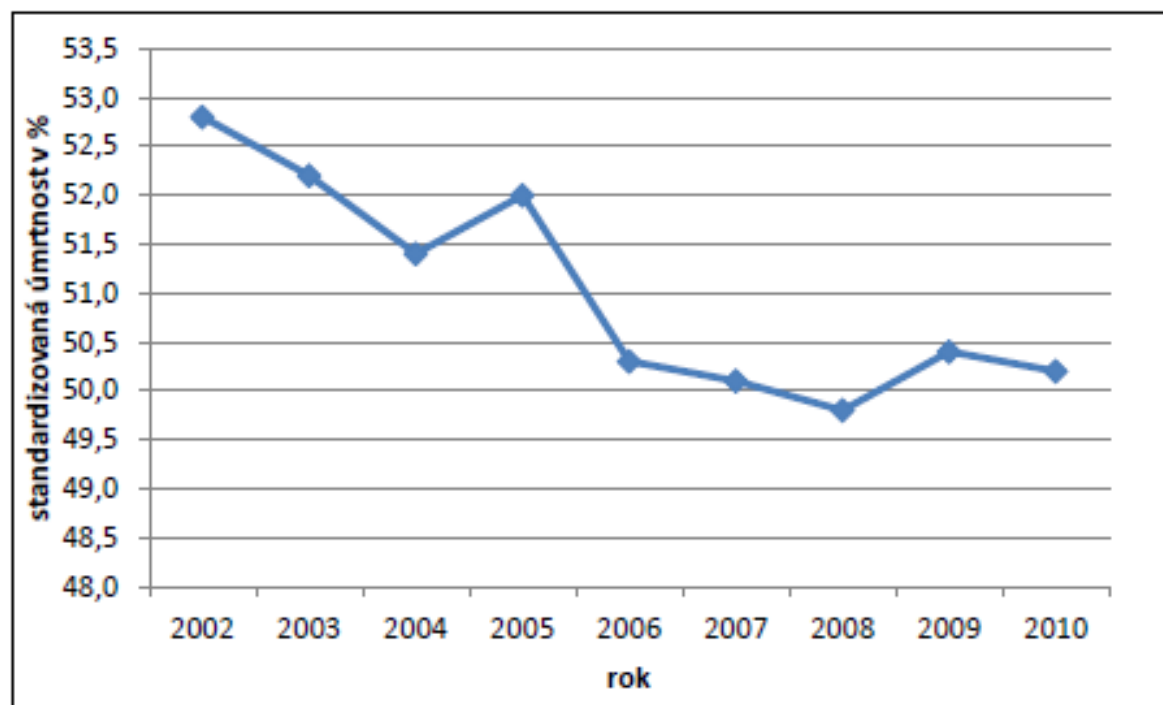




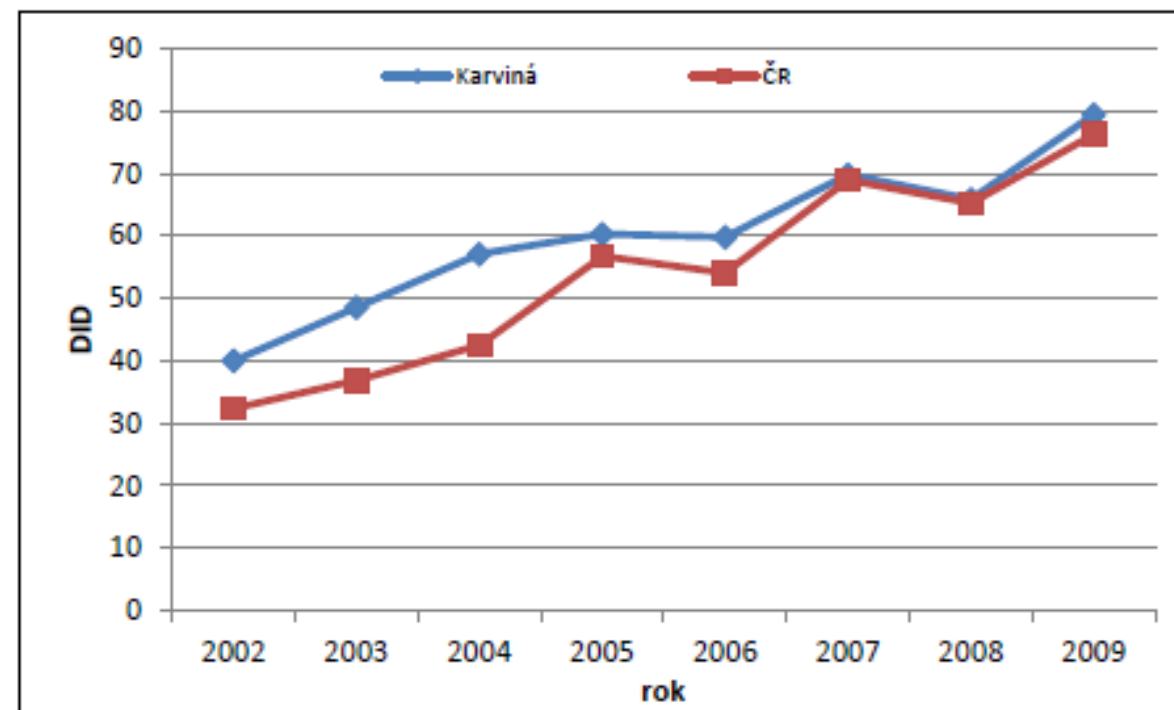
Váš pacient je léčen hypolipidemiky a ... MÁ BOLESTI SVALŮ ČI JINÉ SUBJEKTIVNÍ OBTÍŽE

V. Blaha (Hradec Králové)

Dramatické snížení KVO mortality v ČR souvisí s nárůstem použití hypolipidemik



Pokles KVO mortality v ČR



Nárůst spotřeby hypolipidemik v ČR

ÚZIS.

Bartas R. Retrospektivní analýza spotřeby hypolipidemik. Dizertační práce, FaF UK HK 2013.

Pověry o statinech (aj. hypolipidemicích)

Pověra druhá

„Statiny způsobují úbytek a rozpad svalů.“

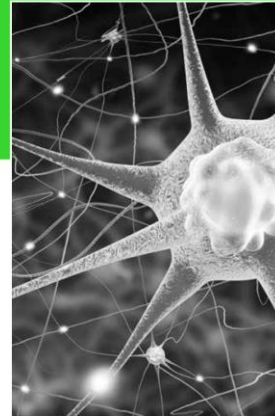
Ve skutečnosti je poškození svalů velmi vzácné. Skutečně závažné příhody byly popsány u pouhého jednoho pacienta z celého milionu pacientů léčených statiny! Nadto se poškození svalů vyskytuje většinou u pacientů užívajících souběžně větší množství dalších léků.



Pověra třetí

„Statiny poškozují nervovou soustavu.“

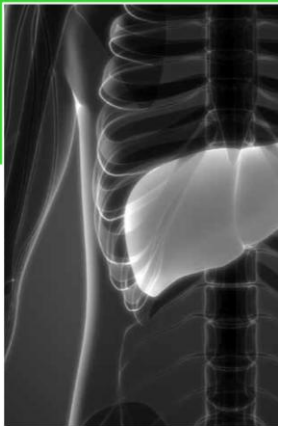
Skutečnost je taková, že v žádném seriózním klinickém hodnocení nebyl pozorován škodlivý účinek statinů na paměť a další nervové schopnosti, naopak byl potvrzen ochranný účinek na cévy v mozku i v míše. Navíc už jenom prokázané snížení výskytu cévních mozkových příhod, mrtvic, je významnou ochranou naší nervové soustavy, tedy našich myšlenkových a pohybových schopností.



Pověra čtvrtá

„Statiny poškozují játra.“

Nepoškozují. Poškození jater souvisí u velké části pacientů právě s poruchou krevních tuků. Léčbou statiny je možné tuto poruchu napravit, a tak rozvoj aterního postižení zpomalit, nebo dokonce zastavit, ak prokázala řada klinických hodnocení.



Pověra šestá

„Statiny způsobují cukrovku.“

Opět v zásadě platí pravý opak. U naprosté většiny pacientů nemocných cukrovkou je léčba statiny velice žádoucí, protože u nich významně snižuje počet srdečních infarktů a mozkových mrtvic, přičemž právě diabetici jsou k těmto příhodám velice náchylní. U osob, u kterých byla po léčbě statiny zjištěna cukrovka, by cukrovka stejně v krátké době propukla.



Pověra pátá

„Statiny poškozují ledviny.“

To není pravda. Naopak, statiny mohou mít na ledviny ochranný účinek. Pouze u pacientů s diagnostikovaným onemocněním ledvin je nutné při předepisování některých vysoce účinných statinů postupovat opatrně.



Pověra sedmá

„Statiny zvyšují riziko rakoviny.“

Nic takového nebylo prokázáno. Některá klinická hodnocení naopak ukazují, že u patientek s rakovinou prsu užívajících dlouhodobě statiny docházelo významně méně často k návratu rakoviny ve srovnání s pacientkami, které statiny neužívaly. Také se prokázalo, že statiny významně snižují úmrtí na rakovinu u pacientů se zhoubným nádorem prostaty.



Pravdy o statinech

(dle SPC)

poruchy spánku, ztráta paměti,
sexuální poruchy, deprese a
intersticiální pneumopatie

poruchy šlach, někdy
komplikované rupturou svalu,
Stevensův-Johnsonův syndrom,
pankreatitida

Nežádoucí účinky hypolipidemik v České republice

- V roce **2019** SÚKL přijal 71 hlášení, u kterých bylo alespoň jednou z podezřelých látek označeno hypolipidemikum.
- Ve 12 nahlášených případech byla nutná hospitalizace. 2 případy byly fatální.
- Ve 46 nahlášených případech byl za podezřelou látku označen statin (26x atorvastatin, 20x rosuvastatin, 4x simvastatin), 2x fenofibrát.
- Ve 20 případech bylo nahlášeno podezření na nežádoucí účinek u inhibitorů PCSK9 (14x alirocumab, 6x evolocumab).
- **Nejvíce** nežádoucích účinků bylo hlášeno ze skupiny **poruch svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně (29x)** (myalgie, bolesti končetin/zad, elevace CK, rhabdomyolýza).
- dále **hepatopatie, kašel, alergické reakce či poruchy kůže**



Clinical update

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

Erik S. Stroes^{1*}, Paul D. Thompson², Alberto Corsini³, Georgirene D. Vladutiu⁴, Frederick J. Raal⁵, Kausik K. Ray⁶, Michael Roden⁷, Evan Stein⁸, Lale Tokgözoğlu⁹, Børge G. Nordestgaard¹⁰, Eric Bruckert¹¹, Guy De Backer¹², Ronald M. Krauss¹³, Ulrich Laufs¹⁴, Raul D. Santos¹⁵, Robert A. Hegele¹⁶, G. Kees Hovingh¹⁷, Lawrence A. Leiter¹⁸, Francois Mach¹⁹, Winfried März²⁰, Connie B. Newman²¹, Olov Wiklund²², Terry A. Jacobson²³, Alberico L. Catapano³, M. John Chapman²⁴, and Henry N. Ginsberg²⁵, European Atherosclerosis Society Consensus Panel[†]

¹Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ²Hartford Hospital, Hartford, CT, USA; ³University of Milan and Multimedica IRCSS Milano, Italy; ⁴School of Medicine and Biomedical Sciences, State University of New York at Buffalo, Buffalo, NY, USA; ⁵University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa; ⁶St. Georges's University of London, UK; ⁷Department of Endocrinology and Diabetology, University Hospital Düsseldorf Heinrich-Heine University, and Institute for Clinical Diabetology, German Diabetes Center, Leibniz Center for Diabetes Research, Germany; ⁸Metabolic and Atherosclerosis Research Centre, Cincinnati, OH, USA; ⁹Hacettepe University, Ankara, Turkey; ¹⁰Herlev Hospital, Copenhagen University Hospital, University of Copenhagen, Denmark; ¹¹Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France; ¹²Ghent University, Ghent, Belgium; ¹³Children's Hospital Oakland Research Institute, Oakland, CA, USA; ¹⁴Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Germany; ¹⁵University of Sao Paulo, Brazil; ¹⁶Western University, London, ON, Canada; ¹⁷Academic Medical Center, University of Amsterdam, The Netherlands; ¹⁸Li Ka Shing Knowledge Institute and Keenan Research Centre for Biomedical Science, St. Michael's Hospital, University of Toronto, Canada; ¹⁹Cardiology Service, HUG, Geneva, Switzerland; ²⁰Synlab Center of Laboratory Diagnostics Heidelberg, Heidelberg, Germany; ²¹New York University School of Medicine, New York, USA; ²²Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; ²³Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA; ²⁴INSERM, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France; and ²⁵Columbia University, New York, USA

Definition of Muscle Symptoms

Myalgia: muscle discomfort – CK elevations

Myositis: muscle discomfort (‘inflammation’) + CK elevation

<i>mild:</i>	< 4-fold
<i>moderate:</i>	4–10-fold
<i>severe:</i>	> 10-fold

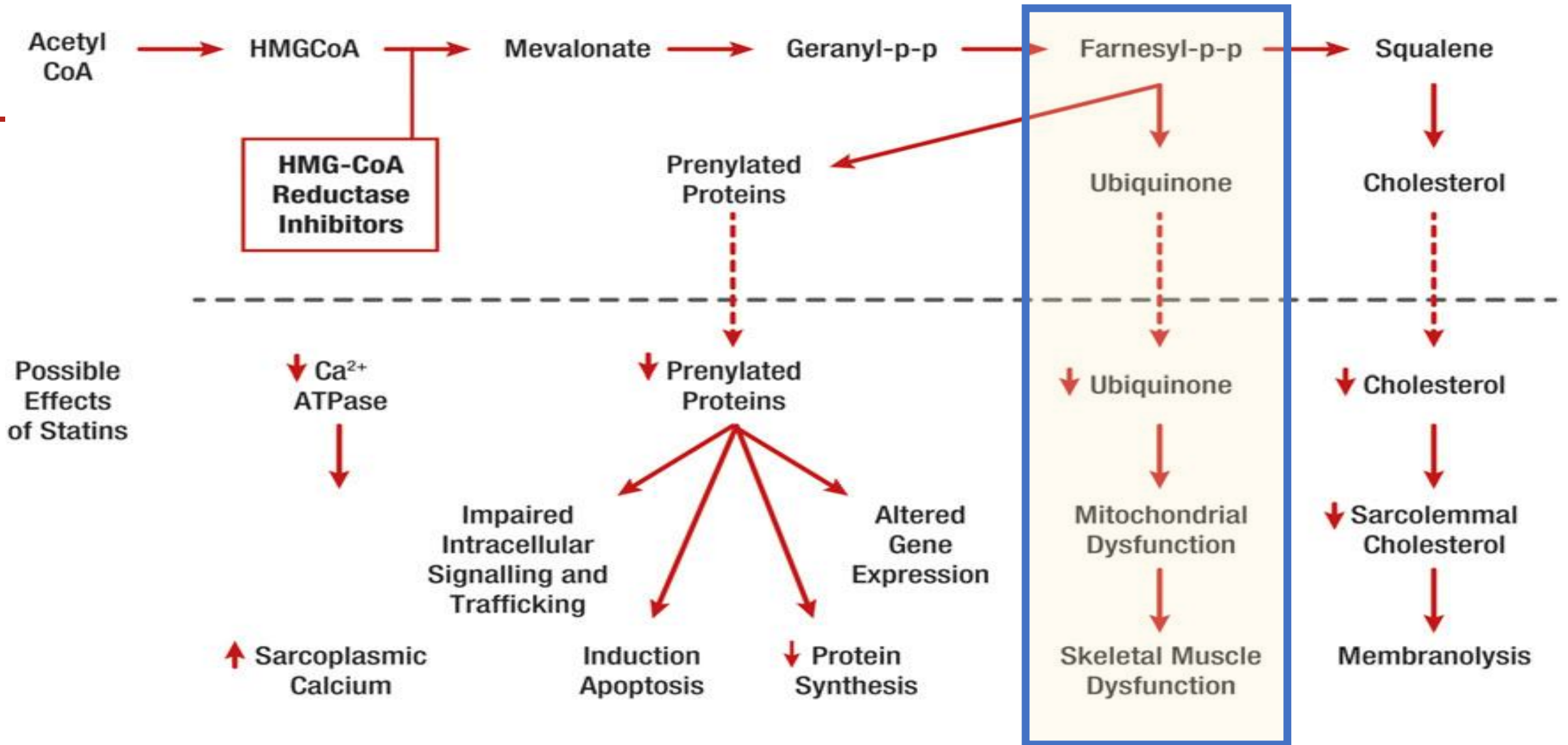
Rhabdomyolysis:

myonecrosis + CK elevation and
myoglobinuria/serum creatine increase

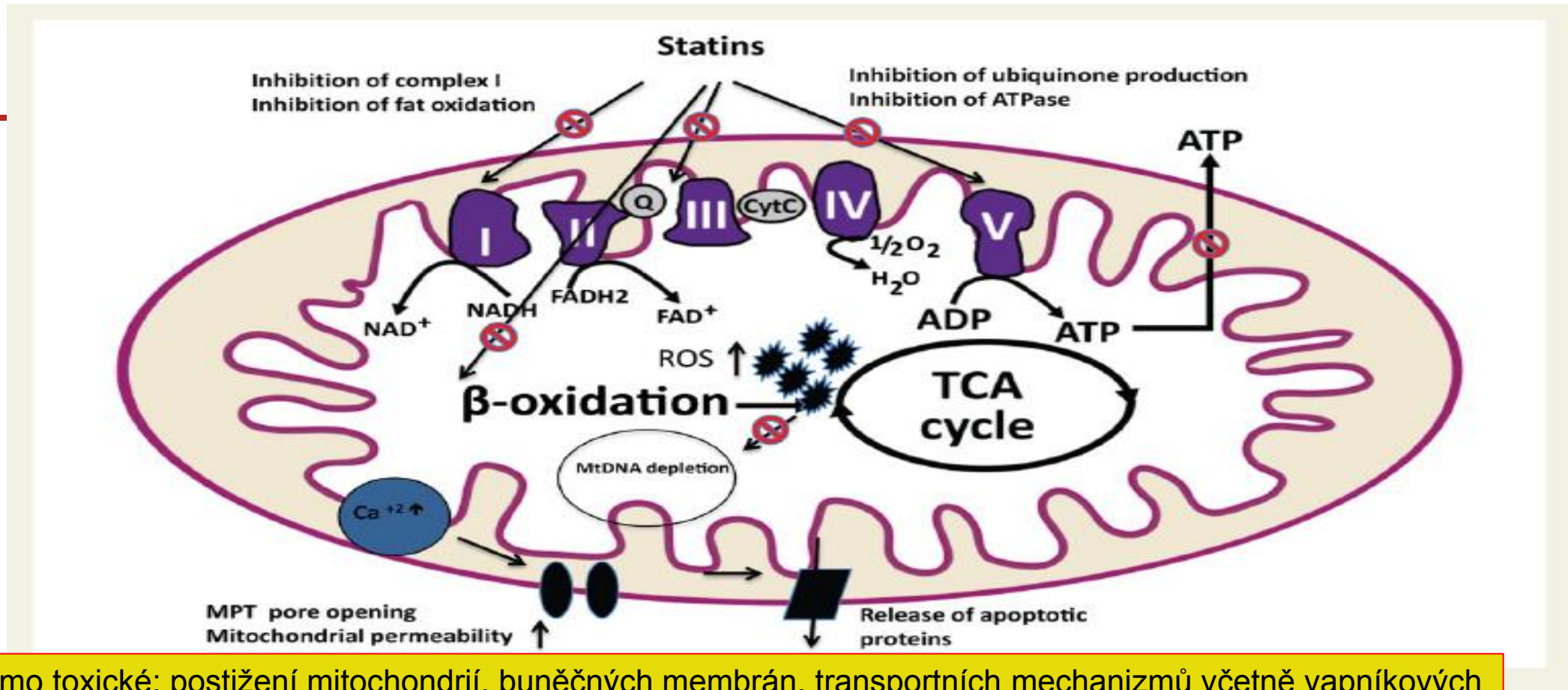
Epidemiologie SAMS

- Obtíže spojené s léčbou statiny se vyskytují u 1 až 29 % pacientů uživatelů
- myalgie v randomizovaných klinických studiích se vyskytovala s frekvencí 1 % až 5 %
- v observačních pracích pak výrazně více – 11 % až 29 %

Proč vznikne SAMS



Proč vznikne SAMS



Vlivy přímo toxické: poškození mitochondrií, buněčných membrán, transportních mechanismů včetně vápníkových a celkově k posunu osudu buněk k apoptoze/autofagii, interakce statinů s metabolismem farnezylopyrofosfátu a geranylgeranylpyrofosfátu.

Vlivy imunologické: zánětlivé a nezánětlivé.

Vlivy genetické: single-nucleotide polymorphisms (SNPs) v SLCO1B1, kóduje OATP1B1, zvýšení rizika myopatie 13-20x, apod.



Idiopatické zánětlivé myopatie

- Statiny mohou myopatie zhoršit
- Statiny mohou některé zánětlivé myopatie vyvolat (IMNM)

polymyozitida (PM)

dermatomyozitida (DM)

juvenilní DM a PM (JDM a JPM)

myozitida asociovaná s nádory (CAM – cancer associated myositis)

myozitida v rámci překryvných syndromů

myozitida s inkluzními tělísky (IBM – inclusion body myositis)

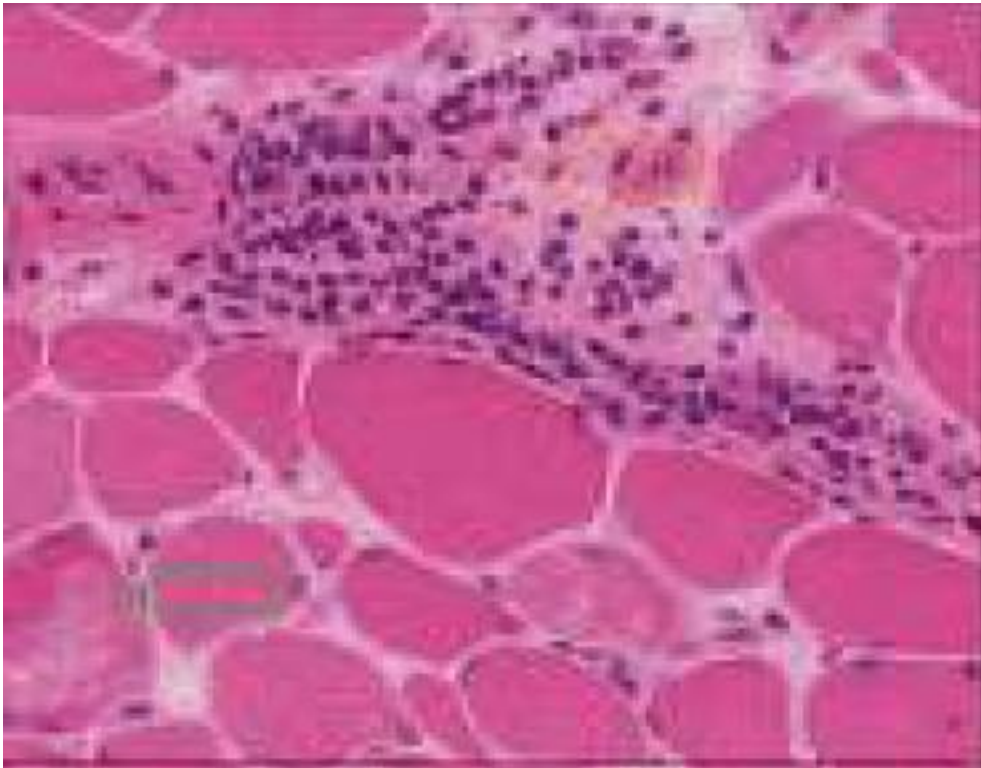
imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IMNM – immune mediated necrotising myopathy)

amyopatická DM (CADM – clinically amyopathic DM)

dermatomyozitida bez dermatitidy

nespecifická myozitida

Statiny indukovaná nekrotizující autoimunitní myopatie (anti-HMGCR autoprotilátky)



nekrotická svalová vlákna infiltrovaná makrofágy

1. pozitivita autoprotilátek anti-HMGCR;
2. elevace hladiny CK > 10× před vysazením statinů a případným započítáním imunosuprese;
3. anamnéza užívání statinů s přetrvávající svalovou slabostí i po jejich vysazení;
4. nález nekrotizujících a regenerujících myofibril s pouze minimální nebo žádnou přítomností buněčného infiltrátu ve svalové biopsii.

Horák, T.; Voháňka, S.; Tvrdíková, E.; Horáková, M.;
Bednařík, J. *Česká a Slovenská Neurologie a
Neurochirurgie*. 2017, Vol. 80 Issue 5, p569-577.

Jak odlišit SAMS od myositid?

	SAMS ³	IIM	Necrotizing Autoimmune Myopathies	
			Statin-associated	Anti-SRP
Symptoms	Proximal or diffuse, symmetric muscle weakness; generalized myalgia (162)	Symmetrical muscle weakness of the limb-girdle muscles; rash (especially Gottron's papules); lung involvement; arthralgia	Proximal muscle weakness, typically without rash (163)	Proximal muscle weakness, typically without rash
Time from statin start	Usually within first 12 weeks but up to 6 months (48,164)	-	Variable, usually years after statin initiation	-
Response to dechallenge	Resolution of symptoms after average of 2.3 months (162)	Persistence of symptoms	Persistence of symptoms	Persistence of symptoms
Lab abnormalities	Elevations in AST, ALT, and CK (160,161)	-	CK 1000-50000 (IU/l), anti-HMGCR elevation (70)	-
Antibody	None	DM: Anti-Mi2, anti-TIF1-gamma, anti-NXP-2, anti-MDA5, anti-FHL1, anti-SAE Anti-synthetase: Anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-OJ, anti-KS, anti-Zo, anti-YRS	Anti-HMGCR	Anti-SRP
EMG	Normal; irritable myopathy in severe cases	Irritable myopathy	Irritable myopathy	Irritable myopathy
MRI	Normal; muscle edema in severe cases	Muscle edema	Muscle edema	Muscle edema
Muscle biopsy	Nonspecific (165)	Inflammatory infiltrate	Necrosis and mild-to-no inflammation	Necrosis and mild-to-no inflammation

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
	hyperkortizolizmus
	diabetes mellitus
	deficience vitamínu D
neurologická	myastenia gravis
	primární myopatie
renální	zvýšené riziko s klesající GFR
revmatologická	systémový lupus erythematodes
	polymyalgia rheumatica
	revmatoidní artritida
tyto symptomy v anamnéze	zvýšení hladiny kreatinkinázy v krvi (> 10krát nad horní limit normy)
	nejasné svalové nebo kloubní obtíže
	statiny asociovaná myopatie
genetické faktory	některé polymorfizmy 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

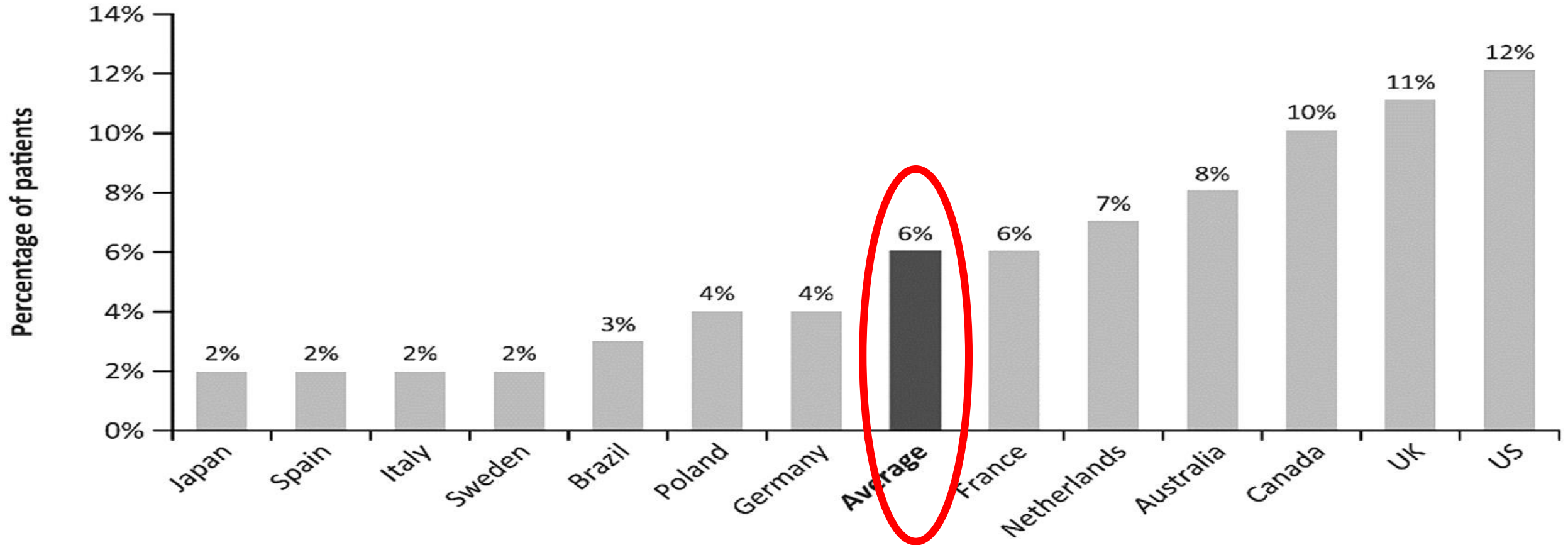
Rizikové faktory SAMS

Tab. 2. Interakce statinů s léčivy 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

Žádný statin netoleruje dle odhadů lékařů průměrně 6% pacientů



Jaká hypolipidemika u myopatií použít?

Lipid-lowering drug	ASCVD event reduction	LDL-C reduction	Muscle symptoms	CK elevation	Transaminase elevation
Statins	+++	++	++	++	++
Atorvastatin	+++	+++	++	+	+
Fluvastatin	+	+	+	+/-	+
Lovastatin	+	++	+	+/-	+
Pitavastatin	ND	+++	+/-	+/-	+
Pravastatin	+	++	+	+/-	+
Rosuvastatin	+++	+++	++	+	+
Simvastatin*	++	++	+	+	+
Ezetimibe	+	+	+	-	+
PCSK9 inhibitor	+++	+++	+	-	-
BAS	+/-	+	-	-	-
Niacin	++	+	-	-	+
Fibrate	++	+/-	+	-	+

+++ = high, ++ = mod, + = low, +/- = equivocal, - = decreased, ND = no data, * = moderate dose

Kasuistika myopatie – typ SAMS

muž 68 let, ICHS - AP, koron.atero ACD, sekundární prevence.

SAMS (atorva-, rosuvastatin).

	MAX	Ezetimibe 10mg		Praluent 75mg 1xza 2 týdny
TC	8,3	6,91		2,89
HDL-C	1,5	1,51		1,27
LDL-C	6,0	4,82		1,20
TAG	1,83	1,28		0,75

TC, HDL-C, LDL-C, TAG: mmol/l

Statiny indukovaná nekrotizující autoimunitní myopatie

Kasuistika: muž, 61 let, ICHS-AP, st.p.PCI, sekundární prevence, DM.

2 roky medikace statiny. Poté progresivní svalová slabost, myopatie. Autoprotilátky anti-HMGCR, biopsie svalů – nekrotiz. myopatie. Kortikoterapie + metothrexát.

	VSTUPNĚ		Praluent 150mg 1xza 14 dní
CK	0,66		1,29
TC	6,29		3,25
HDL-C	1,25		1,33
LDL-C	4,58		1,49
TAG	2,34		1,29

TC, HDL-C, LDL-C,TAG: mmol/l

Polymyalgia rhevmatica+ICHS

kasuistika: muž, 70 let, ICHS-st.p.IM+PCI+AKB, terciární prevence. Polymyalgia rheumatica 15 let – , autoprotiátky anti-HMGCR negativní, přechodně kortikoterapie. Myalgie, ustupující po vysazení lova, atorva, rosuvastatinu + ezetimibu

	VSTUPNĚ		Repatha 140mg 1xza 14 dní
CK	2,57		2,36
TC	7,67		4,42
HDL-C	1,5		1,43
LDL-C	5,47		2,55
TAG	1,66		2,39

TC, HDL-C, LDL-C,TAG: mmol/l

Dermatomyositida+ICHS

žena, 76 let, ICHS+St.p.TIA, tertiární prevence.

Dermatomyositida 5 let, autoprotiátky anti-HMGCR negativní, kortikoterapie+Imuran.

Odeslána pro kontraindikaci léčby statiny revmatologem.

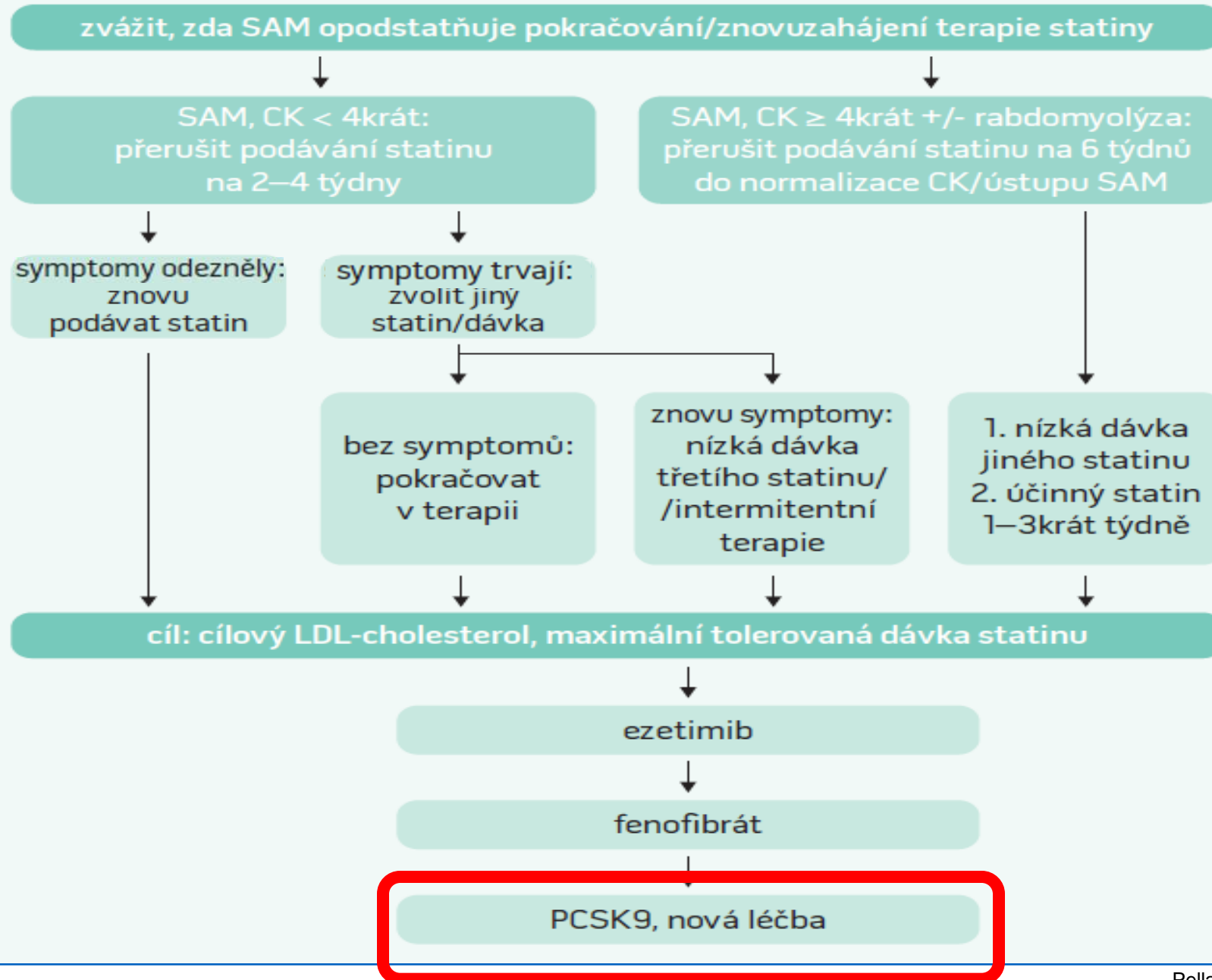
	VSTUPNĚ		+ E 10 + Lipanthyl 145 NT + Repatha 140mg 1xza 14 dní
CK	2,06		2,15
TC	8,93		6,42
HDL-C	1,11		0,90
LDL-C	6,07		3,53
TAG	4,82		4,88

lipidy v
mmol/l

Závěr 1: Důsledky intolerance hypolipidemik

- Hlavní důvod pro přerušeni/vysazení léčby hypolipidemiky
 - svalové obtíže u cca 65% pacientů se statiny
- Konsekvence nízké adherence k statinům
 - mortalita v sekundární prevenci
 - vysoká adherence 16% **HR 1,25 (P<0,001)**
 - nízká adherence 24%

Závěr 2: Terapeutický přístup k pacientům s myopatií/SAMS



Inhibitory PCSK9

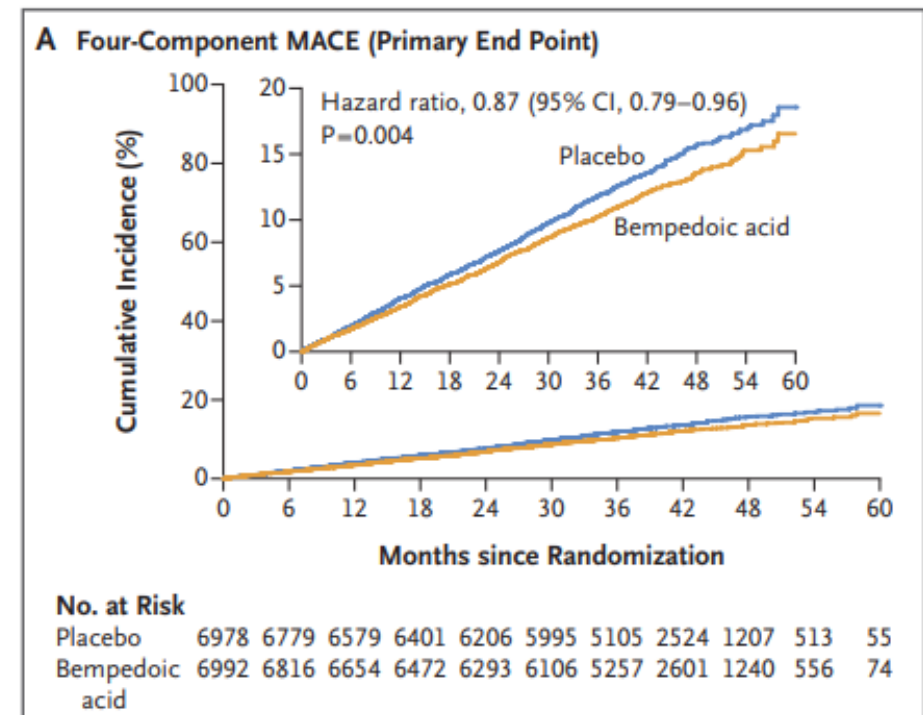
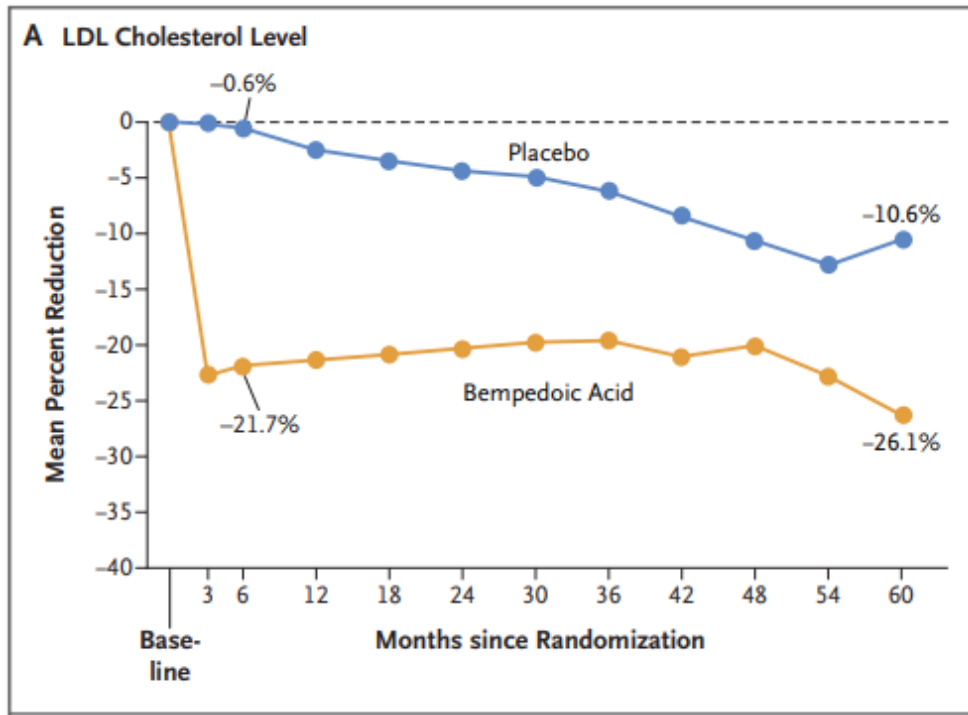


Kyselina bempedoová



inhibitor ATP citrát lyázy (ACL), enzymu zodpovědného za katalýzu jednoho z kroků v dráze biosyntézy cholesterolu (o několik kroků dříve než inhibitory HMG-CoA reductázy - statiny)

Vliv léčby kyselinou bempedoovou na LDL-C a KV mortalitu



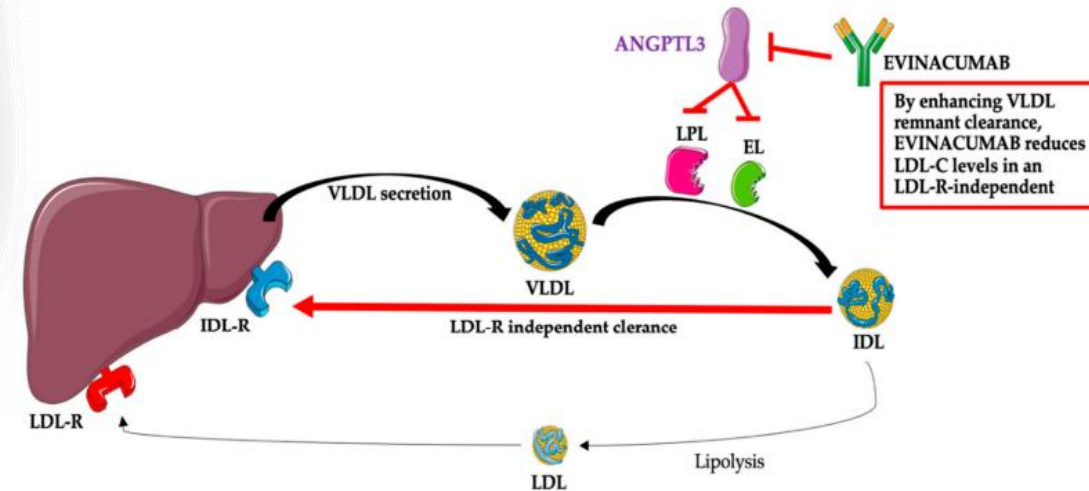
- 13,970 pacientů
- placebo/kyselina bempedoová 180mg denně
- medián follow-up = 3,4 let
- o 23% nižší úmrtí na KV příhody, nonfatální IM, nonfatální CMP, koronární revaskularizace

- inhibitor adenosintrifosfát citrát lyázy (ACL)
- inhibice syntézy cholesterolu v játrech
- upstream enzym 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-koenzym A (HMG-CoA)

Evinacumab (Evkeeza®)

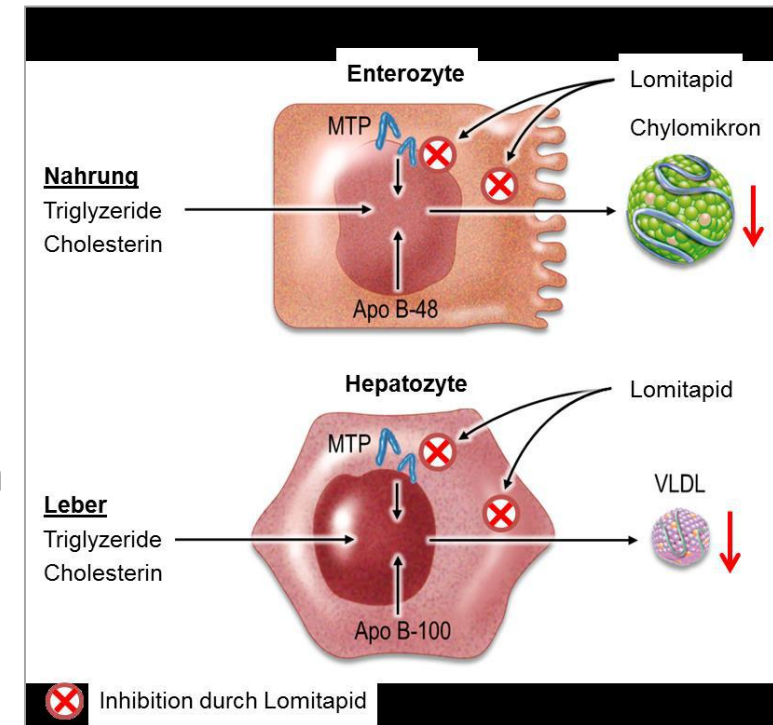


- Monoklonální **protilátka proti ANGPTL3**
- účinek evinacumabu není zprostředkován ovlivněním receptorů pro LDL-C
- vysoce účinné hypolipidemikum



Lomitapid (Lojuxta®)

- selektivní inhibitor mikrosomálního triglyceridy transferující proteinu (MTP)
- MTP se nachází intracelulárně, v lumen endoplazmatického retikula, zodpovídá za vazbu a převod jednotlivých lipidových molekul mezi membránami
- MTP hraje klíčovou roli při sestavování lipoproteinů obsahujících apoB v játrech a střevech
- inhibice MTP = prevence lipidace nascentních chylomikronů ve střevě a VLDL v játrech, tj. snižuje koncentrace lipidů přenášených v lipoproteinech včetně cholesterolu a triglyceridů
- Z pohledu HoFH je podstatné, že účinek lomitapidu není zprostředkován ovlivněním receptorů pro LDL-C, tudíž lomitapid je zde vysoce účinné hypolipidemikum



Závěr:

co všechno může lipidolog řešit při myopatii

- hypercholesterolémie = riziko KVO
- kardiolog by proto měl zhodnotit KV riziko
- kardiolog by měl vědět, jak léčit hypercholesterolémii u pacientů s myopatií/jiným nežádoucím účinkem
- Protože pokud nebude riziková hypercholesterolémie léčena včas a správně, povede zcela jistě k manifestaci KVO

první

další

poslední



Děkuji za pozornost !

www.fnhk.cz