

LIEKMI INDUKOVANÉ MYOPATIE

DENIS RICHTER

VIERA HANČINOVÁ

Doc. PETER ŠPALEK PhD

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia,
Neurologická klinika SZU, FNsP Bratislava - Ružinov

Definícia a incidencia liekmi indukovanej myopatie (LIM)

- Definícia?
- Incidencia?

Statíny: Incidencia myopatických vedľajších účinkov	
Myopatické vedľajšie účinky	10 – 15%
Myalgia	6 – 25%
Myopatia	0,02 – 2%
Asymptomatická elevácia CK	1 – 35%
Rhabdomyolýza	< 0,04%

Klasifikácia liekmi indukovaných myopatií

Nekrotizujúce	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibítory HMG-CoA reductázy (statíny) * - Fibráty - Imunofylíny <ul style="list-style-type: none"> <i>Cyclosporin</i> <i>Tacrolimus*</i> <i>Propofol</i> <i>Etanol*</i> <i>E-vitamín</i>
Lyzozomálne autofagocytárne (amfifilné)	<ul style="list-style-type: none"> <i>Chlorochin*</i> <i>Amiodaron*</i>
Antimikrotubulárne	<ul style="list-style-type: none"> <i>Colchicin</i> <i>Vinkristin</i>
Mitochondriálna dysfunkcia	<ul style="list-style-type: none"> -anti HIV (<i>Zidovudin</i>) * <i>Valproát</i>
Porušená syntéza proteínov	<ul style="list-style-type: none"> <i>Emetin</i>
Hypokaliemické	<ul style="list-style-type: none"> Diuretiká Laxatíva
Neznámy mechanizmus / rôzny mechanizmus	<ul style="list-style-type: none"> <i>Omeprazol*</i> <i>Litium*</i> <i>Cyclosporin</i> <i>Amfotericín</i> <i>Kortikoidy, Myopatia kriticky chorých</i>
Myasthenia gravis, polymyozitída	<ul style="list-style-type: none"> <i>D-penicillamin</i>

Vulnerabilita svalu a rizikové faktory

- Komplexná stavba svalu
- Vysoká energetická náročnosť
- Úzko regulované vnútorné prostredie
- Polyfarmácia
- Genetická predispozícia
- Konkomitantné ochorenia
- Hepatálna insuficiencia
- Renálna insuficiencia
- Cytochróm P450
- Diétne faktory
- Vyšší vek

Klinický obraz

- Nešpecifický klinický obraz

Príznaky
myalgie, únavnosť, slabosť, opuch, stuhnutosť, kŕče
Distribúcia
symetrická, proxim. > proximodist., difúzna
Priebeh
akútny – subakútny – chronický, asymptomatický

- +/- Príznaky postihnutia iných systémov
 - Kardiomyopatia
 - Kožné príznaky
 - Neuropatia

Diagnostika a liečba LIM

- Anamnéza
- Vyšetrenie – prítomnosť neuropatie?
- Laboratórne vyšetrenia: CK ($>2x$)¹, myoglobinúria, renálne, hepatálne funkcie, endokrinologické vyš.
- EMG
- Svalová biopsia

- Liečba:
 - Včasné vysadenie liečiva
 - Co-Q 10, 2x60mg
 - Úprava metabolických abnormalít

¹Rejneveld J, Nottermas N et al. *Muscle Nerve* 2000

Myopatia indukovaná hypolipidemikami 1.

Cholesterol Lowering Agents Myopathy – CLAM

Hypolipidemiká: riziko myopatie

Inhibítory HMG CoA reductázy	8x	vs. kontrolná skupina
Fibráty	42x	
Inhibítory HMG CoA reductázy + fibráty	5-10x	vs. monoterapia
Inhibítory absorpcie cholesterolu	?	

Myotoxícita statínov

Cerivastatin > Atorvastatin, Lovastatin, Rosuvastatin, Simvastatin > Fluvastatin

Statíny: Rizikové liekové interakcie

Atorvastatin Lovastatin Simvastatin Rosuvastatin	CYP3A4	Antimykotiká, ATB – makrolidy, Kortikosteroidy, Tricyklické antidepresíva, Ca blokátory, Fibráty, Iné: Amiodarone, Chlorzoxazon, Cholestyramin, Colchicin, Cyclosporin A, Danazol, Dicumarol, Digoxin, Fluoxetine, Fluvoxamine, Grepfruit, Midazolam, Nefazodone, Niacin, Sertraline, Tacrolimus, Venlafaxine, Warfarin
Fluvastatin	CYP2C9	Antimykotiká, Warfarin

Myopatia indukovaná hypolipidemikami 2.

Cholesterol Lowering Agents Myopathy – CLAM

- Myalgie, proximálna myopatia, rhabdomyolýza
- Vznik:
 - 2 – 3 mesiace po nasadení alebo
 - Provokujúci faktor
 - Rhabdomyolýza: 3 týždne....
- CK norma / ↑
- EMG norma / myogénny vzorec
- Prognóza:
 - spontánna úprava po vysadení

Provokujúce faktory

- Cvičenie
- Operačný výkon
- Trauma
- Alkoholový exces
- Nový liek

Dg. LIM

Ambulancia pre neuromuskulárne ochorenia FNŠP Bratislava

2000 - 2003

52r. ♀	phenacetin		Hypokaliémia, CK 149,3 difúzna slabosť	korekcia K	kompletná úprava
39r. ♀	diuretiká	alkohol	Hypokaliémia, CK 92,7 difúzna slabosť	korekcia K	úprava, areflexia RŠO
43r. ♀	penicilamin	Reumatoidná artritída	CK 48, EMG: myog., proxim. slabosť, myalgie	Penicilamin ex, prednizon 80mg	kompletná úprava

2006 - 2008

56r. ♀	ezetimibum+ atorvastatin	Myasténia gravis, Imuran	CK 2,85-7,6; myalgie po nasadení Ezetrolu	Ezetrol ex	v sledovaní
67r. ♀	ezetimibum+ atorvastatin	Myasténia gravis, Imuran	CK 9,2; myalgie po nasadení Ezetrolu	Ezetrol ex,	úprava
61r ♂	atorvastatin		CK 8,4; myalgie po Torvacarde	Torvacard ex	úprava
66r ♂	atorvastatin		CK 8,3; myalgie po Torvacarde	Torvacard ex	úprava
57r ♀	atorvastatin		CK 7,2; myalgie po Atorise	Atoris ex	úprava
72r ♂	atorvastatin		CK 7,7; myalgie po Atorvine	Atorvin ex	úprava

Záver

- Mnohé liečivá majú myotoxický potenciál
- Frekvencia LIM výrazne vzrastá pri kombinácii rizikových faktorov
- Poznanie vedľajších účinkov liekov je základným predpokladom prevencie a diagnostiky LIM
- Stúpajúca incidencia LIM je spôsobená najmä zvýšeným používaním hypolipidemík