

# Statinová intolerance je přeceňovaná

Hana Rosolová

Centrum preventivní kardiologie, UK Praha, LF v Plzni  
2. interní klinika FN Plzeň

ČKS Brno 2018

# Kontroverze v léčbě statinů

Statiny mají nejvyšší úroveň důkazů: I/A

Léky 1. volby u všech dyslipidemií

Farmakologický průmysl

Business – úspěch

→ podezírání z toxicity

30 let užívání → vedlejší účinky  
jsou častější než ve studiích

Média – kritika statinů  
Sociální sítě – statiny jsou toxiny

Alternativní přístupy v léčbě  
konkurenční boj

# Prevalence vedlejších účinků statinů

- **Hlášená incidence v klinických studiích 1–5%**  
pod-dg, výběr pacientů, doba studií, různé definice sval. potíží
- **Vedl. účinky v reálné klinické praxi 5 – 20 %**
- **Svalové potíže u 10 % léčených**

# Přehled vedlejších účinků statinů

## Svalové

- Myalgie, myositis, rabdomyolýza
- NOCEBO efekt

## Nově vzniklý diabetes

- Riziko vzniku DM,<sup>2,3</sup> zvláště u nemocných v prediabetu<sup>3</sup>
- 1 nový DM/1000/rok  
ale prevence 5 KV příhod
- Riziko je menší než benefit v prevenci KVO<sup>4</sup>

## Jaterní dysfunkce

- Transaminázy >3x ULN<sup>5,6</sup>  
1/100 000 v závislosti na dávce statinu  
Těžké klinické následky jsou vzácné<sup>6</sup>
- Kompenzovaná hepatopatie není kontraindikací pro statiny<sup>6</sup>

## Ostatní

- ~~Kognitivní nežádoucí účinky<sup>8</sup>~~
- ~~Proteinurie, zhoršení ren. funkcí~~
- ~~Hemorhagická CMP~~
- ~~Katarakta~~

T2D, type 2 diabetes; ULN, upper limit of normal; GI, gastrointestinal; HMG-CoA reductase, 3-hydroxy-3-ethyl-glutaryl-CoA reductase

1. Fernandez G et al. *CCJM*. 2011;78:393–403; 2. Carter AA et al. *BMJ*. 2013;346:f2610–f2621; 3. Maki KC et al. *J Clin Lipidol*. 2014;8:S17–S29; 4. Reiner Z et al. *Eur Heart J*. 2011;32:1796–1818; 5. Arca and Pigna. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011;4:155–166; 6. Calderon RM et al. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:349–356; 7. Nair RK et al. *Br J Cardiol*. 2008;15:158–160; 8. Rojas-Fernandez CH et al. *J Clin Lipidol*. 2014;8:S5–S16; 9. Ballantyne CM. *Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Elsevier Health Sciences; 2009 :274

# Přehled vedlejších účinků statinů

Svalové

Nově vzniklý diabetes

Jaterní dysfunkce

Ostatní

## Adverse Effects of Statin Therapy: Perception versus the Evidence

### A Consensus Statement from the EAS Consensus Panel

Mach F et al. Eur Heart J 2018

- Myoalgie
- myoglobinurie
- rhabdomyolýza
- NO

- Riziko je menší než benefit v prevenci KVO<sup>4</sup>

kontraindikací pro statiny<sup>6</sup>

- Katarakta

T2D, type 2 diabetes; ULN, upper limit of normal; GI, gastrointestinal; HMG-CoA reductase, 3-hydroxy-3-ethyl-glutaryl-CoA reductase

1. Fernandez G et al. *CCJM*. 2011;78:393–403; 2. Carter AA et al. *BMJ*. 2013;346:f2610–f2621; 3. Maki KC et al. *J Clin Lipidol*. 2014;8:S17–S29; 4. Reiner Z et al. *Eur Heart J*. 2011;32:1796–1818; 5. Arca and Pigna. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011;4:155–166; 6. Calderon RM et al. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:349–356; 7. Nair RK et al. *Br J Cardiol*. 2008;15:158–160; 8. Rojas-Fernandez CH et al. *J Clin Lipidol*. 2014;8:S5–S16; 9. Ballantyne CM. *Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Elsevier Health Sciences; 2009 :274

# Statiny a svaly

myopatie u 10 % léčených

**nejčastější důvod intolerance statinů**

- ↑CK –po fyzické aktivitě, při jiné léčbě a jiných chorobách!
- Mírné ↑CK – není důvod k nenasazení nebo vysazení statinu

# Statiny a svaly

myopatie u 10 % léčených

**nejčastější důvod intolerance statinů**

## Pozornost zasluhuje:

1.  $\uparrow$  CK  $\geq$  4krát
2. bolesti svalů  $\pm$   $\uparrow$ CK
3. velké zvýšení CK  $>$ 10krát



EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY®

European Heart Journal  
doi:10.1093/eurheartj/ehv043

REVIEW

*Clinical update*

# Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management

Erik S. Stroes<sup>1\*</sup>, Paul D. Thompson<sup>2</sup>, Alberto Corsini<sup>3</sup>, Georgirene D. Vladutiu<sup>4</sup>, Frederick J. Raal<sup>5</sup>, Kausik K. Ray<sup>6</sup>, Michael Roden<sup>7</sup>, Evan Stein<sup>8</sup>, Lale Tokgözoğlu<sup>9</sup>, Børge G. Nordestgaard<sup>10</sup>, Eric Bruckert<sup>11</sup>, Guy De Backer<sup>12</sup>, Ronald M. Krauss<sup>13</sup>, Ulrich Laufs<sup>14</sup>, Raul D. Santos<sup>15</sup>, Robert A. Hegele<sup>16</sup>, G. Kees Hovingh<sup>17</sup>, Lawrence A. Leiter<sup>18</sup>, Francois Mach<sup>19</sup>, Winfried März<sup>20</sup>, Connie B. Newman<sup>21</sup>, Olov Wiklund<sup>22</sup>, Terry A. Jacobson<sup>23</sup>, Alberico L. Catapano<sup>3</sup>, M. John Chapman<sup>24</sup>, and Henry N. Ginsberg<sup>25</sup>, European Atherosclerosis Society Consensus Panel<sup>†</sup>



# ČSAT konsenzus 2016



Pella D, Vrablik M et al. Myopatie asociovaná se statiny: klinické doporučení SAA a ČSAT 9

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

Daniel Pella, Anna Gvozdičková, Ján Lietava, Jana Tisoňová, Katarína Rašňová, Branislav Vohnout [za Slovenskou asociáciou aterosklerózy]<sup>1</sup> Michal Vrablík, Vladimír Bláhna, Renáta Círková, Richard Česka, Tomáš Freilberger, Pavel Krámpal, Jan Pícha, Hana Rosolová, Vladimír Soška, Tomáš Štulic, Hana Vaverková, Zuzana Urbanová [za Českou společností pro aterosklerózu]<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Slovenská asociácia aterosklerózy  
<sup>2</sup> Česká společnost pro aterosklerózu

### Abstrakt

Nežádoucí účinky hypolipidemik a především statinů se dostaly v poslední době do popředí pozornosti. Obecně definujeme statinovou intolerancí jako přítomnost svalových obtíží nebo dalších nežádoucích příznaků (nebo laboratorních abnormalit) spojených s terapií statiny, které vede k jejímu vysazení, nebo zneemožní titraci léčby k dávce dostatečné k dosažení cílové hodnoty LDL-cholesterolu. Frekvence statinové intolerance se pohybuje v rozptýlení od 1 % do 20 % v různých popsáných 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 používaní skórovacích systémů určujících pravděpodobnost SAM na základě charakteru symptomů. Existuje řada rizikových faktorů rozvoje SAM (včetně léčebných 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 dárkování statinu. V případě úplné intolerance (po vyzkoušení nejméně 2 až 3 různých typů statinů) volíme terapii založenou na jiných hypolipidemích. 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

www.atheroreview.eu AtheroReview 2016, 1(1), 000–000

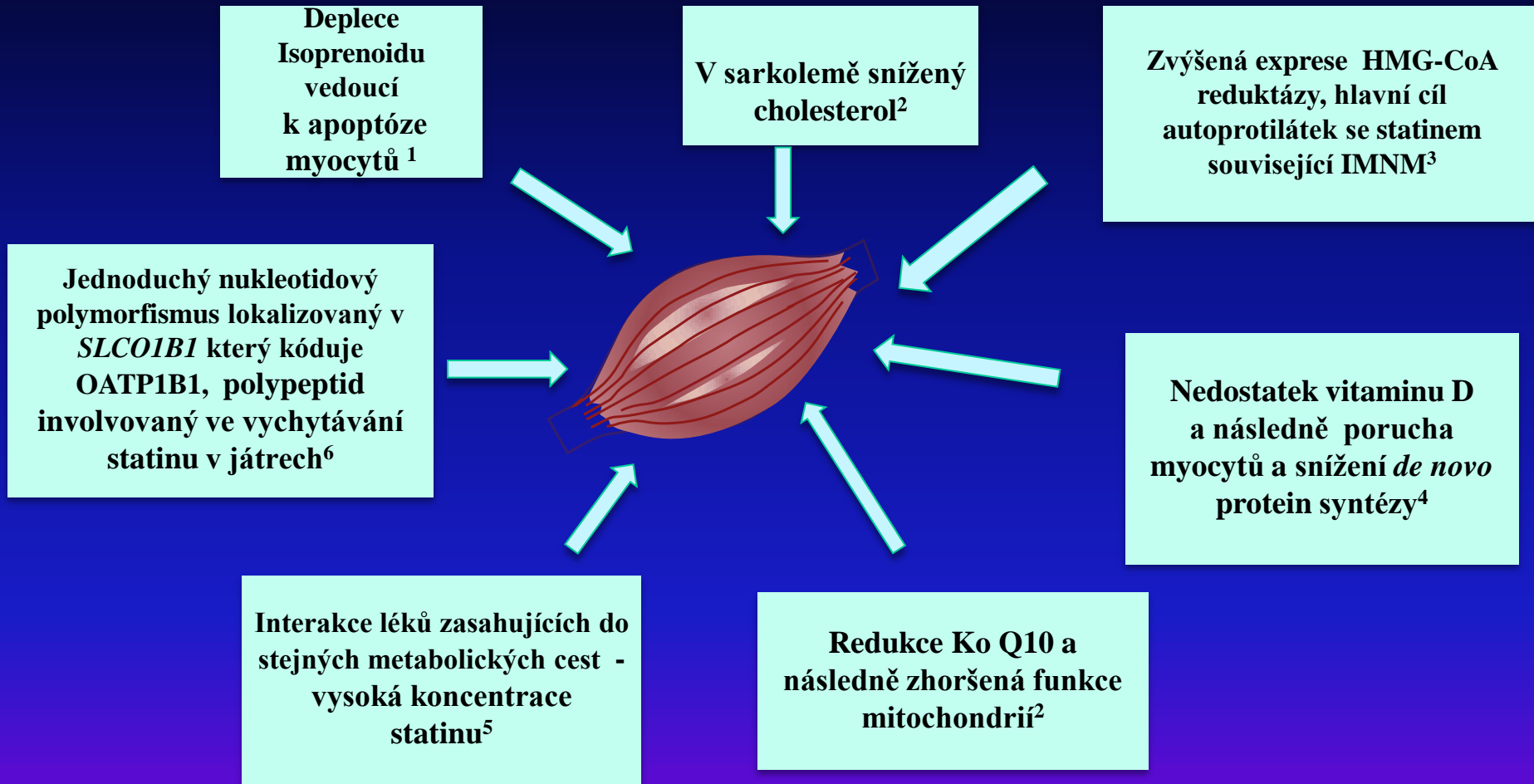
# Intolerance statinů

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.**

# Se staninem asociovaná myopatie charakteristika

- **Časová následnost** potíží s nasazením nebo zvýšením dávky statinu, vymizení potíží s vysazením a objevení s nasazením statinu
- **Postižení velkých svalových skupin** – symetrické, proximální, za 2-6 týdnů po nasazení statinu ( i déle)
- **Skórovací systém symptomů (STOMP, PRIMO)**

# Možné mechanismy se statiny související myopatií



This leads to higher statin concentrations in muscle cells.

CoQ10, coenzyme Q10 (ubiquinone); OATP1B1; organic anion-transporting polypeptide 1B1; SLCO1B1, solute carrier organic anion transporter family member 1B1; HMG-CoA, 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA; IMNM, immune-mediated necrotizing myopathy

1. Arca M and Pigna G. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011;4:155–166; 2. Di Stasi et al. *Phys Ther.* 2010;90:1530–1542; 3. Mammen AL et al. *Arthritis Rheum.* 2011;63:713–721; 4. Goldstein MR et al. *QJM.* 2009;102:890–891; 5. Ballantyne CM et al. *Arch Intern Med.* 2003;163:553–564; 6. SEARCH Collaborative Group. *N Eng J Med.* 2008;359:789–799;

# Interakce s jinými léky

**Table 15** Drugs potentially interacting with statins metabolized by CYP3A4 leading to increased risk of myopathy and rhabdomyolysis

Anti-infective agents	Calcium antagonists	Other
Itraconazole	Verapamil	Ciclosporin
Ketoconazole	Diltiazem	Danazol
Posaconazole	Amlodipine	Amiodarone
Erythromycin		Ranolazine
Clarithromycin		Grapefruit juice
Telithromycin		Nefazodone
HIV protease inhibitors		Gemfibrozil

Adapted from Egan and Colman<sup>232</sup> and Wiklund et al.<sup>233</sup>

# Rizikové faktory pro nejčastější vedlejší účinky statinů (5-20% pacientů)

## Svalové<sup>1-4</sup>

- Pokročilý věk (>80let)
- Malé a slabé tělo
- Multisystémové choroby
- Polypragmazie
- Těžká konzumace alkoholu
- Vysoká pohybová aktivita
- Hypothyroidismus
- Revmatické choroby
- Renální insuficience
- Svalové nemoci
- Perioperační období

## Jaterní

- Akutní virové onemocnění
- Alkoholové jaterní onemocnění
- Pokročilé jaterní onemocnění
- Mírně lipofilní statiny
- Genetické faktory (CYP450 isoenzymy)

HIV, human immunodeficiency virus; CYP450, cytochrome P450

1. Mampuya WM et al. *Am Heart J.* 2013;166:597–603; 2. Guyton JR et al. *J Clin Lipidol.* 2014;8:S72–S81; 3. Pasternak RC et al. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:567–572;

4. Arca M and Pigna G. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011;4:155–166

# Definice se statinem asociované myopatie (SAM)

Myopatie – obecný název:

- **Svalový dyskomfort** – pocit únavy, slabosti, napětí nebo tuhosti svalů
- **Myalgie** - bolestivé křeče nebo bolest bez křečí ( $\pm \uparrow$ CK)
- **Myositis (0,5 – 1 %)** - zvýšení CK  $\pm$  bolesti
- **Rabdomyolýza (0,1 %)** - rozpad svalů,  $\uparrow$  CK > 10krát, myoglobinurie, selhání ledvin

# Statinová intolerance je nesprávně diagnostikovaná

- Proces je časově náročný (vyzkoušet 2-3 statiny, různé dávky, intermit. podávání, kombinace)

- Často jen vyjádření pacienta „nesnáším statiny“

- Šnajdrová – 3. IK VFN – CPK

N= 300 (nesnášenlivost statinů, vyšší CK, hepatopatie)

**74 % „statinovým intolerantům“** se podařilo nasadit statiny a 45 % dosáhlo cílových hodnot LDL



# Zvážit zda SAM opodstatňuje pokračování - znovuzahájení terapie statiny

**SAM + CK < 4 x**

Vysadit statin na 2-4 týdny

**SAM + CK ≥ 4 x +/- rhabdomyolýza**

Vysadit statin 6 týdnů, do normalizace CK, ústupu SAM

**Symptomy trvají**  
Znovu statin

**Symptomy odezněly**  
Jiný statin/dávka

**Bez symptomů**  
pokračovat v terapii

**Znovu symptomy**  
Nízká dávka třetího statinu/intermitentní terapie

**Nízká dávka jiného st.**  
Účinný statin 1-3x týdně

**Cíl: cílový LDL-chol., max. toler. dávka statinu**

**Ezetimib**

**Fenofibrát**

**PCSK9, nová léčba**

# Současné možnosti farmakologické léčby statinové intolerance

- **Statin 3-2-1 krát týdně s ezetimibem denně**
- **Monoterapie ezetimibem**
- **Fenofibrát** (u vyšších konc. TG)
- **Pryskyřice** (objednat, horší snášenlivost)
- **Inhibitory PCSK9**
- **LDL plazmaferéza** (invazivní metoda, finančně nákladná)

# **Současné možnosti nefarmakologické léčby pacientů s intolerancí statinů**

**Dieta se sníženým obsahem saturevaných tuků a  
zvýšeným obsahem nesaturevaných tuků, rostlinné  
steroly, sója, vláknina, ořechy**



**Sníží LDL-ch o 20-25 %**

# Další komplementární terapie

- Koenzym Q 10
- Vitamín D

**Nejsou důkazy o prospěšnosti!  
Nedoporučuje se!**

Red yeast rice – působí podobně jako statiny!

# Závěr

- Nežádoucí účinky statinů 5-20 % léčených
- Svalové potíže cca u 10 % léčených
- **Statinová intolerance** (částečná, absolutní) – **dg časově náročná** – *u nevhodné kombinace léků, predispozice*
  - zintenzivnit dietní opatření, nutriceuticals
  - ezetimib, fibráty (u  $\uparrow$ TG), pryskyřice, PCSK9
  - LDL plazmaferéza
- **CK  $\geq$  4krát než horní hranice** – **cave**