenlivostí statinů se v poslední době věnuje více pozornosti než dříve. Důvodů je několik. Narůstající absolutní počet uživatelů statinů provází pochopitelně narůstající počet těch z nich, kteří pociťují relativně vzácné nežádoucí účinky. V každodenní klinické praxi léčíme statiny i osoby s vyšším rizikem vzniku nežádoucích účinků, protože rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění a statinové intolerance se často překrývají. Navíc vývoj farmakologických možností hypolipidemické léčby umožní v dohledné době použití alternativ statinů s dostatečnou hypolipidemickou účinností při lepší toleranci ze strany nemocných.

Při terapii statiny přichází v úvahu více možných nežádoucích účinků – svalové, diabetogenní, elevace transamináz a ostatní (např. nauzea, kognitivní nežádoucí účinky, proteinurie aj). Intoleranci statinů můžeme definovat jako **přítomnost svalových obtíží nebo dalších nežádoucích příznaků (nebo laboratorních abnormalit) spojených s terapií**

statiny, které vedou k jejich vysazení nebo znemožňují titraci léčby k dávce dostatečné k dosažení cílové hodnoty LDL-cholesterolu. Česká společnost pro aterosklerózu a Slovenská asociace aterosklerózy se rozhodly vytvořit stručné konsenzuální stanovisko, které by mělo být vodítkem použitelným při diagnostice i řešení svalových nežádoucích účinků statinů v každodenní praxi.

Epidemiologie

Obtíže spojené s léčbou statiny se vyskytují u 1 až 29 % pacientů uživatelů podle toho, zdali se jedná o údaje z randomizovaných klinických studií anebo ze studií observačních. Nejčastějšími subjektivními steskami při terapii statiny jsou svalové obtíže.

V randomizovaných klinických studiích se myalgie vyskytovala s frekvencí 1 % až 5 %, v observačních pracích pak výrazně více – 11 % až 29 %. V hlavních studiích se statiny nebyl zaznamenán nárůst výskytu svalových komplikací v porovnání s placebem. Jediná klinická studie

Tab. 1. Rizikové faktory rozvoje myopatie asociované se statiny

| | |
|---|--|
| 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 | hypotyreóza |
| | hyperkortizolismus |
| | diabetes mellitus |
| | deficience vitamínu D |
| neurologická | myastenia gravis |
| | primární myopatie |
| renální | zvýšené riziko s klesající GFR |
| revmatologická | systémový lupus erythematoses |
| | polymyalgia rheumatica |
| | revmatoidní artritida |
| tyto symptomy v anamnéze | zvýšení hladiny kreatininy v krvi (> 10krát nad horní limit normy) |
| | nejasné svalové nebo kloubní obtíže |
| | statiny asociovaná myopatie |
| genetické faktory | některé polymorfismy 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 příjem alkoholu |
| | drogová závislost |
| faktory ovlivňující farmakokinetiku statinů | vysoce dávkovaná terapie statiny |
| | polyfarmakoterapie |
| | lékové interakce |

sledující výskyt svalových komplikací při terapii statinem v randomizovaném uspořádání (studie STOMP) dokumentovala vyšší výskyt myalgie se zvýšením průměrné hladiny kreatinkinázy (CK) (výskyt myalgie 9,4 % ve skupině léčené 80 mg atorvastatinu vs 4,6 % v placebové větvi, $p = 0,05$). Mezi limitace randomizovaných studií patří metodologická různorodost, různé definice svalových obtíží, vyloučení pacientů se svalovými komplikacemi nebo s rizikovými faktory jejich rozvoje. Oproti tomu observačním studiím často chybí kontrolní skupiny (např. studie PRIMO uvádějící výskyt svalových symptomů u 10,5 % pacientů během podávání statinů) a v případě, že je mají, obvykle se svalové obtíže vyskytují relativně často i u těch, kteří statiny neužívají (např. údaje ze studie NHANES 1999–2004 – 23% výskyt u osob léčených statiny vs 18% u osob, kterým se statiny nepodávaly, $P = 0,02$). Randomizované i observační studie ukázaly relativně časný nástup myalgií většinou během 1. měsíce po zahájení léčby. Nejobávanejší komplikace hypolipidemické farmakoterapie rabdomyolýza se vyskytuje s frekvencí 0,3–0,44/na 10 000 osobo-roků.

Patofyziologie

Myopatie asociovaná se statiny (SAM – statin-associated myopathy) vzniká nejčastěji při zvýšení jejich koncentrace v buňkách příčně pruhovaných svalů z různých důvodů. Je zajímavé, že na myokard mají statiny neutrální, či spíše příznivé účinky. Důvod této skutečnosti není zcela jasný, jedná se zřejmě o rozdílné transportní mechanismy v buňkách myokardu a v příčně pruhovaných svalech kosterní svaloviny.

Spíše schematicky se účinky rozdělují na přímo toxické a imunologické. Mezi přímo toxické patří postižení mitochondrií, buněčných membrán, transportních mechanismů včetně vápníkových a celkově k posunu osudu buněk k apoptóze/autofagii. Přitom zřejmě hraje významnou úlohu interakce statinů s metabolismem farnezylo pyrofosfátu a geranylgeranyl pyrofosfátu. Druhou skupinou jsou účinky převážně imunologické, které se dále dělí na zánětlivé a nezánětlivé.

Agravující faktory jsou ty, které výrazně zvyšují dostupnost statinů v příčně pruhovaných svalech, případně činí svalové buňky citlivější k jejich nežádoucím účinkům, tedy především lékové interakce, které koncentrace a dostupnost statinů zvyšují, a větší svalová zátěž.

Rizikové faktory

Myopatie asociovaná se statiny je pravděpodobnější u nositelů rizikových faktorů jejího rozvoje. U takových pacientů musíme vedení terapie uzpůsobit a snažit se o optimalizaci podmínek podávání statinů včetně intenzivnějšího sledování snahy o eliminaci/zmírnění všech ovlivnitelných rizikových faktorů rozvoje SAM. Nejdůležitější rizikové faktory a podmínky shrnuje [tab. 1](#).

Lékové interakce právem představují jeden z nejdůležitějších rizikových faktorů rozvoje SAM i možnost jí přede-

jít volbou farmakoterapie, která má na zřeteli problematiku lékových interakcí se statiny.

Lékové interakce statinů

Interakce statinů s jinými léky může být relativně častou příčinou intolerance a/nebo nežádoucích účinků statinů. Lékové interakce statinů mohou být několikeroého typu:

1. Vlivem jiného léku dochází ke zpomalené degradaci/eliminaci statinu, čímž narůstá riziko nežádoucích účinků statinů (myopatie, myalgie ap)
2. Vlivem jiného léku dochází ke zrychlené degradaci/eliminaci statinu, a tím k jeho nedostatečnému účinku na snížení LDL-cholesterolu
3. Vlivem statinu je ovlivněn metabolismus/degradace jiného léku, který tak může sám způsobit některé nežádoucí účinky

Z hlediska myopatie asociované se statiny jsou **významné pouze interakce uvedené pod bodem 1.** – ty které vedou ke zpomalené degradaci/eliminaci statinů:

- **Lovastatin a simvastatin (přibližně ve 20 % i atorvastatin)** jsou metabolizovány systémem cytochromu P450 3A4. Tento systém významně inhibují následující léky, které by neměly být podávány současně s uvedenými statiny:
 - makrolidová antibiotika, především klaritromycin, telitromycin a erytromycin, méně roxitromycin.
 - antimykotika ze skupiny „azolů“, především ketokonazol, itraconazol, posakonazol a vorikonazol.
 - některá antihypertenziva ze skupiny blokátorů kalciových kanálů, především diltiazem a verapamil, částečně i amlodipin (zejména v kombinaci se simvastatinem, jehož denní dávka by při této kombinaci dle doporučení FDA neměla překročit 20 mg) a také antiarytmikum amiodaron
 - většina inhibitorů proteáz (antivirotika), např. ritonavir, lopinavir, atazanavir, sachinavir, indinavir, darunavir, nelfinavir, fosamprenavir a další
 - další léky: cyklosporin A a kyselina fusidová, slabým inhibitorem cytochromu P450 3A4 je i cimetidin
- **Fluvastatin** je metabolizován cytochromem P450 izoenzymem 2C9, který je významně inhibován flukonazolem a částečně i amiodaronem; slabým inhibitorem 2C9 je omeprazol.
- **Pravastatin, rosuvastatin** jsou vylučovány převážně v nezměněné podobě mimo systém cytochromu P450, ale pro jejich eliminaci jsou klíčové membránové transportní proteiny, především skupina transportérů OATP1B1, MRP a P-glykoprotein. Silným inhibitorem těchto transportních proteinů jsou především:
 - Cyklosporin A, který je kontraindikován i s pravastatiem a rosuvastatinem a prakticky jediným bezpečným statinem do kombinace je fluvastatin
 - Inhibitory proteáz (prakticky všechny výše uvedené) – i v tomto případě je zřejmě jediným relativně bezpečným statinem do kombinace fluvastatin.

Tab. 2. Interakce statinů s léčivými zvyšujícími jejich plazmatické koncentrace

| | statin | | | | | |
|-------------------------|-------------------|------|-------|------------------|-------|--------------------------|
| | Fluva | Lova | Simva | Atorva | Prava | Rosuva |
| izoenzym CYP450 | 2C9 | 3A4 | 3A4 | 3A4 (cca 20%) | | (2C6, 2C19 – menšina) |
| Léková skupina | | | | | | |
| azolová antimykotika | ✗ (flukonazol) | ✗ | ✗ | ✗ | ✓ | ✓ |
| makrolidová antibiotika | ✓ | ✗ | ✗ | ✗ | ✓ | ✓ |
| verapamil, diltiazem | ✓ | ✗ | ✗ | ✗ | ✓ | ✓ |
| amiodaron | ✗ (slabě) | ✗ | ✗ | ✗ | ✓ | ✓ |
| inhibitory proteáz | ✓ | ✗ | ✗ | ✗ | ✗ | ✗ |
| omeprazol | ✗ (slabě) | ✗ | ✗ | ✗ | ✓ | ✓ |
| cyklosporin A | ✓ | ✗ | ✗ | ✗ | ✗ | ✗ |

✗ – nevhodná kombinace – interakce pravděpodobná ✓ – kombinace možná – interakce nepravděpodobná

Tab. 2 shrnuje podstatné interakce statinů s léčivými zpomalujícími jejich metabolizaci a zvyšujícími jejich sérové hladiny.

Při předpisu statinů je nutné vždy odebrat farmakologickou anamnézu a stejně tak u nemocných užívajících dlouhodobě statin je třeba při předpisu dalších léků vždy zvážit, zda nebude hrozit riziko interakcí. U nemocných užívajících větší množství léků je vhodné preferovat statiny s menším rizikem interakcí, jako je fluvastatin, eventuálně rosuvastatin a pravastatin.

Myopatie asociovaná se statiny: diagnostika a současné definice

Diagnóza myopatie asociované se statiny (SAM) je obtížná, protože je založena na subjektivním nálezu a protože dosud nemáme k dispozici spolehlivý a objektivní diagnostický test.

Diagnostická kritéria dle konsenzu amerických odborných společností (American Heart Association/American College of Cardiology a National Lipid Association) jsou založena na výskytu symptomů a výši elevace kreatinínázy (CK). K objektivnímu zhodnocení svalových symptomů navrhla americká Národní lipidová asociace skórovací systém (tab.3), který vychází ze studií STOMP a PRIMO.

Podle konsenzu European Atherosclerosis Society (EAS) je diagnóza SAM klinická a je postavena na základě charakteru svalových symptomů, elevace CK > 4krát nad stanovený horní limit ve 2 vyšetřeních v průběhu 2 týdnů a časového vztahu k léčbě statinem (zahájení, přerušování, opětovné podání). Dalšími testy, které mohou přispět k diagnóze myopatie asociované se statiny je objektivní vyšetření svalové síly, farmakogenetické vyšetření a svalová biopsie.

Experti EAS doporučují zahrnout do diagnózy myopatie asociované se statiny všechny typy svalových obtíží

Tab. 3. Hodnocení bolesti svalů při myopatii asociované se statiny

| klinické symptomy (nové nebo zhoršené bez zjevného vysvětlení) | skóre |
|---|---------------|
| regionální distribuce/charakter | |
| symetrická bolest flexorů kyčlí/steh | 3 |
| symetrická bolest lýtek | 2 |
| symetrická bolest proximálních svalů | 2 |
| nespecifická asymetrická intermitentní bolest | 1 |
| časový faktor: | |
| začátek výskytu symptomů < 4 týdny | 3 |
| začátek výskytu symptomů 4–12 týdnů | 2 |
| začátek výskytu symptomů > 12 týdnů | 1 |
| změna po přerušení podávání statinu: | |
| zlepšení po přerušení (< 2 týdny) | 2 |
| zlepšení po přerušení (2–4 týdny) | 1 |
| nedošlo ke zlepšení po přerušení (> 4 týdny) | 0 |
| změna po opětovném podávání statinu: | |
| stejně symptomy se objevily po < 4 týdnech | 3 |
| stejně 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 |

(bolesti, slabost, křeče), a ty dále rozdělit podle toho, zda je hodnota CK normální nebo zvýšená (tab. 4). Bolest a slabost je při SAM typicky symetrická a proximální, a obvykle postihuje velké svalové skupiny včetně svalů

Tab. 4. Diagnóza myopatie asociované se statiny dle konsensu European Atherosclerosis Society

| symptomy | biomarker | komentář |
|----------|--|--|
| svalové | normální CK | Často hodnoceno jako „myalgie“. Může mít vztah k léčbě statinem. Kauzalita je nejistá, v zaslepených randomizovaných studiích nebyl prokázán vyšší výskyt při porovnání statinu s placebem. |
| svalové | CK > ULN < 4krát ULN CK > 4krát ULN < 10 krát ULN | Malá elevace CK a současný výskyt svalových symptomů jsou často vyvolány zvýšenou fyzickou aktivitou a cvičením, ale mohou být také vyvolány statinem; mohou předznamenávat zvýšené riziko závažnějšího poškození svalů. |
| svalové | CK > 10krát ULN | Často hodnoceno jako „myozitida“ nebo „myopatie“ (i při absenci svalové biopsie nebo klinicky prokázané svalové slabosti). V zaslepených studiích při porovnání běžné dávky statinu oproti placebo prokazují výskyt 1 na 10 000 ročně. Bolest je typicky generalizovaná, proximální, může být spojena s napětím a bolestivostí svalů na dotyk a slabostí svalů. Může být spojena s preexistující nemocí svalů. |
| svalové | CK > 40krát ULN | Také hodnoceno jako „rhabdomyolýza“, pokud je současně přítomno postižení ledvin/nebo myoglobinurie. |
| žádné | CK > ULN < 4krát ULN | Náhodně zjištěné zvýšení CK, může být vyvoláno léčbou statinem. Ke zvážení je vyloučení jiných vyvolávajících faktorů (tyreopatie, fyzická aktivita, alkohol atd). |
| žádné | CK > 4krát ULN | Asymptomatické zvýšení CK bylo popsáno při pravidelném měření v randomizovaných zaslepených studiích. Vyšetření je třeba opakovat. Pokud přetrvává, je jeho klinický význam nejasný. |

CK – kreatinínáz ULN – upper limits of normal/nad stanovenou horní hranicí normálních hodnot

stehen, hýždí, lýtek a zad. Diskomfort a slabost se typicky objevují časně (4–6 týdnů po zahájení léčby statinem), ale mohou se vyskytnout i po mnohaleté léčbě. Nástup nových symptomů se může objevit po zvýšení dávky statinu nebo při interakci s jiným lékem. Symptomy se objevují častěji u fyzicky aktivních jedinců.

Terapeutický přístup k pacientům s intolerancí statinů

Nízké dávky statinů/alternativní dávky statinů

Celá řada nemocných, kteří mají nežádoucí účinky po určitém statinu (některém, po určité dávce) mohou tolerovat statin jiný, třeba v nízké dávce a v alternativním dávkování.

V každém případě je třeba zdůraznit, že robustní data, která potvrzují pozitivní a protektivní kardiovaskulární účinky statinů jsou jednoznačným zdůvodněním toho, abychom se snažili pacienty, nebo alespoň valnou většinu z nich, léčit statiny, třeba v netypickém režimu. Rozhodně bychom neměli vyřazovat statiny z našeho armamentária hypolipidemik jako lékovou skupinu při prvním potenciálním nežádoucím účinku.

I když se na tomto místě překrýváme s částí předešlého textu, je třeba i v odstavci o léčbě statiny zmínit fakt, že vždy musíme vyloučit eventuální jiné příčiny myalgie (elevace CK), jako jsou revmatologická a neurologická onemocnění, nadměrná fyzická zátěž u netrénovaných nebo alkohol. Stejně tak je třeba zmínit predisponující faktory, které mohou vyvolat nebo agravovat příznaky statinové intolerance. Jedná se tu především o faktory ovlivnitelné, jako jsou hypotyreóza, deficece vitamínu D nebo léková interakce.

Pokud má pacient myalgii a vyloučili jsme alespoň orientačně jinou příčinu jejího vzniku, eventuálně predisponující faktory, nabízí se několik možností řešení. To jaké řešení zvolíme, závisí na stupni rizika nemocného, zda je

v primární prevenci či po akutní revaskularizaci a podobně. Nejjednodušším řešením je přerušování podávání statinu na období několika týdnů (2–6 týdnů) a posléze jeho opětovné podávání ve stejné dávce (pokud šlo o dávku základní nebo střední) nebo nižší (pokud byla původní dávka maximální). Druhou možností může být pouze snížení dávky a pokračování v léčbě za pečlivé laboratorní i klinické kontroly. Posléze existuje třetí možnost nahrazení některého z „nejúčinnějších“ statinů (atorvastatin, rosuvastatin), statinem „ze skupiny bezpečnějších“ (fluvastatin, pravastatin a u nás zatím nedostupný pitavastatin). Simvastatin stojí trochu mimo tuto klasifikaci a v současné době ho nepovažujeme za statin volby pro nemocné, u nichž se s léčbou statinem začíná (ačkoli nezpochybnujeme pozitivní data z intervenčních studií, nežádoucích účinků má přece jen více než ostatní, zejména při vyšším dávkování).

V každém případě je třeba uvažovat o obnovení statinové terapie. Někteří považují za průkaz absolutní neškodnosti statinu opětovné objevení se symptomů po druhém, maximálně třetím opakovaném zahájení léčby nižší dávkou a/nebo zahájení podávání jiného statinu. Možná tato definice postačuje v běžné klinické praxi, specializovaná pracoviště by však měla pracovat i s jiným (alternativním) režimem podávání statinu. Lze používat minimální dávky statinu (např. 2,5 mg rosuvastatinu), nebo podávat statin v nízké dávce obden, popřípadě 2–3krát týdně. Samozřejmě, že k takovému režimu se budeme uchýlovat především u nemocných s intolerancí běžných režimů podávání statinů v kontextu jejich naléhavé indikace. Je samozřejmě faktem, že dosažení cílových hodnot při alternativním dávkování každý druhý den s nízkou dávkou „bezpečného“ a méně účinného statinu je obtížné. Z jiného hlediska nazíráno je ale pravda, že výsledky jsou někdy až překvapivě výraznější, než bychom

očekávali. A samozřejmě u převážné většiny nemocných léčených „minidávkou“ statinu využíváme, často s velmi dobrým efektem, kombinací léčby.

Ostatní hypolipidemika

U většiny pacientů netolerujících statiny je vhodné použití dalších hypolipidemik v kombinaci s malou dávkou statinu nebo v monoterapii (při intoleranci jakékoliv léčby statinem). V kombinaci s nízkou dávkou statinu vedou k obdobnému snížení LDL-cholesterolu jako vyšší dávky statinů.

Ezetimib snižuje hladinu LDL-cholesterolu o 15–20 % a je velmi dobře snášen. U pacientů netolerujících statiny je proto používán velmi často.

Fibráty u pacientů se smíšenou hyperlipidemií vedou obvykle k výraznému snížení hladiny LDL-cholesterolu. Při nemožnosti podávat statiny jsou proto u těchto pacientů vhodnou volbou. Při kombinaci se statiny (u pacientů s jejich částečnou intolerancí) je však třeba opatrnosti, neboť fibráty mohou zhoršovat projevy myopatie.

Pryskyřice (sekvestranty žlučových kyselin) mají podobný vliv na LDL-cholesterol jako ezetimib, v současné době jsou v ČR obtížně dostupné.

Inhibitory proprotein konvertázy subtilizin/kexin 9 (PCSK9) jsou novou skupinou hypolipidemik, která bude

vedena na trh v nejbližších letech. Snižují hladinu LDL-cholesterolu přibližně o 50 %. Intolerance statinů bude zřejmě jednou z významných indikací těchto léků.

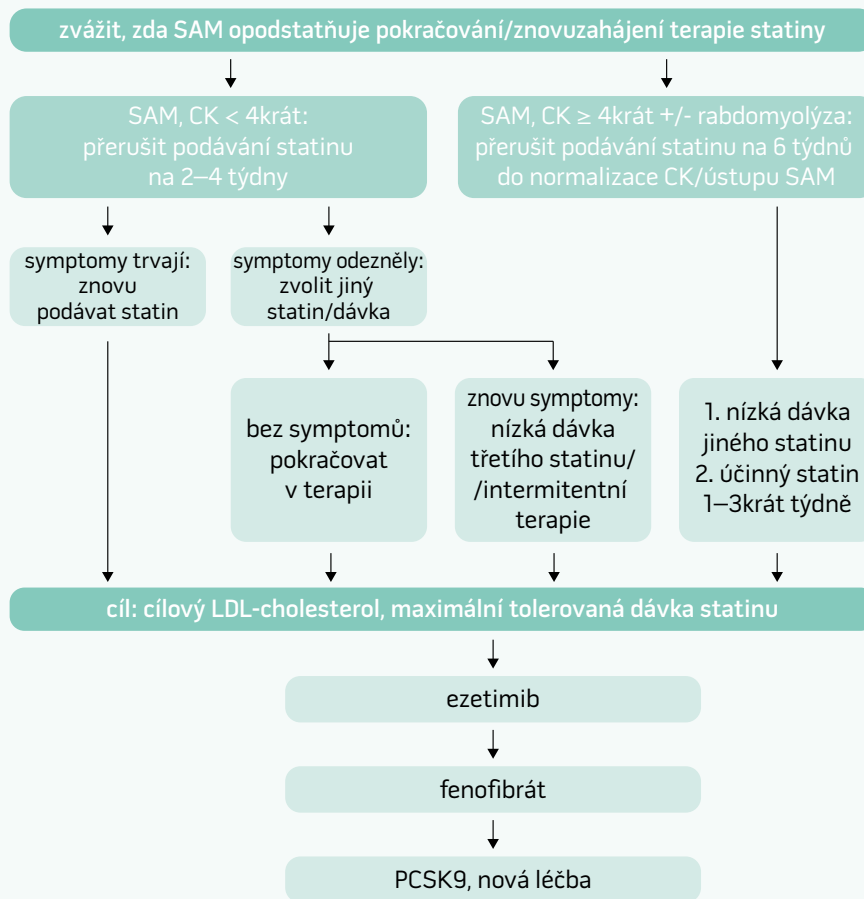
Dietní a režimová opatření

Nefarmakologická léčba příznivě ovlivňuje lipidogram i další rizikové faktory aterosklerózy. U většiny pacientů je obtížné dosáhnout, aby dietní a režimová opatření dodržovali. U pacientů, kteří špatně tolerují hypolipidemickou léčbu, je však motivace k jejich dodržování často vyšší. Důraz na důsledné dodržování dietních a režimových opatření tak může u pacientů s intolerancí statinů pomoci k dosažení cílových hodnot léčby v těchto případech. Připomeňme, že důsledné dodržování všech dietních opatření (snížení příjmu satureovaných tuků, zvýšení nenasatureovaných tuků, eliminace konzumace trans-tuků, rostlinné steroly, zvýšení spotřeby vlákniny a konzumace ořechů atd) **umožní snížit koncentraci LDL-cholesterolu o 20–25 %**.

Ovlivnění dalších rizikových faktorů

Hlavním cílem léčby dyslipidemií je snížení kardiovaskulárního rizika. Pokud jsou možnosti hypolipidemické léčby omezené částečnou nebo úplnou intolerancí, je proto nezbytná snaha snížit toto riziko důslednou léčbou ostatních rizikových faktorů aterosklerózy, především arte-

Schéma. Management pacientů se SAM včetně hodnocení hladin CK. Upraveno podle [3]



riální hypertenze a nikotinizmu. Tato léčba také může pacienta přesunout do nižší kategorie rizika, s mírnějšími a snáze dosažitelnými cílovými hodnotami cholesterolu.

Koenzym Q 10

Suplementace koenzymem Q10 (CoQ10) se u pacientů se statiny asociovanou myopatií (SAM) užívá relativně často. Nedávno publikované studie ani metaanalýza však neprokázaly snížení výskytu myalgií při podávání CoQ10. Podávání CoQ10 v prevenci či léčbě SAM proto nelze doporučit.

Vitamin D

I když literární údaje jsou různorodé, významná deficevence vitamínu D vede ke svalovým bolestem a snížení svalové síly a vitamin D deficientní pacienti mají větší svalové obtíže. Nedávná studie Khayznikova a spolupracovníků ukázala, že u vitamin D deficientních pacientů korekce deficevence umožnila 80% dříve intolerantních pacientů užívat statin.

Management pacientů se SAM

Management pacientů se SAM včetně hodnocení hladin CK shrnuje [schéma](#) zpracované na podkladě dat uveřejněných Evropskou společností pro aterosklerózu (European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment).

Závěr

Nežádoucí účinky statinů limitují jejich použití a často znemožňují jejich podávání anebo dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu. Jejich přítomnost významně negativně ovlivňuje dlouhodobou adherenci k léčbě a je důležitou příčinou tzv. reziduálního vaskulárního rizika léčených. Nejvýznamnějším projevem statinové intolerance s největším dopadem na prognózu nemocného je vysazení terapie statinem. Identifikace (a odstranění) rizikových faktorů rozvoje nežádoucích účinků, přizpůsobení terapie individuálním potřebám pacienta, komunikace s nemocným včetně upozornění na možné (a opravdu relevantní) nežádoucí účinky spolu s jejich řešením zvyšuje pravděpodobnost dosažení dlouhodobé spolupráce a úspěchu v prevenci aterotrombotických cévních příhod. Více než polovina pacientů označených jako statin intolerantní je schopna tolerovat hypolipidemickou farmakoterapii po její úpravě. Příchod nových léčebných možností

umožní dosažení cílových hodnot sérových lipidů i u nemocných s úplnou intolerancí statinů.

Literatura

1. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN et al. 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(8):1024–1028.
2. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA et al. An assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8(3 Suppl): S58–S71.
3. Stoes ES, Thompson PD, Corsini A et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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.
4. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B et al. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21(4):464–474.
5. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation* 2013; 127(1):96–103.
6. Bruckert E, Hayem G, Dejager S et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19(6):403–414.
7. Buettner C, Rippberger MJ, Smith JK et al. Statin use and musculoskeletal pain among adults with and without arthritis. *Am J Med* 2012; 125(2):176–182.
8. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292(21):2585–2590.
9. Guyton JR. Benefit versus Risk in Statin Treatment. *Am J Cardiol* 2006; 97(8A): 95C–97C.
10. Banach M, Rizzo M, Toth PP et al. Statin intolerance- an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14(6): 935–955.
11. Khayznikov M, Hemachandra K, Pandit R et al. Statin Intolerance Because of Myalgia, Myositis, Myopathy, or Myonecrosis Can in Most Cases be Safely Resolved by Vitamin D Supplementation. *N Am J Med Sci* 2015; 7(3):86–93.

prof. MUDr. Daniel Pella, PhD.

✉ pellad@stonline.sk

Slovenská asociácia aterosklerózy

<http://saa.sk>

doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

✉ michal.vrablik@lf1.cuni.cz

Česká společnost pro aterosklerózu

www.athero.cz

Doručeno do redakce 18. 1. 2016