

# Statiny a myopatie

prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc. †

Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

Statiny jsou neúčinnější a nejrozšířenější léky na snížení LDL cholesterolu (low-density lipoprotein) a redukuje riziko vzniku kardiovaskulárních příhod. Statinové myopatie jsou klinicky významnou příčinou intolerance statinů a ukončení léčby. Spektrum statinových myopatií se pohybuje od častých, klinicky benigních myalgií, zvýšení sérové kreatinkinázy, svalové slabosti až po nekrotizující myopatie, včetně nedávno popsané autoimunitní nekrotizující myopatie indukované statiny a v současné době velmi vzácné rabdomyolýzy. Riziko statinové myopatie může být sníženo identifikací rizikových pacientů a/nebo odstraněním některých léků nebo látek, u kterých dochází k nepříznivé interakci se statiny. Doporučený postup u pacientů s intolerancí statinů závisí na závažnosti myopatických projevů a hladině sérové kreatinkinázy. U mírných myopatií je možno změnit druh statinu, zejména na fluvastatin nebo nízké dávky rosuvastatinu nebo přejít na alternující dávkovací režim. U těžších myopatií a výrazně zvýšené hladiny kreatinkinázy musí být léčba statiny přerušena.

**Klíčová slova:** statinová myopatie, intolerance statinů, nekrotizující myopatie, doporučený postup u statinových myopatií.

## Statins and myopathy

Statins are the most effective and widely used drugs to reduce low-density lipoprotein cholesterol and reduce cardiovascular events. Statin-related myopathy is a clinically important cause of statin intolerance and discontinuation. The spectrum of statin-related myopathy ranges from common but clinically benign myalgia, serum creatine kinase elevations, muscle weakness, necrotizing myopathy including recently discovered immune-mediated statin-associated necrotizing myopathy and at present very rare rhabdomyolysis. The risk of statin-associated myopathy can be minimized by identifying vulnerable risk patients and/or by eliminating statin interactions with specific drugs. Management of statin-intolerant patients depends on the severity of myopathic symptoms and signs and levels of serum creatine kinase. Options for managing mild myopathies include statin switching, particularly to fluvastatin or lowdose rosuvastatin and nondaily dosing regimens. In severe myopathies and significantly increase creatine kinase levels treatment with statins must be discontinued.

**Key words:** statin-related myopathy, statin intolerance, necrotizing myopathy, management of statin myopathies.

Neurol. praxi 2013; 14(6): 302–304

## Seznam zkratk

ADP – adenosin difosfát

ALT – alaninaminotransferáza

AST – aspartátaminotransferáza

ATP – adenosin trifosfát

CK – sérová kreatinkináza

CK-MM – izoenzym obsahující dvě M podjednotky

DDD – doporučená denní dávka

GGT – gamaglutamyltransferáza

HMG-CoA – 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A

HMG-CoAR – 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktáza

LDL – lipoproteiny s nízkou hustotou – low density lipoproteins

Statiny patří k neúčinnějším a nejčastěji indikovaným lékům ze skupiny hypolipidemik. Jejich přínos v léčbě a prevenci kardio i cerebrovaskulárních onemocnění je dokumentován řadou klinických studií.

Nárůst spotřeby statinů v České republice je zaznamenáván hlavně zejména v posledním desetiletí (obrázek 1). V roce 2012 bylo v ČR expedováno 3,6 milionů balení atorvastatinu, což odpovídá 195,7 milionům doporučených denních dávek (DDD), a atorvastatin tak zaujímá jedno z předních míst ze všech expedovaných léků

(Doseděl et al., 2011; SUKL). V současné době je v ČR registrováno pět druhů statinů: atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, simvastatin a rosuvastatin. Není registrován žádný přípravek s pravastatinem.

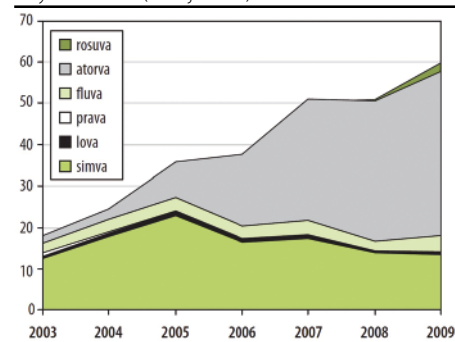
Statiny patří k inhibitorům 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reduktázy. Inhibují klíčový enzym syntézy cholesterolu (přeměnu HMG-CoA na kyselinu mevalonovou), a tím je omezena intrahepatální syntéza cholesterolu. Pokles koncentrace cholesterolu v jaterních buňkách indukuje zvýšení počtu LDL receptorů (lipoproteinů s nízkou hustotou – low density lipoproteins) na povrchu buněk a následně zvýšené vychytávání LDL částic z plazmy. Statiny ovlivňují příznivě celé lipoproteinové spektrum (snižují např. i syntézu apolipoproteinu B) a mají další pleiotropní vlastnosti, které se podílejí na snižování kardiovaskulárního rizika (např. příznivý vliv na stabilizaci aterosklerotických plátů).

Statiny jsou většinou dobře tolerovány a nežádoucí účinky nejsou časté. K nejzávažnějším nežádoucím účinkům statinů patří myotoxicita, která se může projevit celou škálou poškození od nelehčích až po nekrotizující proces (Dalakas, 2009; Richter et Špalek, 2010). Riziko rozvoje myopatie je obecně vyšší po lipofilních statinech (např. simvastatin, atorvastatin a lovastatin) nežli po hydrofilních

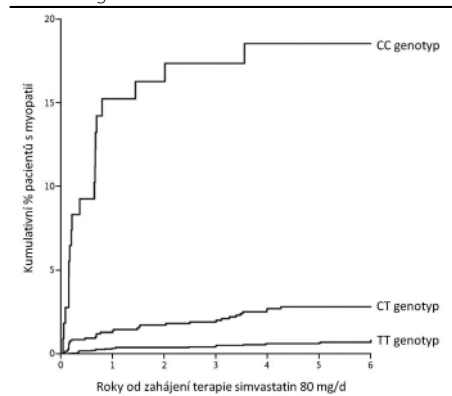
(např. pravastatin a rosuvastatin). Uváděná incidence myopatie v kontrolovaných studiích je většinou podstatně nižší nežli jejich výskyt v klinické praxi, a proto v tomto sdělení nejsou citovány výsledky konkrétních studií. Myopatické projevy se vyskytují asi u 10–15% pacientů, kteří užívají statiny (Sathasivam et Lecky, 2008; Joy et Hegele, 2009; Fernandez et al., 2011; Oskarsson, 2011; Rallidis et al., 2012). Nejčastější bývají po simvastatinu (18%), následuje atorvastatin (15%), pravastatin (11%) a nejmenší výskyt se udává po fluvastatinu (5%) (Tomaszewski et al., 2011; Mastaglia et Needham, 2012).

**Patofyziologický mechanismus** statinových myopatií není dosud zcela objasněn. Prvotní úva-

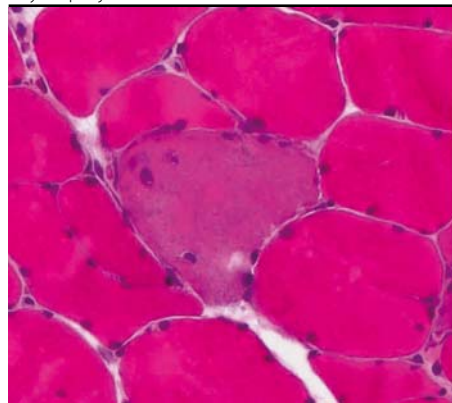
**Obrázek 1.** Stoupající spotřeba statinů v ČR v letech 2003–2009 vyjádřená počtem DDD/1 000 obyvatel/den (zdroj SÚKL)



**Obrázek 2.** Srovnání výskytu statinové myopatie u variant genu SCLO1B1



**Obrázek 3.** Nekrotické svalové vlákno bez zánětlivých projevů



ha o významu sníženého obsahu sarkolemálního cholesterolu se ukazuje jako málo pravděpodobná. Některé genetické poruchy se sníženými hladinami cholesterolu nejsou asociovány s myopatií. Do popředí se dostává role isoprenooidů, které jsou vedlejšími produkty HMG-CoA reduktázové cesty a mají klíčovou roli v apoptóze myofibril. Jejich redukce vede ke zvýšení cytosolového kalcia, které aktivuje kaskádu vedoucí k buněčné smrti. Uplatňuje se i role ubiquinonu (koenzymu Q10), který je rovněž produktem HMG-CoA reduktázové cesty a jeho deplece vede k následné mitochondriální dysfunkci. Vliv může mít i alterace ubiquitin–proteasomové cesty a také genetická predispozice (Vaklavas et al., 2009; Kunc, 2009). Byla identifikována oblast genu SCLO1B1 a zjištěno, že nositelé méně běžné alely C mají vyšší plazmatické koncentrace statinů a vyšší riziko myopatie. Bylo zjištěno 4,5násobné zvýšení rizika myopatie u CT heterozygotů a dokonce 16násobné u CC homozygotů, ve srovnání s TT homozygoty běžně se vyskytujícími v populaci (obrázek 2) (The SEARCH collaborative group, 2008; Ghataka et al., 2010).

Statiny jsou metabolizovány převážně dvěma různými izoformami enzymatického systému cytochromu CYP-450. Lovastatin, simvastatin a atorvastatin cestou CYP3A4 a fluvastatin CYP2C9. Rosuvastatin je převážně vylučován

v nezměněné formě stolicí a močí a jen 10 % je metabolizováno CYP2C9.

Myotoxicity může být způsobena také interakcí s enzymatickým systémem cytochromu CYP-450.

Inhibitory jednotlivých izoform mohou zvyšovat koncentrace těch statinů, které jsou substráty dané izoformy (Doseděl et al., 2011).

Byly identifikovány i **rizikové faktory** pro rozvoj statinové myopatie a možné lékové interakce (tabulka 1, 2) (Joy a Hegele, 2009; Rallidis et al., 2012)

### Myopatie po statinech se může manifestovat v různých formách

Asymptomatické zvýšení kreatinkinázy (CK) – **hyper-CK-émie** se vyskytuje asi v 5 %. CK je jeden z klíčových enzymů energetického metabolismu buněk. Katalyzuje přeměnu kreatinu na kreatinfosfát pomocí adenosin trifosfátu (ATP), který se tím mění na adenosin difosfát (ADP) a opačně. V kosterních svazech převažuje izoenzym CK-MM (98 %). Hladina CK je v současnosti považována za nejcitlivější laboratorní indikátor svalového, resp. neuromuskulárního poškození. Dalšími enzymy, které se uvolňují při poškození svalového vlákna, jsou alaninaminotransferáza (ALT) a aspartátaminotransferáza (AST). Častou chybou bývá interpretace zvýšení ALT a AST jako hepatopatie. Důležité je doplnit vyšetření hladiny gamaglutamyltransferázy (GGT), která je specifickým markerem jaterního poškození. Při normální hladině GGT a zvýšené CK, jde o postižení svalové

a ne jaterní (Smiley et al., 2009). Vždy je třeba vzít v úvahu jiné možné příčiny zvýšení CK, např. větší svalovou zátěž, abúzus alkoholu nebo jiných drog, onemocnění štítné žlázy, zejména hypotyreózu, jiné myopatie, ale i denervace s atrofiemi svalových vláken, zejména u onemocnění motoneuronu (ale jen velmi vzácně u polyneuropatií).

**Myalgie** jsou nejčastěji se vyskytujícími projevy (10–12 %) a mohou být s normální i zvýšenou hladinou CK.

**Myopatie** s projevy svalové slabosti se vyskytují již méně často (0,1–0,5 %).

**Nekrotizující myopatie** jsou závažné, jsou charakterizovány histologickým obrazem disperzní nekrózy svalových vláken bez zánětlivé infiltrace a typický je vzestup CK v séru. V EMG je přítomna abnormální spontánní aktivita (fibrilace a pozitivní ostré vlny) a myogenní vzorec. Nejčastěji jsou toxické a kromě statinů k nim může dojít i po jiných látkách (labetalol, propofol, cyklosporin, tacrolimus), rovněž po alkoholu, vzácně i jako myopatie kritického stavu nebo postinfekční a jsou většinou ireverzibilní.

V současné době velmi vzácnou komplikací po statinech je **rabdomyolýza** s myoglobinuurií (0,04–0,2 %). Častější výskyt rabdomyolýzy po cervastatinu vedl k jeho stažení z distribuce.

Po statinech může dojít také k **manifestaci** jiných, **dosud asymptomatických myopatií** (např. dědičných metabolických myopatií). Se statiny mohou být asociovány také **zánětlivé myopatie** (Kuncová et al., 2012; Padala et Thompson, 2012).

**Tabulka 1.** Rizikové faktory statinové myopatie

| Endogenní                                 | Exogenní                              |
|-------------------------------------------|---------------------------------------|
| Vyšší věk (> 80 let)                      | Alkohol                               |
| Hypertenze                                | Intenzivní cvičení                    |
| Diabetes mellitus                         | Operace s velkou metabolickou zátěží  |
| Nízký body mass index (BMI)               | Léky ovlivňující metabolismus statinů |
| Onemocnění ledvin a jater                 |                                       |
| Hypotyreóza                               |                                       |
| Genetický polymorfismus CYP 450 izoenzymů |                                       |
| Metabolické svalové choroby               |                                       |

**Tabulka 2.** Kontraindikované kombinace a potenciálně závažné lékové interakce statinů

| Kontraindikované kombinace                             |                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| simvastatin, lovastatin                                | ketokonazol, itrakonazol (antiomykotika), inhibitory HIV proteázy, klarithromycin                                                                                                                     |
| atorvastatin                                           | inhibitory HIV proteázy                                                                                                                                                                               |
| Kombinace s potenciálně závažnými lékovými interakcemi |                                                                                                                                                                                                       |
| simvastatin, lovastatin                                | cyklosporin, erythromycin, roxithromycin, ditiagem, verapamil, flukonazol, vorikonazol (antiomykotika), amiodaron, fibráty (kromě gemfibrozilu), grapefruit (> 1l šťávy/d), pomelo, kyselina fusidová |
| rosuvastatin                                           | cyklosporin, fibráty (kromě gemfibrozilu), inhibitory HIV proteázy                                                                                                                                    |
| atorvastatin                                           | cyklosporin, fibráty (kromě gemfibrozilu), grapefruit, pomelo, kyselina fusidová                                                                                                                      |
| fluvastatin                                            | fibráty (kromě gemfibrozilu),                                                                                                                                                                         |

Nově popsanou jednotkou je **autoimunitní nekrotizující myopatie indukovaná statiny** a její příčinou je produkce protilátek proti HMG-CoA reduktáze. Jako relevantní autoantigen byla identifikována HMG-CoA reduktáza. Jde o membránový protein s malou extracelulární doménou a anti-HMG-CoAR autoprotiilátky rozpoznávají intracelulární C-terminální část tohoto enzymu. Anti-HMG-CoAR autoprotiilátky se v mnohem menším procentu zjistily i u autoimunitních myopatií bez asociace se statiny (Werner et al., 2012), ale bez přítomnosti myopatie jejich přítomnost nebyla prokázána (Mammen et al., 2011, 2012). Tato forma myopatie se může manifestovat i po několika letech léčby statiny, někdy i po vysazení statinů a často progreduje i po vysazení statinů. Klinicky je charakterizována progredující myopatií, někdy s myalgiemi, zvýšením CK, abnormní EMG a přítomností fokálních nekroz bez zánětlivých projevů ve svalové biopsii (obrázek 3). Diagnostika je důležitá, protože jde o léčitelnou poruchu a po agresivní imunopresi (kortikoidy, IVIg, metotrexát) nebo rituximabu dochází ke zlepšení (Christopher-Stine et al., 2010; Mammen, 2011; Oskarsson, 2011; Stenzel et al., 2012). Ve dvou velkých neuromuskulárních centrech v USA (Boston a San Francisco) bylo v letech 2000–2008 diagnostikováno s tímto typem myopatie celkem 25 pacientů (13 žen, 12 mužů), délka užívání statinů do manifestace kolísala od měsíců až po 10 let (obvykle 2 roky) a u všech byl pozitivní efekt imunopresivní terapie (Grable-Espósito et al., 2010).

Společně s prim. Houškou ze Strakonice jsme vyšetřovali a léčili jednu pacientku, jejíž kazuistiku stručně uvádím: 61leté ženě byl pro zjištěnou hypercholesterolemii nasazen atorvastatin v dávce 10 mg/d. Za 16 měsíců byla zjištěna elevace CK na 10,08 ukat/l (norma < 3,2) a statin byl vysazen. Přesto docházelo k dalšímu stoupání CK a až za dalších 9 měsíců došlo k rozvoji klinických projevů myopatie (myalgie, tuhnutí svalů a symetrická proximální slabost dolních končetin). EMG nález měl charakter myogenního poškození spolu s abnormní spontánní aktivitou (fibrilace, pozitivní ostré vlny) a svalová biopsie prokázala nekrotizující myopatii bez zánětlivých změn a vakuol (doc. Zámečník, FN Motol). Myopatie nadále progredovala a hodnoty CK dosáhly 150 ukat/l. Pro progredující myopatii s nárůstem CK jsme nález hodnotili jako možnou autoimunitní nekrotizující myopatii indukovanou statiny. Byla zahájena léčba kortikoidy (nejprve injekčním metylprednisolonem celkem 5 g (10 dní), pak prednisolem 60 mg/d s pomalým snižováním a současně metotrexátem v dávce 25 mg/týden p.o. Stav se po léčbě významně zlepšil, vymizely bolesti, zvětšila se svalová síla a došlo i k významnému poklesu CK.

Vyšetření hladiny CK před nasazením statinů nepatří k běžnému standardu a je doporučováno ojedinele (Rallidis et al., 2012). Nutné vyšetření CK je však při manifestaci jakýchkoli myopatických projevů včetně myalgií. Při zvýšení CK je vždy vhodné doplnit EMG a při myopatických projevech i svalovou biopsii.

**Doporučený postup při různých formách statinové myopatie** (Sathasivam et Lecky, 2008; Smiley et al., 2009; Harper et Jacobson, 2010; Mancini et al., 2011; Rallidis et al., 2012; Brito a Montori, 2013).

**Myalgie bez elevace CK.** Pokud pacient toleruje potíže, je možno pokračovat v léčbě, případně snížit dávku. Další možností je přejít na alternující dávkování ob jeden nebo i více dnů nebo změnit druh statinu, zejména na fluvastatin nebo nízké dávky rosuvastatinu. Vždy je třeba vzít v úvahu i potenciální rizikové kombinace s jinými léky nebo látkami.

**Asymptomatická hyper-CK-émie** nebo jiné svalové příznaky. V těchto případech je nutno především vyloučit jinou etiologii. Při přijatelných potížích a CK nižší nežli je 10 × horní limit normy se doporučuje obdobný postup jako ad 1.

Při **myopatických projevech a CK více jak 10 × nad horní limit** je nutno statiny vysadit.

## Závěr

Statiny mají pro mnoho nemocných nesporný benefit, ale nelze opomenout jejich možný nežádoucí myotoxický účinek. Frekvence myopatických nežádoucích projevů je obecně nízká, ale při vysoké spotřebě statinů není nevýznamná. Při léčbě statiny je třeba vzít v úvahu rizikové faktory včetně možné interakce s dalšími léky nebo látkami. Pokud se objeví jakékoli myopatické projevy, je třeba vyšetřit sérovou CK a další postup závisí na její výši a tíži myopatických projevů.

## Literatura

1. Brito JP, Montori VM. Reinitiation of statins after statin-associated musculoskeletal symptoms. A patient-centered approach. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 243–247.
2. Dalakas MC. Toxic and drug induced myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 832–838.
3. Doseděl M, Malý J, Vlček J. Lékové interakce statinů, jejich klinická závažnost a management. *Remedia* 2011; 21: 392–397.
4. Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. Statin myopathy: A common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleve. Clin. J. Med.* 2011; 78: 393–403.
5. Ghataka A, Faheem O, Thompson PD. The genetics of statin-induced myopathy. *Atherosclerosis* 2010; 210: 337–343.
6. Grable-Espósito P, Katzberg HD, Greenberg SA, Srinivasan J, Katz J, Amato AA. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve* 2010; 41: 185–190.
7. Harper CR, Jacobson TA. Evidence-based management of statin myopathy. *Curr Atheroscler Rep* 2010; 12: 322–330.
8. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-media-

- ted necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2757–2766.
9. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: Statin-related myopathy. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 858–868.
  10. Kuncel RW. Agents and mechanisms of toxic myopathy. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 506–515.
  11. Kuncova K, Sedlackova M, Vencovsky J, Mann H, Tomcik M, Wenchich L, Zamecnik J. Inflammatory myopathy associated with statins: report of three cases. *Mod Rheumatol* 2012. DOI 10.1007/s10165-012-0778-7.
  12. Mammen AL. Autoimmune myopathies: autoantibodies, phenotypes and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 343–354.
  13. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Casciola-Rosen LA. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 713–721.
  14. Mammen AL, Pak K, Williams EK, Brisson D, Coresh J, Selvin E, Gaudet D. Rarity of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies in statin users, including those with self-limited musculoskeletal side effects. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 269–272.
  15. Mancini GBJ, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, Gupta M, Hegele RA, Ng D, Pope J. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol* 2011; 27: 635–662.
  16. Mastaglia FL, Needham M. Update on toxic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12: 54–61.
  17. Oskarsson B. Myopathy: Five new things. *Neurology* 2011; 76: S14–S19.
  18. Padala S, Thompson PD. Statins as a possible cause of inflammatory and necrotizing myopathies. *Atherosclerosis* 2012; 222: 15–21.
  19. Rallidis LS, Fountoulaki K, Anastasiou-Nana M. Managing the underestimated risk of statin-associated myopathy. *Int J Cardiol* 2012; 159: 169–176.
  20. Richter D, Špalek P. Myopatie indukovaná léky snižujícími cholesterol a triacylglyceroly. *Via pract.* 2010; 7: 23–25.
  21. Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. *BMJ* 2008; 337: a2286.
  22. Smiley III WH, Khan BV, Sperling LS. Management of the statin-intolerant patient. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009; 11: 263–271.
  23. Stenzel W, Goebel H-H, Aronica E. Review: Immune-mediated necrotizing myopathies – a heterogeneous group of diseases with specific myopathological features. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012; 38: 632–646.
  24. SUKL. Dostupné na <http://www.sukl.cz/hodnoceni-dodavek-distribuvanych-lecivych-pripravku-za-rok-2>.
  25. The SEARCH collaborative group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – A Genomewide study. *N Engl J Med* 2008; 359: 789–99.
  26. Tomaszewski M, Stępień KM, Tomaszewska J, Czuczwar SJ. Statin-induced myopathies. *Pharmacol Rep* 2011; 63: 859–866.
  27. Vakilavass C, Chatzizisis YS, Ziakas A, Zamboulis C, Giannoglou GD. Molecular basis of statin-associated myopathy. *Atherosclerosis* 2009; 202: 18–28.
  28. Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, Pak KS, Kus JE, Daya NR, Lloyd TE, Mammen 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.

Článek doručen redakci: 11. 6. 2013

Článek přijat k publikaci: 2. 8. 2013

**prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.**  
Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň  
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň  
[ambler@fnplzen.cz](mailto:ambler@fnplzen.cz)

