

Intolerance of statin treatment

Intolerancia statínov

Murín J¹, Pernický M¹, Wawruch M²

¹I. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava, Slovenská republika

Murín J, Pernický M, Wawruch M. **Intolerance of statin treatment.** Cardiology Lett. 2015;24(6):451–457

Abstract. Statin intolerance is a clinical syndrome and a patient with it cannot be treated by statins. The article deals with adverse events of statin treatment, such as myalgia, myositis and rhabdomyolysis. It deals also with the pathophysiology of muscle toxicity with statin treatment: it also deals with their adverse events in the central nervous system and in other organ systems.

The authors also present data about risk factors of statin intolerance (endogenous and exogenous); they elaborate diagnostic steps in statin intolerance and they also present treatment possibilities in these patients.

They have summarized knowledge about this problem in clinical practice. Ref. 66, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: statin intolerance – myositis – rhabdomyolysis – treatment of patients with statin intolerance

Murín J, Pernický M, Wawruch M. **Intolerancia statínov.** Cardiology Lett. 2015;24(6):451–457

Abstrakt. Statínová intolerancia je klinický syndróm, pre ktorý postihnutý nemôže užívať statíny. Rozoberajú sa nežiaduce účinky statínov, ako sú myalgia, myozitída a rhabdomyolýza, tiež príčinné faktory svalovej toxicity statínov, ďalej ich nežiaduce účinky v centrálnom nervovom systéme, ale i v ďalších orgánových systémoch.

Autori rozoberajú rizikové faktory intolerancie statínov (endogénne a exogénne), ďalej diagnostiku statínovej intolerancie a napokon aj liečebný prístup k týmto chorým. Zhrnuli vedomosti o tejto problematike. Lit. 66, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: intolerancia statínov – myozitída – rhabdomyolýza – liečebný prístup k pacientom s intoleranciou k statínom

Statínová intolerancia je klinickým syndrómom: a) charakterizovaným nemožnosťou chorého užívať statíny dlhodobo pre redukciiu sérových lipidov (najmä cholesterolu) a pre redukciiu kardiovaskulárneho (KV) rizika v dôsledku významných symptómov a/alebo prítomnosti biomarkerových abnormalít, ktoré časovo súvisia alebo so začiatkom liečby statínmi, alebo so zvýšením dávky statínov (ak sa to dá, tak prerušenie liečby a jej opätovné spustenie tu môžu pomôcť); b) môže byť komplexná (intolerancia k akémukoľvek statínu a akejkolvek statínovej dávke) alebo parciálna (intolerancia k niektorým statínom v určitej dávke); c) stav nie je podmienený inými (predisponujúcimi) okolnosťami, ako sú lieková interakcia, neliečený hypotyreoidizmus, febrilné ochorenie a podobne (1,

2). Niektorí autori ešte k týmto charakteristikám pridávajú ďalšiu – preukázanie intolerancie najmenej na dva použité statíny (na dávke nezáleží) u daného chorého.

Nežiaduce účinky statínov

Myopatia

Je všeobecný termín na označenie postihnutia či ochorenia svalu. V prípade statínovej myopatie môže ísť o problém symptomatický alebo asymptomatický. Symptomatická (statínová) myopatia: a) myalgia (kreatínkináza, aktivita CK v sére $\leq$ ako horná hranica normy) sa spája so svalovou

Z ¹I. internej kliniky LFUK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava a ²Ústavu farmakológie a klinickej farmakológie LFUK, Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 2. júna 2015; prijaté dňa 10. júna 2015

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Ján Murín, CSc., I. interná klinika LFUK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: jan.murin@gmail.com

slabosťou či bolesťou, b) myozitída (aktivity CK v sére > horná hranica normy) sa spája tiež so svalovou slabosťou či bolesťou. Obe tieto formy statínovej myopatie sú „dávko-vozávislé“ a zriedkavé v praxi (asi 0,1 % – 1,0 %) (3, 4), c) rabdomyolýza (aktivity CK v sére je > 10-násobne vyššia ako horná hranica normy v laboratóriu) spája sa tiež so svalovou slabosťou či bolesťou, ale aj s možným renálnym poškodením (pre myoglobínúriu), a preto je tu nevyhnutná hydratačná liečba. Aj rabdomyolýza je dávko-vyvolaná, jej výskyt je asi 0,04 % – 0,2 % a mortalita je 7,8 % (5).

Asymptomatická statínová intolerancia sa deteguje vzostupom CK v sére a nemá žiadne alebo len veľmi mierne prejavy. Niektorí autori ju rozdeľujú na miernu formu (aktivity CK v sére je vyššia ako horná hranica normy, ale menšia ako jej päťnásobok, t. j. stupeň I, alebo je menšia ako jej 10-násobok, t. j. stupeň II), strednú formu (aktivity CK v sére je vyššia ako 10-násobok hornej normy, ale menšia ako jej 50-násobok) a na formu ťažkú (aktivity CK je > 50 násobok hornej normy) (3). Ale často i tieto formy (častejšie tie ťažšie) sprevádza myozitída a niekedy i rabdomyolýza. Obvykle je to problém prechodný (tranzitný), ale stretáme i pacientov s trvale zvýšenými hodnotami sérovej CK. Zriedka sa na objasnenie prítomnosti intolerance indikuje svalová biopsia (6).

Príčiny svalovej toxicity statínov

Molekulárne mechanizmy, vysvetľujúce statínovú myopatiu, nie sú úplne objasnené. Viaceré možné mechanizmy sú v ďalšom texte vymenované. Preexistujúci deficit v produkcii energie myocytom môže byť v pozadí toxicity (7). Nedávne in vivo a in vitro štúdie preukazujú, že liečba statínmi asi provokuje vznik celulórného oxidatívneho stresu, ďalej poruchu mitochondriálnej funkcie a následne poruchu svalovej kalciovej homeostázy, a tieto poruchy zrejme vedú k myotoxícite (8, 9). Aj znížený obsah koenzýmu Q 10 v skeletnom svalstve sa preukázal u osôb liečených simvastatínom a asociované s redukciami maximálnej mitochondriálnej oxidatívnej fosforylácie (10).

Avšak klinické pozorovanie, že mnohých pacientov možno úspešne liečiť alternatívnym statínom, znamená, že existujú viaceré mechanizmy intolerance statínov, ktoré môžu pôsobiť niekedy len samotné (jedným mechanizmom) a inokedy viacerými mechanizmami súčasne – tu asi treba ďalší klinický výskum.

Statínová myopatia môže perzistovať po prerušení statínovej liečby a niekedy vyžaduje aj imunosupresívnu liečbu (11). Viaceré štúdie zistili súvislosť liečby statínmi so zápalovými myopatiami (polymyozitídou, dermatomyozitídou, nekrotizujúcou myopatiou a podobne) (11). Koncept statínom indukovanej alebo demaskovanej autoimúnnej myopatie je posilnený aj identifikáciou protilátky voči HMG -Co A reduktáze u symptomatických pacientov (12). Imunosupresívna liečba pomáha (viedla k poklesu titru protilátok, sérovej hladiny CK a k ústupu/zmierneniu myoalgie) (12). Avšak

v štúdií ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities, asi 2 000 pacientov, mnohí so statínovou intoleranciou) sa výskyt spomínaných protilátok nepreukázal – je teda asi v klinickej praxi zriedkavý.

Isté sledovania preukázali, že telesná aktivita môže exacerbovať „statínové nežiaduce účinky na kostrovom svalstve“, a asi ide o mechanizmus zápalový (13). Istá práca preukázala, že sérová hladina CK (v priebehu 24 h) je u maratónco-vyššia, ak užívali statín, najmä ak títo bežci boli starší (14).

Poruchy v centrálnom nervovom systéme

Porucha kognície. FDA (USA) v roku 2012 žiadala v SPC pri statínoch uviesť, že môžu viesť k strate pamäti a zmätenosti (teda išlo o tzv. bezpečnostný signál). Vo veľkých klinických štúdiách so statínmi sa to nepreukázalo a ojedinelé prípady sa upravili ukončením liečby statínom. Tieto kognitívne zmeny u užívateľov statínov sú však zriedkavé. Nemáme stále dostatok dokladov aby sme preukázali súvislosť (kauzalitu?) medzi užívaním statínov a demenciou (či Alzheimerovou chorobou) (15). Niektoré práce odporúčajú zameniť lipofilné statíny za hydrofilné a súčasne zdôrazňujú, že KV benefit vysoko prevyšuje „riziko poruchy kognície“ (16). Dve metaanalýzy randomizovaných klinických štúdií s pacientmi s Alzheimerovou chorobou preukázali neutrálny vplyv statínov na kognitívne funkcie (17, 18).

Prejavy: Únava, cefalea, závrate – a statíny

Dotazníková štúdia preukázala relatívne vyššiu incidenciu cefaley, závratov a parestézií pri liečbe statínmi oproti osobám bez tejto liečby (19). V jednom centre sledovali uvedené prejavy u > 1 000 pacientov (placebo vs. simvastatín 20 mg/d a pravastatín 40 mg/d) a preukázali mierny nárast výskytu „únavy“, najmä pri simvastatíne a o málo viac u žien (20).

Psychiatrické prejavy a statíny

Pri statínoch neboli preukázané. Retrospektívna observačná štúdia (> 46 000 osôb, slúžiacich u vojska) nepreukázala nárast psychiatrických ochorení (výskyt schizofrénie, psychózy, depresie, bipolárnej poruchy) liečbou statínmi oproti osobám neliečených statínmi (21).

Intrakraniálna hemorágia a statíny

Vzájomná súvislosť medzi subarachnoidálnym krvácaním a statínmi bola hodnotená v metaanalýze (31 randomizovaných štúdií, > 180 000 pacientov) a v ramene aktívnej liečby sa nezvýšila intrakraniálna hemorágia, ale preukázala sa významná redukcia výskytu mozgových príhod a dokonca aj celkovej mortality (22).

Oftalmologické prejavy a statíny

Katarakta je známou komplikáciou diabetu a väčšina diabetikov (práve pre zvýšené KV riziko) užíva statíny. V štúdií, kde bolo 780 diabetikov 2. typu s vysokým rizikom pre

diabetickú retinopatiu a kataraktu, sa nepreukázala súvislosť medzi užívaním statínov a vývojom katarakty (23). Iná analýza (> 6 000 pacientov s diabetom) naopak preukázala asociáciu „katarakty s užívaním statínov“ (s relatívnym rizikom 1,48) (24). Takže nie je to jasné. Kvôli väčšiemu počtu pacientov v druhom prípade jestvuje stále možnosť „podpory progresie katarakty“ užívaním statínom.

Reumatologické a kožné prejavy pri liečbe statínmi

Sledovaním skupiny 508 pacientov vo veku ≥ 40 rokov s prvodiagnostikovanou reumatoidnou artritídou sa nepreukázalo zvýšenie rizika vzniku reumatoidnej artritídy liečbou statínmi (vrátane ich dávkovania) (25). Prerušenie liečby statínmi u osôb s reumatoidnou artritídou (u veľkej populácie liečených v Kanade) viedlo k nárastu KV a celkovej mortality, a to najmä preto, že pri tomto reumatickom ochorení býva prítomné zvýšené KV riziko (26). Reumatoidná artritída a systémový lupus erytematosus sú spojené s akceleráciou aterosklerózy a so zvýšenými lipidmi v sére.

Hepatálne prejavy a statíny

Mechanizmy „statínovej hepatopatie“ dobre nepoznáme, a analýzu asociácie „užívania statínov s následnou hepatopatiou“ komplikuje často užívanie alkoholu u chorých a tiež prítomnosť stukovatenia pečene (ide tu o častú prítomnosť tzv. non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD). Istá elevácia transamináz býva prítomná u malého počtu pacientov liečených statínmi, ale oveľa menší počet z nich progreduje ku klinickej forme „statínovej hepatitídy“. Farmakovigilancia (> 9 300 prípadov nežiaducich účinkov, analýza WHO) preukázala relatívne riziko statínov pre nárast transamináz v hodnote relatívneho rizika 3,0 (27). Analýza vo Švédsku preukázala výskyt „statínovej transaminitídy“ (nárast sérových transamináz) v úrovni 1,2 prípadov na 100 000 pacientov liečených statínmi (28). Udialo sa tak najmä pri liečbe atorvastatínom a simvastatínom (28). Užívanie statínov u pacientov s kompezovaným pečenným ochorením sa však pokladá za bezpečné (29).

Gastrointestinálne prejavy a statíny

Dotazníková štúdia preukázala nárast flatulencie u užívateľov statínov (bol to najčastejší nežiaduci gastrointestinálny prejav), a necelých 5 % osôb (4,8 %) preto aj prerušilo túto liečbu (30). Iné nežiaduce prejavy boli poruchy prehĺtania, dyspepsia, obštipácia, hnačka, nauzea a zvracanie. Viac sa vyskytli u žien, u konzumentov alkoholu, pri vyššej dávke statínu a u diabetikov (30). Nepokladá sa to za dôvod nepodávať statíny.

Renálne prejavy a statíny

Sledovanie s analýzou 36 štúdií s rosuvastatínom, kde bolo > 40 000 pacientov, preukázalo „len“ u 536 osôb poškodenie obličiek. Išlo obvykle o hypertonikov, osoby so srdcovým

zlyhávaním, diabetikov a o osoby s glomerulárnou filtráciou pri začatí liečby statínmi < 60 ml/min. Nebol prítomný rozdiel medzi pacientmi liečenými statínom a liečenými placebom a ani medzi pacientmi liečenými dávkou 40 mg/denne versus len 10 mg/denne (31). Okrem toho dve metaanalýzy nepreukázali u statínov zhoršenie renálnych funkcií, ak pri začatí liečby mali zníženú renálnu funkciu. Ba naopak, prejavil sa trend k zlepšeniu renálnej funkcie (32, 33). V uvedených metaanalýzach sa u osôb s chronickou nefropatiou preukázal pokles KV mortality i výskytu KV príhod, nie však u dialyzovaných pacientov (32, 33).

Asociácia liečby statínmi s mikroalbuminúriou je v dôsledku interferencie statínov s tubulárnou reabsorpciou albumínu. Tu však nejde o prítomnosť renálnej dysfunkcie (34, 35).

Diabetes a statíny

Popísaný je nárast incidencie nového diabetu 2. typu pri liečbe tiazidovými diuretikami, betablokátormi, glukokortikoidmi, niacínom, inhibítormi proteázy a tiež statínmi (36, 37, 38). Regulačné liekové organizácie (EMA, FDA, ŠUKL a podobne) žiadali, aby tzv. safety information dokladovala uvedené skutočnosti v SPC dokumentoch u statínov, a odporúča skríning prítomnosti diabetu a kontrolu glykémii u tých pacientov, ktorí užívajú silné statíny (atorvastatín, rosuvastatín) alebo vysoké dávky statínov (15, 39).

Retrospektívna analýza štúdie JUPITER vykonala stratifikáciu účastníkov štúdie podľa rizikových faktorov pre vývoj diabetu (prítomnosti metabolického syndrómu, poruchy glukózovej tolerancie, obezity, zvýšenej sérovej hladiny HbA1c) a preukázala u osôb ≥ 1 zo spomínaných štyroch rizikových faktorov vývoja diabetu, o 28 % zvýšené riziko vývoja diabetu liečbou statínom (rosuvastatínom). U osôb bez prítomnosti rizikového faktora sa zvýšenie výskytu diabetu nezistilo (40).

Ešte treba pripomenúť, že diabetici, ale i „pre-diabetici“ obvykle profitujú z liečby statínmi redukcíou KV mortality/morbidity, a preto im túto liečbu ponúkame.

Erektálna dysfunkcia a gynekomastia pri liečbe statínmi

Statíny sú protektívne pri erektilnej dysfunkcii, pretože zlepšujú endotelovú funkciu, najmä u osôb s dyslipidémiou (41).

Údaje z hlásení nežiaducich účinkov liekov v Taliansku poukazujú na možnú súvislosť výskytu gynekomastie s liečbou statínmi, najmä silnými (42). Iné sledovania to však nepreukázali.

Intersticiálne pľúcne ochorenie a statíny

Intersticiálne pľúcne ochorenie sa pokladá za idiosynkratickú zriedkavú reakciu pri liečbe statínmi. Štúdia COPDGene preukázala u fajčiarov pri liečbe statínmi zvýšený výskyt intersticiálnych pľúcnych abnormalít (napríklad poruchu difúzie kyslíka), nie však výskyt intersticiálneho pľúcneho

ochorenia (43). Väčšina Odporúčaní pre dyslipidémiu podporuje benefit statínov u fajčiarov, najmä proti ich zvýšenému riziku KV ochorenia.

Nádorové ochorenia a statínová liečba

Veľká metaanalýza (2010) preukázala bezpečnosť statínov u týchto chorých a nepreukázala súvislosť liečby statínmi s nárastom incidencie malígnych nádorov (44). Potenciálny preventívny a protektívny vplyv liečby statínmi sa preukázal pri melanóme, pri endometriálnej neoplázii a pri non-Hodgkinovom lymfóme (45).

Rizikové faktory pre vznik intolerancie statínov a pre nežiaduce účinky pri liečbe statínmi

Endogénne rizikové faktory

Jestvujú doklady o tom, že nositelia genetického polymorfizmu enzýmov a transportérov „statínového metabolismu“ (gén SLCO1B1 transportéra) majú zvýšené riziko „statínových nežiaducich účinkov“. Ide najmä o myotoxicitu, a najmä sa tak stáva pri simvastatíne vo vysokej dávke podľa klinickej štúdie SEARCH (46). Ide však aj o iné génové lokalizácie, napríklad polymorfizmus C34353T v ABCB1 a týka sa to najmä atorvastatínu a myalgie (47). Rozpoznávanie prítomnosti polymorfizmov génov by iste bolo užitočné v prevencii nežiaducich účinkov statínov. Teda tieto osoby by ich nemali užívať.

Vysoký vek (> 80 rokov) a ženské pohlavie sú ďalšími rizikovými faktormi.

Niektorí autori za rizikový faktor pokladajú nízky BMI a tiež rodinnú anamnézu prítomnej myopatie. Aj anamnéza prítomnosti elevácie CK v sére je rizikovým faktorom a tiež anamnéza nejasnej myalgie, artralgie a tendinopatie (3).

Tiež veľká skupina neuromuskulárnych ochorení je rizikovým faktorom. Ide o amyotrofickú laterálnu sklerózu, dermatomyozitídu, McArdle ochorenie, mitochondriálnu myopatiu, myastheniu gravis, myotónnu dystrofiu a mnohé ďalšie ochorenia (3).

Zraniteľné sú i osoby s ťažkým renálnym ochorením, s akútnym či dekompenzovaným hepatálnym ochorením, tiež so srdcovým zlyhávaním (pokročilým), s neliečenou hypotyreózou a s diabetom (3).

Exogénne rizikové faktory

Použitie vysokej dávky statínov, abúzus alkoholu, používanie návykových látok (napríklad kokainu, amfetamínu), používanie antipsychotík, gemfibrozilu, kyseliny nikotínovej, amiodarónu, verapamilu, warfarínu, cyklosporínu, makrolidových antibiotík, antimykotík (azolového typu), inhibítorov proteáz a veľkých dávok grapefruitu patria k uvedeným rizikovým faktorom. Asi i vyčerpanie organizmu ťažkou

námahou, veľkou svalovou prácou osoby nenaviknutej na takúto záťaž, taktiež prekonanie ťažkej operácie či vyčerpaná osoba s chronickým ochorením sú ľahšie zraniteľné prípady vzhľadom na intoleranciu statínov (3).

Holbrook et al. (48) zhodnotili prípady statínovej rabdomyolýzy (podľa údajov Health Canada's Canadian Vigilance Program a tiež podľa údajov FDA's Adverse Event Reporting System), kde pokladali dávku 10 mg atorvastatínu denne za referenčnú: 1. Riziko rabdomyolýzy sa zvýšilo štvornásobne pri štvornásobnom náraste dávky atorvastatínu, ale až 11-násobne pri osemnásobnom zvýšení dávky. 2. Priemerný vek chorých bol 64 rokov, dve tretiny z toho boli muži. 3. Často tu boli prítomné i iné ochorenia, ako renálna dysfunkcia (17 % osôb), akútne renálne zlyhanie (20 %), dialýza (5 %) alebo úmrtie (8 %).

V prospektívnej štúdii pacientov liečených statínmi, v porovnaní s neliečenými statínmi (kde zaradené osoby boli podobného veku a pohlavia), malo len 3,2 % chorých svalové symptómy, pričom svalová slabosť, hodnotená objektívne, sa preukázala len u 15 % zo symptomatických chorých. Nežiaduce účinky hlásilo 21 % osôb liečených statínmi, ale len 5,9 % osôb bez tejto liečby. Výskyt nežiaducich účinkov bol vyšší u starších osôb, u pacientov s dlhším trvaním liečby statínmi, u diabetikov, u osôb s nižším BMI a u pacientov po prekonanej cievnej mozgovej príhode (49).

Riziko „statínových nežiaducich účinkov“ súvisí s hladinou statínu v sére. Pridanie iného liečiva k liečbe statínom môže zvýšiť sérovú hladinu statínu, potom ide o liekovú interakciu, obvykle v dôsledku podobnej metabolickej dráhy, a zvyčajne ide o inhibíciu izoenzýmu CYP3A4 (napríklad azolové antimykotiká, makrolidové antibiotiká) (50, 51, 52).

Z praktického hľadiska treba zdôrazniť, že používanie 80 mg dávky simvastatínu nie je správne vzhľadom na riziko myopatie. Avšak údaje zo sledovaní dokazujú, že mnohí chorí s myopatiou brali súčasne i amiodarón, diltiazem a amlodipín.

Diagnostika statínovej intolerancie

Istá štúdia na tzv. lipidickej klinike, kde ošetrovali aj pacientov so statínovou intoleranciou a kde dominantným prejavom intolerancie bola myalgia bez zvýšenia sérovej koncentrácie CK, porovnala osoby so statínovou intoleranciou s osobami bez intolerancie. Medzi osobami s intoleranciou bolo viac belochov a hypertonikov. Prekvapením štúdie však bolo, že u osôb so statínovou intoleranciou nebolo viacej pacientov s renálnym ochorením, diabetikov, osôb s ochorením štítnej žľazy a osôb s elektrolytovými abnormalitami, či u osôb užívajúcich lieky podozrivých v súvislosti s interakciou. Väčšina osôb so statínovou intoleranciou mala intoleranciu voči ≥ 2 statínom, ale > 50 % z týchto osôb bolo úspešne presunutých na liečbu alternatívnym statínom (53).

Úloha rutinného laboratórneho monitorovania pečeno-
vých enzýmov alebo CK v sére po začatí liečby statínom je
veľmi nejasná. Asi je vhodná len pre osoby, ktoré po začatí
liečby statínom majú nežiaduce symptómy. Výnimkou by
mohla byť osoba, obávajúca sa nežiaducich účinkov, ktorá
potrebuje upokojenie, že liečba statínom je bezpečná (často
sú to osoby s polymorbiditou a polyfarmakoterapiou) (54).

A tak je diagnostika vlastne klinická (vznik symptómov
po začatí liečby statínom, či po zvýšení dávky statínu alebo
po zámene liečby za iný statín) a súčasne laboratórna, najmä
u pacientov so vznikom symptómov (hodnotenie sérových
transamináz, CK a kreatinínu).

Liečebný prístup k pacientom so statínovou intoleranciou

Ešte pred samotným prístupom k liečbe niekoľko dôle-
žitých údajov. Retrospektívna štúdia preukázala u pacientov
s dokladovanou „simvastatínovou myopatiou“ podobnú
intoleranciu aj na ďalšie statíny (atorvastatín, rosuvastatín,
pravastatín a fluvastatín). Až u 62 % – 81 % týchto chorých
sa ukázala „statínová myopatia“ k jednému či viacerým z uve-
dených ďalších statínov (55). Ak sa však títo chorí potom
presunuli k liečbe fibrátom, cholestyramínom a ezetimibom,
tak len u 17 % – 32 % z nich sa vyvinula „nová myopatia“
(55). A tak opätovné nasadenie statínu, po prerušení predchá-
dzajúcej liečby pre symptómy je dôležité – jednak hľadaním
inej možnosti liečby chorého, ale aj potvrdením statínovej
intolerancie.

Veľká retrospektívna štúdia (> 11 100 pacientov so statí-
novou intoleranciou, a preto s prerušením liečby statínom)
preukázala, že: a) 92 % osôb s novonasadenou liečbou statí-
nom užívalo túto liečbu aj po roku od nahlásenia intolerancie,
b) spomedzi 2 721 pacientov, ktorým nasadili znova liečbu
„tým istým“ statínom, užívalo 1 295 z nich (t. j. asi 50 %
z nich) aj po roku liečby tento statín bez problémov (56).
A podobných prác je viac. Poučením je skutočnosť, že mnohí
pacienti s intoleranciou statínu sa môžu k nemu neskôr vrátiť,
alebo prejsť k liečbe iným statínom (57). Prípadne by mohli
túto liečbu užívať intermitentne (57).

Princípy manažmentu (liečby) statínovej intolerancie/ nežiaducich účinkov

Pri prevencii intolerancie je dôležitá spolupráca „lekár-pa-
cient“, pretože edukovaný pacient potom rešpektuje nasadenú
liečbu, neužíva „zakázané lieky“ a vedie správnu životosprávu
(58). Ide o: a) Správnu indikáciu statínu a jeho dávky, ide
aj o kontrolu pôsobenia liečby na pokles sérového LDL-Ch
a aj o edukáciu pacienta, ktorý pochopí, že následne sa tým
priaznivo ovplyvní jeho KV prognóza. b) Pred liečbou sa
vylúčia okolnosti možnej kontraindikácie liečby statínmi
(uvádzané vyššie i v tejto práci). c) Lekár sleduje kontinuálne

pacienta, upozorní ho na možné nežiaduce účinky a analyzuje
situáciu s intoleranciou, ak táto vznikne. d) Hoci diabetici
sú vo vyššom riziku vzniku statínovej intolerancie, nemožno
ich z liečby statínom vylúčiť, keďže ide obvykle aj o osoby
s veľmi zvýšeným KV rizikom. e) Ak vznikne intolerancia,
treba pacienta (aj laboratórne) vyšetriť, hľadať kofaktory in-
tolerancie (napríklad užívanie iného lieku či hľadanie iných
rizikových faktorov), tieto prípadne vylúčiť a pacienta potom
o tejto príčine edukovať a s úpravou prejavov intolerancie (po
preručení liečby) sa k liečbe týmto statínom (asi v nižšej dávke)
či k liečbe iným statínom vrátiť. Predovšetkým, ak je chorý vo
vysokom KV riziku. f) Niekedy treba liečbu statínom opustiť
(ak sú prejavy intolerancie i po ďalších statínoch) a nasadiť
inú liečbu (fibrátmi, ezetimibom, cholestyramínom). V blízkej
dobe predpokladáme liečbu inhibítormi PCSK9 (59, 60).

Liečba svalových symptómov pri statínovej intolerancii Vitamín D

Jeho deficit je zriedkavou príčinou myopatie. Nepoznané
mierne deficiencie D vitamínu sú jednou z reverzibilných príčin
„statínovej myalgie/myozitídy“. Isté sledovanie (150 pacientov
so statínovou intoleranciou, s myalgiou či myozitídou, s níz-
kou hladinou sérového 25-hydroxy vitamínu D [< 32 ng/ml],
a preto s podávaním D-vitamínu v dávke 50 000 j. dvakrát
týždenne počas troch týždňov) preukázalo, že po prerušení
liečby statínom a trojtýždňovej spomínanej liečbe vitamínom
D, novonasadená statínová liečba a raz týždenne podávaný
vitamín D viedli u 87 % liečených k bezproblémovej ďalšej
liečbe (medián sledovania 8,1 mes, len 78 % liečených dosiahlo
normálnu hladinu sérového vitamínu D) (61). Iná práca však
toto nepotvrdila (62), a tak asi potrebujeme placebom kontro-
lovanú štúdiu s D-vitamínom u statín intolerantných osôb.

Koenzým Q10

Jeho deficit sa predpokladá ako potenciálny mechaniz-
mus „statínovej myopatie“, hoci jeho suplementácia a jej
benefit nie sú úplne klinicky objasnené. Zlatohlávek a spol.
(českí kolegovia) u 28 pacientov so statínovou myopatiou
po šesťmesačnej liečbe koenzýmom Q10 v dávke 30 mg
dvakrát denne preukázali klinický benefit, t. j. pokles my-
algií u chorých (63). Aj Feđačko et al. (slovenskí kolegovia
z pracoviska prof. Pellu, Košice) podávali 60 pacientom so
„statínovou myopatiou“ v dvojito zaslepenej štúdii koenzým
Q10 v dávke 200 mg/d spolu so selénom (200 ng/denno)
a tiež preukázali benefit, poklesom symptómov v intenzite,
ale i ich vymiznutím u niektorých pacientov (64). Toto však
v ďalšej štúdii nepotvrdili Bookstaver et al. (65).

Non-statínová hypolipidemická liečba

Onedlho to budú inhibítory PCSK9 (proprotein conver-
tase subtilisin/kexin type 9) (59, 60), ďalej inhibítory mikro-
zonálneho triglyceridového transfer proteínu a tiež inhibítory
syntézy ApoB (59). Iste i fibráty, ezetimib a cholestyramín.

Záver

V tomto článku ide o zhrnutie známych údajov o statínovej intolerancii a o nežiaducich účinkoch statínov. Ide o záležitosť praktickej medicíny, čiže sa týka praktikov, internistov i kardiológov či diabetológov. Ide o úpravu (t. j. redukciu) zvýšeného sérového LDL-Ch s cieľom redukovať výskyt KV príhod i mortality u postihnutých chorých (66).

Predpokladáme preto užitočnosť článku pre spomínaných odborníkov. Poukazujeme na diagnostiku i na liečebný prístup. Dúfame, že sa to prejaví v lepšej liečbe chorých a súčasne v lepšej bezpečnosti tejto liečby.

Práca bola podporená grantmi VEGA 1/0939/14 a VEGA 1/0886/14.

Literatúra

- Mancini GBJ, Tashakkor AY, Baker S, et al. Diagnosis, Prevention and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Working Group Consensus Update. *Canadian J Cardiol* 2013;29:1553-1568.
- Banach M, Rizzo M, Toth PP et al. Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci* 2015;11:1-23.
- Mancini GB, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol* 2011;27:635-662.
- Mammen AL, Gaudet, D, Brisson D, et al. Increased frequency of DRB1*11:01 in anti-hydroxymethylglutaryl-coenzyme. A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1233-1237.
- Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003;289:1681-1690.
- Armour R, Zhou L. Outcomes of statin myopathy after statin withdrawal. *J Clin Neuromuscul Dis* 2013;14:103-109.
- Hubal MJ, Reich KA, Biase AD, et al. Transcriptional deficits in oxidative phosphorylation with statin myopathy. *Muscle Nerve* 2011;44:393-401.
- Galtier f, Mura T, Raynaud de Mauverger E, et al. Effect of a high dose of simvastatin on muscle mitochondrial metabolism and calcium signalling in healthy volunteers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012;263:281-286.
- Sirvent P, Fabre O, Bordenave S, et al. Muscle mitochondrial metabolism and calcium signaling impairment in patients treated with statins. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012;259:263-268.
- Larsen S, Stride N, Hey-Mogensen M, et al. Simvastatin effects on skeletal muscle: relation to decreased mitochondrial function and glucose intolerance. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:44-53.
- Padala S, Thompson PD. Statins as a possible cause of inflammatory and necrotizing myopathies. *Atherosclerosis* 2012;222:15-21.
- Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, et al. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme. A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2012;64:4087-4093.
- Sample SJ. Statin therapy, myopathy and exercise – a case report. *Lipids Health Dis* 2012;11:40-47.
- Parker BA, Augeri AL, Capizzi JA, et al. Effect of statins on creatine kinase levels before and after a marathon run. *Am J Cardiol* 2012;109:282-287.
- Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10:264-271.
- Rojas-Fernandez CH, Cameron JC. Is statin-associated cognitive impairment clinically relevant? A narrative review and clinical recommendations. *Ann Pharmacother* 2012;46:549-557.
- McGuinness B, O'Hare J, Craig D, et al. Cochrane review on "Statins for the treatment of dementia". *Int J Geriatr Psychiatry* 2013;28:119-126.
- Pandey RD, Gupta PP, Jha D, et al. Role of statins in Alzheimer's disease: retrospective meta-analysis for commonly investigated clinical parameters in RCTs. *Int J Neurosci* 2013;123:521-525.
- Abdulrazzaq HA, Sulaiman SA. Neurological adverse drug reactions and statin therapy. *Int J Pharm Sci* 2012;4:446-449.
- Golomb BA, Evans MA, Dinmsdale JE, et al. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2012;172:1180-1182.
- Mansi I, Frei CR, Pugh MJ, Mortensen EM. Psychologic disorders and statin use: a propensity score-matched analysis. *Pharmacotherapy* 2013;33:615-626.
- McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:2149-2156.
- Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. Statin therapy and cataract in type 2. diabetes. *Diabetes Metab* 2011;37:139-143.
- Machan CM, Hrynchak PK, Irving EL. Age-related cataract is associated with type 2. diabetes and statin use. *Optom Vis Sci* 2012;89:1165-1171.
- de Jong HJ, Klungel OH, van Dijk L, et al. Use of statins is associated with an increased risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:648-654.
- De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M, et al. Impact of statin discontinuation on mortality in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:809-816.
- Kwon H, Lee SH, Kim SE, et al. Spontaneously reported hepatic adverse drug events in Korea: multicenter study. *J Korean Med Sci* 2012;27:268-273.
- Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol* 2012;56:374-380.
- Malaguarnera M, Vacante M, Russo C, et al. Rosuvastatin reduces nonalcoholic fatty liver disease in patients with chronic hepatitis C treated with α -interferon and ribavirin. Rosuvastatin reduces NAFLD in HCV patients. *Hepar Mon* 2011;11:92-98.
- Abdulrazzaq HA, Sulaiman SA. Why cardiac patients discontinued lipid lowering agents: view on gastrointestinal adverse reactions and their risk factors. *Int J Pharm Sci* 2012;4(suppl 1):374-378.
- Stein EA, Vidt DG, Shepherd J, et al. Renal safety of intensive cholesterol-lowering treatment with rosuvastatin: a retrospective

- analysis of renal adverse events among 40.600 participants in the rosuvastatin clinical development program. *Atherosclerosis* 2012;221:471-477.
32. Upadhyay A, Earley A, Lamont JL, et al. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:251-262.
 33. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, et al. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:263-275.
 34. Robles NR, Velasco J, Mena C, et al. Increased frequency of microalbuminuria in patients receiving statins. *Clin Lipidol* 2013;8:257-262.
 35. van der Tol A, Van Biesen W, Van Laecke S, et al. Statin use and the presence of microalbuminuria. Results from the ERICABEL trial: a non interventional epidemiological cohort study. *PLoS One* 2012;7:e31639.
 36. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-742.
 37. Colbert JD, Stone JA. Statin use and the risk of incident diabetes mellitus: a review of the literature. *Can J Cardiol* 2012;28:581-589.
 38. Thongtang N, Ai M, Otokoza S, et al. Effects of maximal atorvastatin and rosuvastatin treatment on markers of glucose homeostasis and inflammation. *Am J Cardiol* 2011;107:387-392.
 39. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a metaanalysis. *JAMA* 2011;305:2556-2564.
 40. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risk of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012;380:565-571.
 41. Gokce MI, Gulpölönar Ö, Öztürk E, et al. Effect of atorvastatin on erectile functions in comparison with regular tadalafil use. A prospective single-blind study. *Int Urol Nephrol* 2012;44:683-687.
 42. Roberto G, Biagi C, Montanaro N, et al. Statin-associated gynecomastia: evidence coming from the Italian spontaneous ADR reporting database and literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:1007-1011.
 43. Xu J-F, Washko GR, Nakahir K, et al. Statins and pulmonary Fibrosis: the potential role of NLRP3 inflammasome activation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:547-556.
 44. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
 45. Jacobs EJ, Newton C, Thun M, Gapstur SM. Long-term use of cholesterol-lowering drugs and cancer incidence in a large United States cohort. *Cancer Res* 2011;71:1763-1771.
 46. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy- a genomewide study. *N Engl J Med* 2008;359:789-799.
 47. Hoenig MR, Walker PJ, Gurnsey C, et al. The C3435T polymorphism in ABCB1 influences atorvastatin efficacy and muscle symptoms in a high-risk vascular cohort. *J Clin Lipidol* 2011;5:91-96.
 48. Holbrook A, Wright M, Sung M, et al. Statin-associated rhabdomyolysis: is there a dose-response relationship ? *Can J Cardiol* 2011;27:146-151.
 49. El-Salem K, Ababneh B, Rudnicki S, et al. Prevalence and risk factors of muscle complications secondary to statins. *Muscle Nerve* 2011;44:877-881.
 50. Mackay JW, Fenech ME, Myint KS. Acute rhabdomyolysis caused by concurrent therapy with atorvastatin and warfarin. *Br J Hosp Med (Lond)* 2012;73:106-107.
 51. Alreja G, Inayatullah S, Goel S, et al. Rhabdomyolysis caused by an unusual interaction between azithromycin and simvastatin. *J Cardiovasc Dis Res* 2012;3:319-322.
 52. Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl J Med* 2011;365:285-287.
 53. Harris LJ, Thapa R, Brown M, et al. Clinical and laboratory phenotype of patients experiencing statin intolerance attributable to myalgia. *J Clin Lipidol* 2011;5:299-307.
 54. Elhayany A, Mishal RA, Vinker S. Is there clinical benefit to routine enzyme testing of patients on statins ? *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:185-190.
 55. Fung EC, Crook MA. Statin myopathy: a lipid clinic experience on the tolerability of statin rechallenge. *Cardiovasc Ther* 2012;30:e212-e218.
 56. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;158:526-534.
 57. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J* 2013;166:597-603.
 58. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, et al. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol* 2012;6:208-215.
 59. Murín J, Pernický M, Kiňová S. Nové liečebné prístupy k dyslipidémii. *Cardiology Lett* 2014;23:197-206.
 60. Murín J. Môžeme zlepšiť kardiiovaskulárnu prognózu pacientov ďalšou úpravou sérovej hladiny LDL-cholesterolu? *Cardiology Lett* 2014;23:26-29.
 61. Glueck CJ, Budhai SB, Masineni SS, et al. Vitamin D deficiency, myositis-myalgia, and reversible statin intolerance. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1683-1690.
 62. Kurnik D, Hochman I, Vesterman-Landes J, et al. Muscle pain and serum creatine kinase are not associated with low serum 25(OH) vitamin D levels in patients receiving statins. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:36-41.
 63. Zlatohlávek L, Vrablik M, Grauova B, et al. The effect of coenzyme Q10 in statin myopathy. *Neuro Endocrinol Lett* 2012;33(suppl 2):98-101.
 64. Fedacko J, Pella D, Fedackova P, et al. Coenzyme Q(10) and selenium in statin-associated myopathy treatment. *Can J Physiol Pharmacol* 2013;91:165-170.
 65. Bookstaver DA, Burkhalter NA, Hatzigeorgiou C. Effect of coenzyme Q10 supplementation on statin-induced myalgias. *Am J Cardiol* 2012;110:526-529.
 66. Dobre D, Rossignol P, Murín J, et al. Statin therapy and clinical outcomes in myocardial infarction patients complicated by acute heart failure: insights from the EPHEsus trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15:221-227.