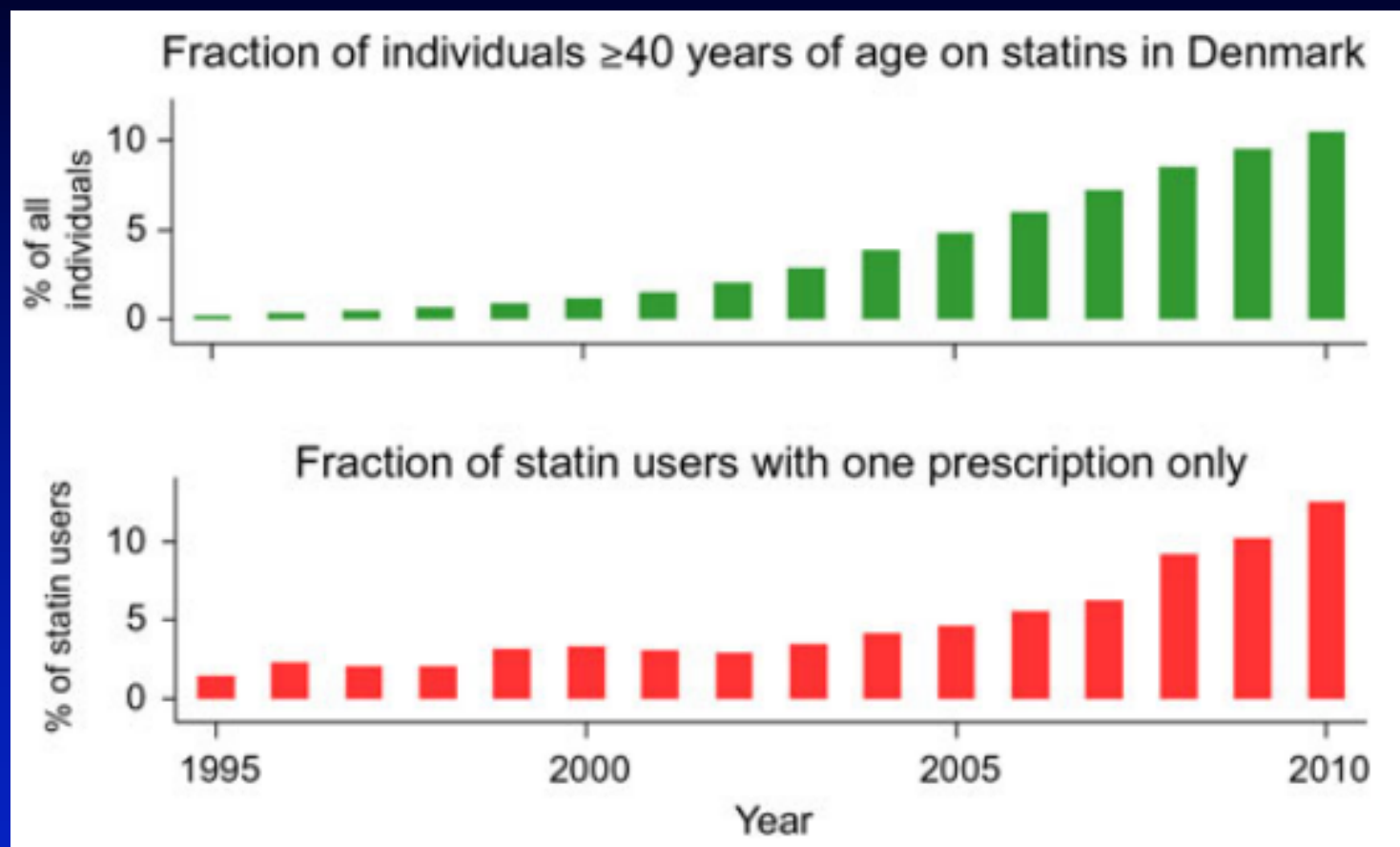


Niska adherencja lub zaprzestanie terapii



➡ Wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe

Objawy mięśniowe podczas leczenia statynami

- Objawy mięśniowe podczas terapii statynami stanowią jedną z głównych przyczyn zaprzestania terapii (ok. 75%) w ciągu pierwszych 2 lat leczenia
- Blisko 65% pacjentów jako powód przerwania terapii statyną wskazuje wystąpienie działań niepożądanych, w tym głównie objawów mięśniowych



Czy zgłaszane objawy są rzeczywiście związane z leczeniem statyną?

69-letnia pacjentka

STEMI – PCI PTW (DES) przed 6 miesiącami

Nadciśnienie tętnicze

Uprzedni nikotynizm (40 paczkolat)

Niedoczynność tarczycy w przebiegu ch. Hashimoto

Leki ASA, kłopidogrel, ramipril, bisoprolol, pantoprazol,
euthyrox, atorwastatyna 40 mg

Od ok. tygodnia ból mięśni kończy dolnych
z towarzyszącym osłabieniem

Ocena kliniczna

- Ból oraz sztywność dotyczy głównie mięśni ud oraz mięśni ramion, jest symetryczny
- Chora zgłasza, że podobne dolegliwości występowały u niej kilka lat wcześniej podczas przyjmowania simwastatyny (80 mg), którą z tego powodu sama odstawiła
- neguje zwiększoną aktywność fizyczną
- infekcja górnych dróg oddechowych leczona klarytromycyną ok. 3 tyg. wcześniej

Badanie przedmiotowe

BP 139/75 mm hg, HR 68/min, bez cech zastoju w krążeniu małym i obwodowym

BMI 19 kg/m²

osłabiona siła mięśniowa kończyn dolnych

Badania laboratoryjne

TC 181 mg/dl
mg/dl

Kreatynina 0,75

Triglicerydy 115 mg/dl

eGFR > 60 ml / min

HDL-C 51 mg/dl

LDL-C 75mg/dl

ALR 38 mg/dl

AST 34 mg/dl

HbA1c 6,4%

TSR 3,2
Czy objawy mięśniowe związane z
stosowaniem statyn?

Czy pacjentka może kontynuować terapię statyną?

**Objawy mięśniowe
→ oznaczenie aktywności kinazy
kreatynowej**

Charakterystyka dolegliwości - miopatia indukowana statynami

- zwykle obustronna, symetryczna, dotyczy dużych grup mięśniowych, może być nasilona przez wysiłek fizyczny
- zwykle po kilku tygodniach/miesiącach od rozpoczęcia terapii (75% w ciągu pierwszych 12 tygodni), bardzo rzadko po okresie dłuższym niż rok (gdy brak zmiany dawki)
- ból stawów jest niezwykle rzadkim działaniem niepożądanym statyn → *najprawdopodobniej inna etiologia*

Causal relation of symptoms to statin therapy

Likely	Unlikely
• symmetrical • widespread or large muscle groups involvement (proximal lower limbs, calves, proximal upper limbs) • muscle pain, tenderness, cramps, stiffness • muscle weakness or heaviness during exertion • symptoms appear within 4 weeks of initiation of statin	• asymmetrical, unilateral • small isolated regions • shooting pain • muscle tingling or twitching • joint or tendon pain • symptoms appear after >12 weeks of initiation of statin
<i>(appearance of symptoms within 4–12 weeks contributes marginally to the evaluation of causality)</i>	
• symptoms improve within 4 weeks upon discontinuation of statin • symptoms reoccur within 4 weeks after readministration of statin	• late or no improvement of symptoms upon discontinuation of statin • late or no reoccurrence after readministration of statin

Czynniki ryzyka

Box 1 Risk factors for statin-associated muscle symptoms. Adapted from Mancini et al.⁹

Anthropometric	• Age > 80 years old (general caution advise for age > 75) • Female • Low body mass index • Asian descent
Concurrent conditions	• Acute infection • Hypothyroidism (untreated or undertreated) • Impaired renal (chronic kidney disease classification 3, 4, and 5) or hepatic function • Biliary tree obstruction • Organ transplant recipients • Severe trauma • Human immunodeficiency virus • Diabetes mellitus • Vitamin D deficiency
Surgery	• Surgery with high metabolic demands. The American Heart Association recommends temporary cessation of statins prior to major surgery¹²⁰

Related history

- History of creatine kinase elevation, especially > 10 × the upper limit of the normal range
- History of pre-existing/unexplained muscle/joint/tendon pain
- Inflammatory or inherited metabolic, neuromuscular/muscle defects (e.g. McArdle disease, carnitine palmitoyl transferase II deficiency, myoadenylate deaminase deficiency, and malignant hyperthermia)
- Previous statin-induced myotoxicity
- History of myopathy while receiving another lipid-lowering therapy

Genetics

- Genetic factors such as polymorphisms in genes encoding cytochrome P450 isoenzymes or drug transporters

Other risk factors

- High level of physical activity
- Dietary effects (excessive grapefruit or cranberry juice)
- Excess alcohol
- Drug abuse (cocaine, amphetamines, heroin)

Jakie postępowanie jest wskazane u tej pacjentki?

- a) Należy odstawić statynę i poinformować pacjentkę o braku możliwości stosowania tego leku w przyszłości z uwagi na wysokie ryzyko rhabdmiolizy
- b) Należy zmniejszyć dawkę stosowanej atorwastatyny do 10 mg
- c) Należy zaprzestać podawania statyny przez okres 2-4 tygodni
- d) Należy podjąć próbę ponownego włączenia leku, zamieniając atorwastatynę na rosuwastatynę, stopniowo zwiększając dawki, a w razie potrzeby zalecić stosowanie leku co drugi dzień.
- e) Odpowiedzi c i d są prawdziwe

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 IRCCS 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 der Saarländer, Homburg/Saar, Germany; ¹⁵University of São Paulo, Brazil; ¹⁶Western

Krok 1. Identyfikacja osób u których nietolerancja statyny jest mało prawdopodobna

Czy objawy są rzeczywiście związane ze statynami
→ zaprzestanie leczenia statyną

na jak długo?

Objawy utrzymują się nadal – najpewniej inna przyczyna dolegliwości

-> możliwe dalsze leczenie w dotychczasowej dawce

Krok 2.

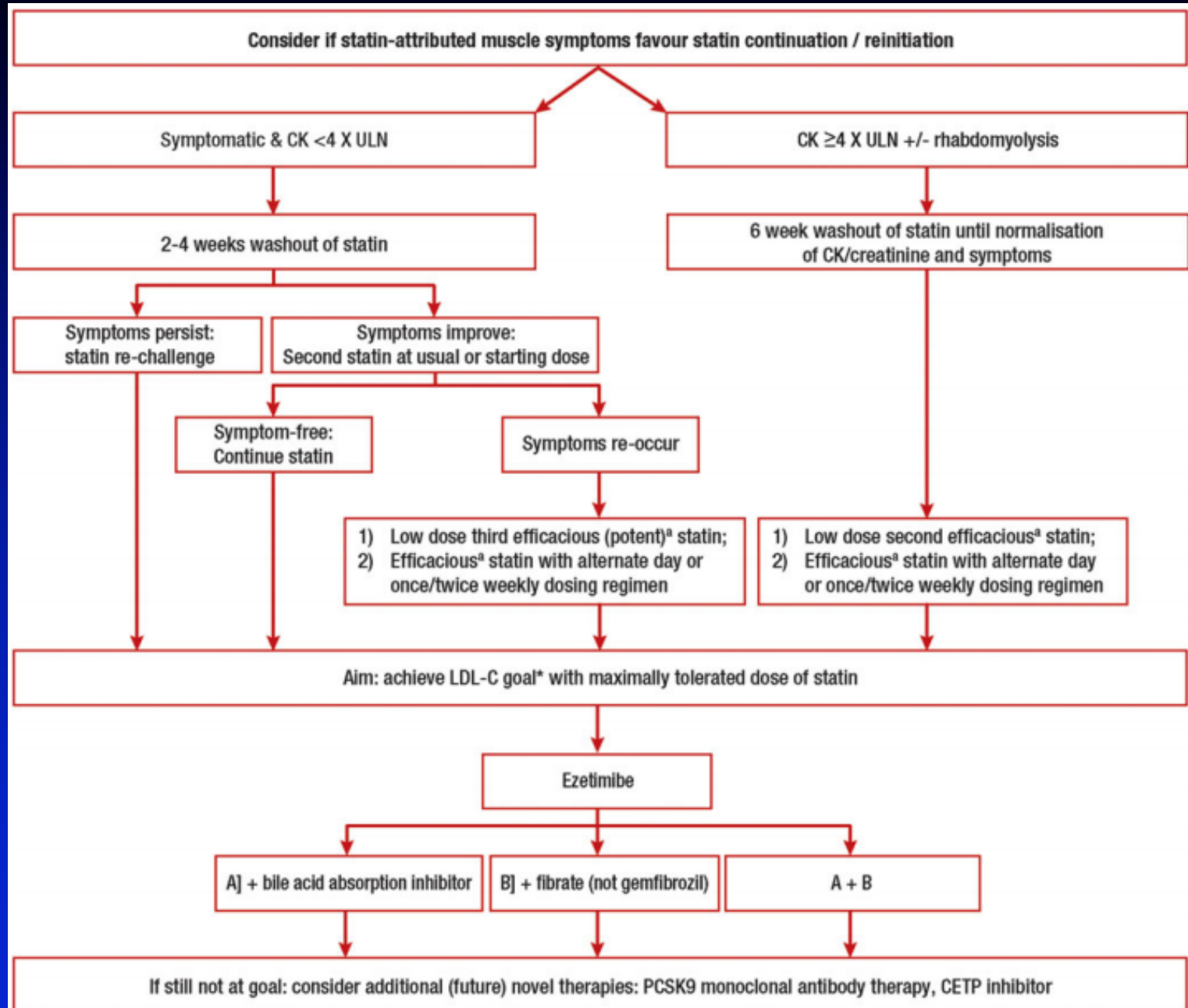
Dolegliwości najprawdopodobniej związane ze stosowaniem statyn

(Objawy wycofały się po zaprzestaniu leczenia)

Strategie postępowania:

- Stosowanie statyny w niższej dawce
- Zmiana statyny
- Dawkowanie silnie działającej statyny co 2. dzień lub dwa/trzy razy w tygodniu 
- Intensywna modyfikacja stylu życia
- Zastosowanie innych terapii obniżających LDL-C: ezetimib, związki wiążące kwasy żółciowe, inhibitory PCSK 9
- Suplementy zmniejszające objawy mięśniowe – nie zalecane!

Na jak długo zaprzestać leczenia?



Stroes
2015



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY

Jakie postępowanie jest wskazane u tej pacjentki?

- a) Należy odstawić statynę i poinformować pacjentkę o braku możliwości stosowania tego leku w przyszłości z uwagi na wysokie ryzyko rhabdmiolizy
- b) Należy zmniejszyć dawkę stosowanej atorwastatyny do 10 mg
- c) Należy zaprzestać podawania statyny przez okres 2-4 tygodni
- d) Należy podjąć próbę ponownego włączenia leku, zamieniając atorwastatynę na rosuwastatynę, stopniowa zwiększając dawki, a w razie potrzeby zalecić stosowanie leku co drugi dzień.
- e) Odpowiedzi c i d są prawdziwe

Jakie postępowanie jest wskazane u tej pacjentki?

- a) Należy odstawić statynę i poinformować pacjentkę o braku możliwości stosowania tego leku w przyszłości z uwagi na wysokie ryzyko rhabdmiolizy
- b) Należy zmniejszyć dawkę stosowanej atorwastatyny do 10 mg
- c) Należy zaprzestać podawania statyny przez okres 2-4 tygodni
- d) Należy podjąć próbę ponownego włączenia leku, zamieniając atorwastatynę na rosuwastatynę, stopniowa zwiększając dawki, a w razie potrzeby zalecić stosowanie leku co drugi dzień.
- e) **Odpowiedzi c i d są prawdziwe**

Kontrolne oznaczenia

- modyfikacja dawki

- 6 tyg.: TC 259 mg/dL LDL-C 137 mg/dL HDL-C 48 mg/dL TG 165 mg/dL
CK aktywność – w normie



Rosuwastatyna 5 mg/dobę

- po ok. 2 tygodniach objawy mięśniowe
CK aktywność – w normie



przerwa w leczeniu (2-4 tyg.)

Kontrolne oznaczenia

- modyfikacja dawki

- Wizyta kontrolna po 2 tyg. - brak dolegliwości

Rosuwastatyna 5 mg w dni parzyste

Bez dolegliwości

CK aktywność – w normie

- Stopniowe ↑ dawki w czasie 4 miesięcy do 15 mg

Bez dolegliwości

TC 196 mg/dL LDL-C 93 mg/dL HDL-C 52 mg/dL TG 119 mg/dL

CK aktywność – w normie

- Dołączono ezetimib 10 mg/dobę – leczenie dobrze tolerowane

6 tyg:

TC 169 mg/dL LDL-C 68 mg/dL HDL-C 53 mg/dL TG 108mg/dL

CK aktywność – w normie

Objawy mięśniowe związane ze statynami (SAMS) wg EAS (2015)

CK	Jednostka chorobowa
norma	Mialgia *
CK > GGN < 4xGGN	Wysiłek fizyczny, trening
CK >4 < 10× GGN	Możliwy związek ze statynami
CK > 10 x GGN	Miopatia/ Miositits 1 :1000-10 000 w skali roku
CK . 40 x GGN	Rabdomioliza (gdy niewydolność nerek i/albo mioglobinuria 1: 1 00 000-1 000 000

Stroes et al. EHJ 2015

** Możliwy związek ze statynami, związek przyczynowo – skutkowy niepewny;
brak danych o zwiększonej częstości objawów mięśniowych w randomizowanych,
zaślepienych badaniach klinicznych*

Niecharakterystyczne dla miopatii związanej ze statynami

- Bóle małych grup mięśniowych
- Bóle stawów i ścięgien
- Asymetryczne dolegliwości
- Bóle mięśni o charakterze kłującym, „strzelającym”
- Dolegliwości kilka dni po włączeniu leku lub po ponad 12 miesiącach terapii przy braku zmian dawki

Wysokie ryzyko CV i CK > 4 x GGN

- Terapia statyną możliwa gdy CK < 10xGGN (kontrola CK)
- Wstrzymaj leczenie gdy CK > 10xGGN
- Po spadku wartości CK możliwe ponowne włączenie statyny w mniejszej dawce/ dawkowanej rzadziej niż 1 raz dziennie (kontrola CK)
- Utrzymujące się ↑ CK pomimo zaprzestania leczenia
→ inne przyczyny - skierowanie do neurologa
(specjalisty chorób nerwowo-mięśniowych)

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

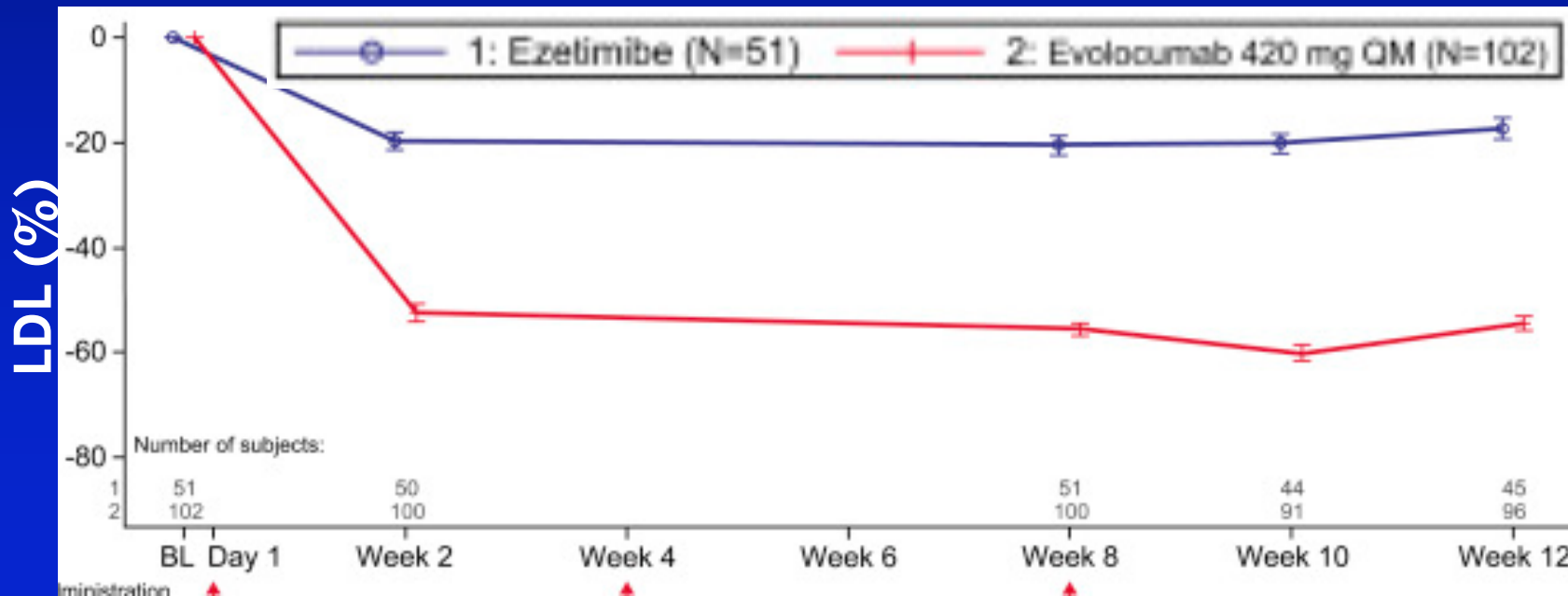
Erik S. Stroes^{1*}, Paul D. Thompson², Alberto Corsini³, Georgirene D. Vlad



European Heart Journal (2015) 36, 1012–1022
doi:10.1093/eurheartj/ehv043

Inhibitory konwertazy proproteiny subtylizyny/kexiny (PCSK) typu 9

- 50-60% redukcja stężeń LDL-C również wśród chorych nietolerujących statyn
- Brak wzrostu stężeń ALT czy aktywności CK
- Bardzo niska częstość objawów mięśniowych, bardzo rzadkie reakcje miejscowe w okolicy wkłucia



Stroes
2014
(JACC)