

Myopatia indukovaná liekmi znižujúcimi cholesterol a triacylglyceroly

MUDr. Denis Richter^{1,2}, doc. MUDr. Peter Špalek, CSc.¹

¹ Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, FNŠP Bratislava – Ružinov

² Neurologické oddelenie, FNŠP Bratislava – Nemocnica sv. Cyrila a Metoda

Hypolipidemiká sú lieky, ktoré znižujú hladinu cholesterolu, respektíve triacylglycerolov. S úspechom sa využívajú v prevencii kardiovaskulárnych príhod a ich preskripcia narastá. Hypolipidemiká sú vo všeobecnosti dobre znášané, ale patria k liekom, ktoré majú myotoxický potenciál. V posledných rokoch zaznamenávame pri liečbe hypolipidemikami nárast počtu pacientov s vedľajšími svalovými (myopatickými) účinkami. Zväčša ide o ľahšie prípady myopatie s priaznivou prognózou. Ťažké život ohrozujúce stavy (rabdomyolýza) sa vyskytujú veľmi zriedkavo. V článku je opísaná epidemiológia, klinický obraz, diagnostika a liečba myopatie indukovanej liekmi znižujúcimi cholesterol a triacylglyceroly.

Kľúčové slová: hypolipidemiká, statíny, rizikové faktory, toxická myopatia.

Drug-induced myopathy with cholesterol-lowering and triacylglycerol-lowering agents

Cholesterol-lowering and triacylglycerol-lowering agents are successfully exploited in prevention of cardiovascular incidents with increasing prescription. These agents are generally well tolerated; however they belong to a group of drugs with myotoxic effects. We have observed in recent years an increasing number of patients with muscle (myopathic) side-effects. Rhabdomyolysis, as a life-threatening condition, occurs only rarely. The paper focuses on epidemiology, symptomatology, diagnosis and therapy of drug-induced myopathy with cholesterol and triacylglycerol-lowering agents.

Key words: cholesterol and triacylglycerol-lowering agents, statins, risk factors, toxic myopathy.

Úvod

Poškodenie svalu môže spôsobovať celý rad liečiv, v praxi sa však s liekmi indukovanými myopatiemi stretávame zriedkavo (1). **Riziko rozvoja svalových komplikácií** sa zvyšuje najmä u pacientov so zníženou schopnosťou metabolizovať a vylúčiť liečivo. Ohrození sú pacienti s renálnym a hepatálnym poškodením, deti, starší pacienti. Medzi ďalšie faktory patrí polypragmázia, genetická predispozícia a vysoké dávky liečiva.

V poslednom desaťročí zaznamenávame **zvyšovaný výskyt myopatií**, ktorý súvisí s rastúcim používaním hypolipidemík. Statíny (inhibítory 3-hydroxy-3metylglutaryl-koenzýmu A reduktázy), fibráty a deriváty kyseliny nikotínovej účinne znižujú sérový cholesterol a triacylglyceroly a dokázateľne znižujú riziko kardiovaskulárnych príhod (2). Hypolipidemiká sú vo všeobecnosti dobre znášané. K častejším nežiaducim účinkom patrí hepatotoxicita a predovšetkým poškodenie svalu – od miernych subklinických foriem až po život ohrozujúcu rabdomyolýzu. Na túto skutočnosť je potrebné myslieť u každého pacienta liečeného hypolipidemikami, ak sa objavia príznaky poškodenia svalu. V klinickej praxi sa s touto problematikou stretávame v Centre pre neuromuskulárne ochorenia, s jej výskytom sa môžu relatívne často **stretnúť praktickí lekári vo svojich ambulanciách.**

Cieľom článku je podať vo forme literárneho prehľadu novšie poznatky o epidemiológii, klinickom obraze, diagnostike a liečbe myopatie indukovanej liekmi znižujúcimi cholesterol a triacylglyceroly.

Hypolipidemiká a epidemiológia

Medzi hypolipidemiká (ATC skupina C10) sa zaraďujú **statíny, fibráty, deriváty kyseliny nikotínovej a adsorbenty žľčových kyselín.** Hypolipidemiká efektívne redukujú hladinu sérového cholesterolu, respektíve triacylglycerolov, a tak znižujú riziko kardiovaskulárnych príhod.

Čo sa týka **mechanizmu účinku a farmakologických vlastností**, ide o **heterogénnu skupinu liečiv.** Statíny znižujú tvorbu endogénneho cholesterolu inhibíciou kľúčového enzýmu v syntéze cholesterolu – 3-hydroxy-3metylglutaryl-koenzýmu A reduktázy. Fibráty zvyšujú lipolýzu a znižujú hladinu VLDL, LDL cholesterolu aktiváciou lipoproteínovej lipázy. Deriváty kyseliny nikotínovej znižujú hladinu najmä sérového LDL cholesterolu, presný mechanizmus nie je známy. Adsorbenty žľčových kyselín znižujú vstrebávanie tukov v zažívacom trakte. Hypolipidemiká sú považované za bezpečné a dobre znášané, všetky však môžu spôsobiť toxické poškodenie priechne pruhovalých svalov.

Najpodrobnejšie údaje o mechanizme a epidemiológii myotoxického pôsobenia

Via pract., 2010, 7 (1): 23–25

Tabuľka 1. Rizikové faktory pre vznik myopatie pri liečbe hypolipidemikami (1).

| Rizikový faktor | Efekt |
|-------------------------|---|
| vyšší vek | komorbidita |
| polypragmázia | |
| polypragmázia | interakcia s enzymatickým systémom P450 |
| hepatálna insuficiencia | redukovaný metabolizmus |
| renálna insuficiencia | redukovaná exkrécia |
| diéta | inhibícia P450 grapefruitovou šťavou |
| komorbidita | diabetes mellitus, hypotyreóza |

Tabuľka 2. Lieky s myotoxickým potenciálom.

| |
|---|
| Antimikrobiálne/antivirálne látky |
| ketokonazol, flukonazol, amfotericín, erytromycín, klaritromycín, azitromycín, chlorochín, zidovudín |
| Blokátory Ca kanálov |
| diltiazem, verapamil |
| Tricyklické antidepresíva |
| Diuretiká |
| Kortikoidy |
| Iné |
| amiodarón, cyklosporín, kolchicín, D-penicilamín, vitamín E, interferón alfa, lítium, omeprazol, propofol, valproát sodný, vinkristín, takrolimus |

Tabuľka 3. Statíny: liekové interakcie asociované s rabdomyolýzou (upravené podľa 3).

| | Fibráty | Warfarín | Digoxín | Makrolidové antibiotiká | Antimykotiká | Deriváty kyseliny nikotínovej | Imunosupresíva a chemoterapeutiká |
|--------------|---------|----------|---------|-------------------------|--------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Atorvastatín | + | + | + | + | + | | + |
| Cerivastatín | + | + | + | + | | | + |
| Fluvastatín | + | + | + | | | | + |
| Lovastatín | + | + | + | + | + | + | + |
| Pravastatín | + | + | + | + | | + | + |
| Simvastatín | + | + | + | + | + | + | + |

máme pre najrozšírenejšie hypolipidemiá – **statíny**. V patomechanizme sa uplatňujú štrukturálne zmeny sarkolémy (obal svalového vlákna), znížená tvorba koenzýmu Q10 (CoQ10) a poruchy mitochondriálneho metabolizmu. Histologické nálezy zahŕňajú nekrózu svalových vlákien, akumuláciu autofagických lyzozómov, ojedinele ľahkú zápalovú reakciu. V rámci klinických štúdií so statínmi sa zaznamenala aspoň prechodná elevácia kreatínkinázy (CK) u 35 % pacientov, symptomatické myopatické vedľajšie účinky sa objavili u 10 – 15 % probandov, rabdomyolýza bola relatívne zriedkavá – do 0,5 % (4). V rámci bežnej populácie je frekvencia vedľajších účinkov pravdepodobne vyššia. Porovnanie jednotlivých statínov je pre rozdielne metodiky sledovania a polypragmáziu pomerne náročné. Nízky výskyt myopatických nežiaducich účinkov vykazuje fluvastatín, naopak niekoľko desiatok fatálnych rabdomyolýz pri užívaní cerivastatínu viedlo k stiahnutiu preparátu z trhu (5).

Fibráty môžu spôsobovať podobné poškodenie svalu ako statíny. Riziko myopatie je však výrazne vyššie – v porovnaní s placebom asi 42-násobné.

V odbornej literatúre bolo publikovaných aj niekoľko desiatok prípadov myopatie asociovej s liečbou **niaciom**, štúdie väčšieho rozsahu neboli dosiaľ publikované (6).

Rizikové faktory

Z dosiaľ publikovaných faktov je zrejmé, že **riziko myotoxicity u pacientov užívajúcich hypolipidemiká výrazne zvyšujú ďalšie rizikové faktory** uvedené v tabuľke 1. Jednoznačne najvyššie riziko predstavuje súčasné užívanie dvoch či viacerých liekov s myotoxickým potenciálom (tabuľka 2) (3). Napríklad pri súčasnom užívaní lovastatínu a gemfibrozilu sa ťažká myopatia rozvinula u 5 % pacientov a pri kombinácii lovastatín + cyklosporín až u 30 % pacientov (7). Statíny sa degradujú v pečeni cestou cytochrómu CYP3A4 a CYP2C9. Schopnosť degradácie pomocou týchto systémov býva znížená pri ochoreniach pečene a pri súčasnom užívaní širokého spektra liekov. Potencionálne rizikové

liekové interakcie statínov sú uvedené v tabuľke 3. K ďalším rizikovým faktorom patrí ženské pohlavie, alkoholizmus, redukčná diéta, febrilné stavy, hypokaliémia, a komorbidita, najmä hypotyreóza a diabetes mellitus. Fibráty sú vylučované močom, preto myotoxicita fibrátov výrazne narastá u pacientov s nedostatočnou činnosťou obličiek a pri súčasnom užívaní furosemidu (3).

Klinický obraz

Klinická prezentácia hypolipidemikami indukovanej myopatie je variabilná a siahá od asymptomatickej elevácie CK v sére, cez subakútnu myopatiu až po rabdomyolýzu (1, 8, 9, 10):

- **mierna asymptomatická elevácia CK** (3 – 5-násobok normy) sa vyskytuje najčastejšie;
- **myopatia** má nešpecifický charakter s myalgiami a slabosťou proximálneho svalstva, resp. generalizovanou slabosťou. Myalgie sú prítomné v pokoji a zhoršujú sa pri cvičení. Môže sa objaviť stvrdnutie svalstva a aj svalové kŕče. Príznaky sú symetrické, slabosť a myalgie predominantne postihujú proximálne svalstvo dolných končatín. Hodnoty CK sú zvýšené. Ťažkosti sa typicky objavujú v priebehu 2 – 3 mesiacov po nasadení hypolipidemika, ale môžu sa objaviť aj 2 roky po začiatku liečby;
- pri **rabdomyolýze** je priebeh rýchlejší a ťažší. Pacient sa sťažuje na výraznú slabosť svalstva a na svalové bolesti. Svalstvo, najmä proximálne, býva opuchnuté, palpačne je tuhé, bolestivé. Dochádza k rozpadu svalového tkaniva, hodnoty CK v sére sú výrazne zvýšené na 100 – 1000-násobok nad hornú hranicu normy (9, 10, 11, 12, 13). Dochádza aj k excesívnemu vzostupu myoglobínu a k myoglobínúrii, ktorá spôsobuje tmavé sfarbenie moču u pacienta (3, 9, 13). Pacienti sú ohrození na živote buď akútnym renálnym zlyhaním alebo metabolickým rozvratom.

Diagnostika

Podobne ako klinický obraz aj **diagnostické testy** sú nešpecifické.

Laboratórne nálezy:

- zvýšená hladina CK v sére;
- myoglobinémi a myoglobínúria;
- hladina laktátu v sére je obvykle v norme.

Pri **natívnej elektromyografii** sú obvykle zistiteľné zmeny typické pre myopatiu, ale v miernejších formách je EMG nálež často fyziologický. U ľahších foriem nie je elektromyografické vyšetrenie potrebné.

Diagnózu potvrdí normalizácia hladiny CK v sére a ústup ťažkostí po vysadení hypolipidemika (1, 5, 9, 11).

Diferenciálna diagnostika

Podobný klinický obraz sa vyskytuje aj **pri myopatii asociovej s hypotyreózou**, preto je vždy potrebné aj **vyšetrenie tyreostimulačného hormónu a hormónov štítnej žľazy** (14).

Svalová biopsia má význam najmä v diagnosticky nejasných prípadoch. Môže **vylúčiť niektoré geneticky podmienené myopatie** (napr. deficit kyslej maltázy, McArdleho chorobu) alebo **zápalové myopatie** (myozitidy) (1, 7, 10).

Prevenia, liečba a prognóza

Pred nasadením hypolipidemika je potrebné **posúdiť rizikové faktory** – výskyt myopatie v rodine, liekové interakcie, výskyt myopatie v minulosti.

Po nasadení lieku by mal byť **pacient** minimálne **3 mesiace sledovaný** (CK v sére), rizikovní pacienti majú byť sledovaní dlhodobo. Dôležité je **poučenie pacienta**.

Asymptomatická elevácia CK je dôvodom na **ukončenie liečby statínom/fibrátom** (5). Výmena preparátov v rámci skupiny neznižuje riziko. Do úvahy však pripadá **výmena statínu za fibrát, respektíve opačne** (10).

Liečba symptomatickej myopatie spočíva vo **vysadení hypolipidemika**, respektíve ďalších **liekov s myotoxickým potenciálom**. Niektorí autori odporúčajú 2-mesačné **podávanie CoQ10** v dávke 2-krát 60 mg (9). Ľahšie formy myopatie indukovanej liekmi znižujúci mi cholesterol ustúpia spontánne v priebehu dní až týždňov po vysadení hypolipidemika. Pri

prolongovanom užívaní má myopatia tendenciu k progresii.

Rabdomyolýza je život ohrozujúci stav a vyžaduje **hospitalizáciu na jednotke intenzívnej starostlivosti**. Rozpad svalu je spojený s hyperkaliémiou, hypokalciémiou a metabolic-kou acidózou. Vysoké hodnoty myoglobínu sú nefrotoxické a môžu viesť k tubulárnej obštrukcii s následným renálnym zlyhaním alebo diseminovanej intravaskulárnej koagulopatii. Základom liečby je prevencia akútnej tubulárnej obštrukcie a korekcia hyperkaliémie. Na forsirovanú diurézu sa podáva fyziologický roztok 10 – 15 ml/kg, prípadne manitol 0,3 – 0,5 mg /kg, furosemid 40 – 80 mg iniciálne s cieľom zabezpečiť diurézu približne 300 ml/hodinu. Ťažké stavy vyžadujú dialýzu. Ako podporná liečba sa podáva karnitín, riboflavín, CoQ 10. Prognóza závisí od rozsahu rabdomyolýzy a prípadných komplikácií (11).

Záver

- Lieky znižujúce cholesterol a lipidy majú pre pacienta nesporný benefit, na druhej strane nemožno opomenúť ich myotoxický potenciál. Frekvencia myopatických nežiaducich

účinkov je vo všeobecnosti nízka, ale s narastajúcou spotrebou hypolipidémik pribúda aj počet pacientov s týmito komplikáciami.

- Riziko myotoxicity výrazne zvyšuje súbežné užívanie viacerých myotoxických substancií, polypragmázia, nadmerná fyzická záťaž, hypotyreóza a ďalšie rizikové faktory.
- Pacienti užívajúci hypolipidémiká by mali byť sledovaní a pri objavení slabosti, myalgii, elevácie CK, či iných známk myopatie je potrebné liečbu prerušiť. Prognóza je vo všeobecnosti dobrá, potenciálne fatálna rabdomyolýza je zriedkavá.
- Pretrvávajúce príznaky myopatie aj po vysadení hypolipidémika vzbudzuje podozrenie na iné ochorenie svalu a vyžaduje diagnostické doriešenie.

Literatúra

1. Bromberg MB. Drug-induced myopathies. *J Clin Neuro-musc Dis* 2005; 7: 79–87.
2. Evans M. Statin safety in perspective – maximising the risk: benefit. *Br J Cardiol* 2004; 11: 449–454.
3. Website of Neuromuscular Disease Center. Washington University, St Louis, USA. <http://neuromuscular.wustl.edu>.
4. Miller JA. Statins-challenges and provocations. *Curr Opin Neurol* 2005;18: 494–496.

5. Koller H, Neuhaus O, Schroeter M, Hartung HP. Myopathien unter der Therapie mit Lipidsenkern. *Nervenarzt* 2005; 76: 212–217.

6. Gaist D, Rodríguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH. Lipid-lowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study. *Epidemiology* 2001; 12: 565–569.

7. Walsh RJ, Amato AA. Toxic myopathies. *Neurol Clin* 2005; 23: 397–428.

8. Pasternak RC et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Stroke* 2002; 33: 2337–2341.

9. Wortmann RL. Lipid-lowering agents and myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 289: 1681–1690.

10. Špalek P. Neuromuskulárne ochorenia a kreatínkináza – diagnostické a prognostické aspekty. *Ces Slov Neurol N* 2008; 71/104 (Suppl 3): 28–29.

11. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289: 1681–1690.

12. Richter D, Hančinová V, Špalek P. Liekmi indukované myopatie. *Ces Slov Neurol N* 2008; 71/104: 625.

13. Warren J, Blumbergs P, Thompson P. Rhabdomyolysis: A review. *Muscle Nerve* 2002; 25: 332–347.

14. Scott KR, Simmons Z, Boyer PJ. Hypothyroid myopathy with strikingly elevated serum creatine kinase level. *Muscle Nerve* 2002; 26: 141–144.

MUDr. Denis Richter

Neurologické oddelenie Nemocnice sv. Cyrila

a Metoda, FNŠP Bratislava

Antolská 11, 851 07 Bratislava

denis.richter@post.sk