



IKE
M

*Genetická predisposice k nežádoucím
účinkům hypolipidemické léčby*

IGA projekt č. NT 11307-5

J.A. Hubáček

**D. Dlouhá, V. Adámková, L. Zlatohlávek, R. Češka,
M. Vrablík**

**Institut klinické a experimentální medicíny a
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
Praha**



Statiny

IKE
M

- Léčba dyslipidemií
- Silný inhibitor HMG CoA reductázy (klíčový enzym v syntéze cholesterolu)
- Pokles TC o 10%-70%
- Prevence kardiovaskulárního onemocnění
- Milióny uživatelů
- Nejprodávanější lék všech dob



Z historie statinů

IKE
M

- **Penicillium citrinum (plíseň)**

- Mevastatin

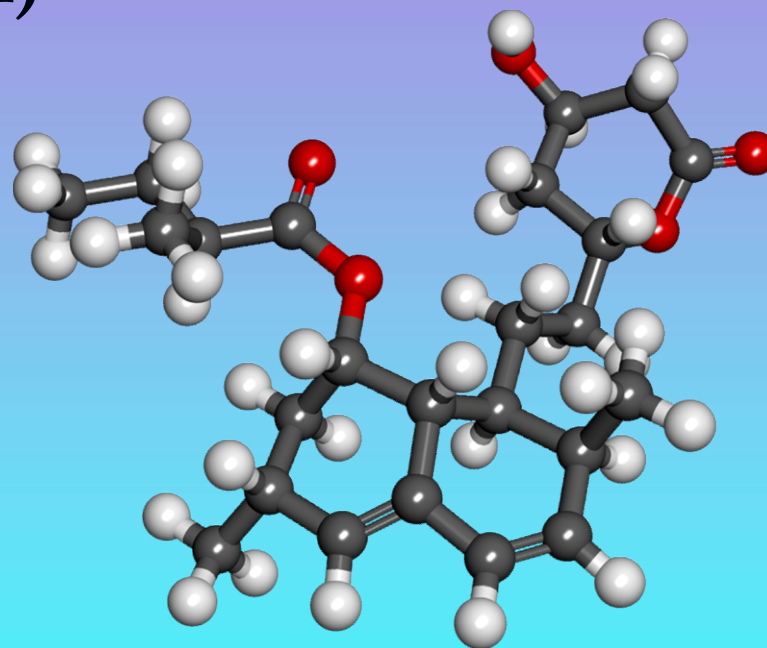
- **Aspergillus terreus (plíseň)**

- Lovastatin/mevinolin

- **Objev 1970s**

- **První studie 1982 (Tobert JA)**

- **První „clinical trial“ 1986 (Lovastatin study group)**

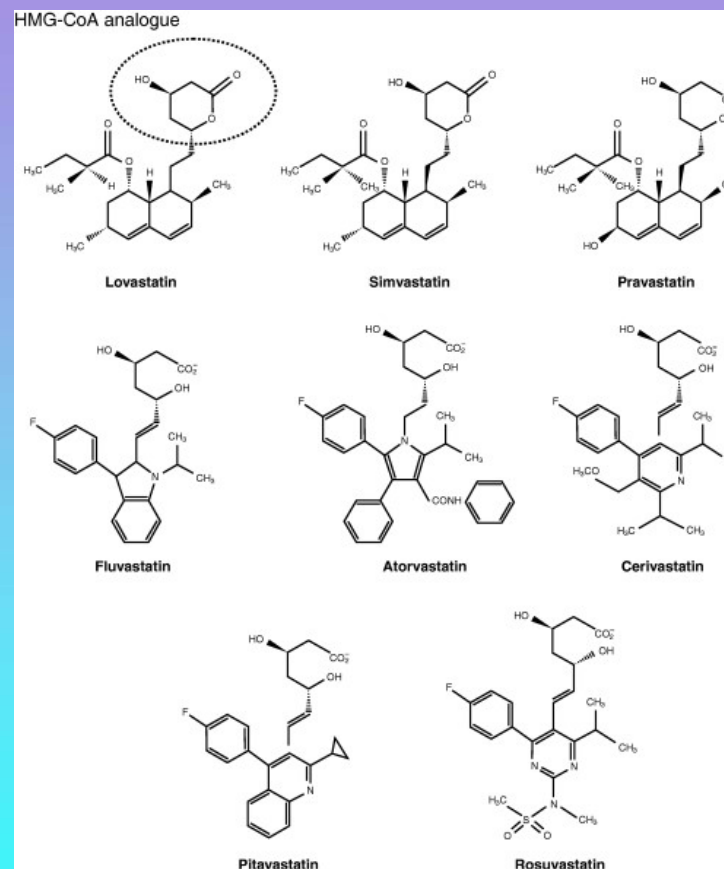




Statiny v 2015

IKE
M

- atorvastatin (Lipitor)
- fluvastatin (Lescol)
- *lovastatin (Mevacor, Altocor)*
- pitavastatin (Livalo)
- *pravastatin (Pravachol)*
- rosuvastatin (Crestor)
- *simvastatin (Zocor)*



cerivastatin (Baycol)



Nežádoucí vedlejší účinky statinů



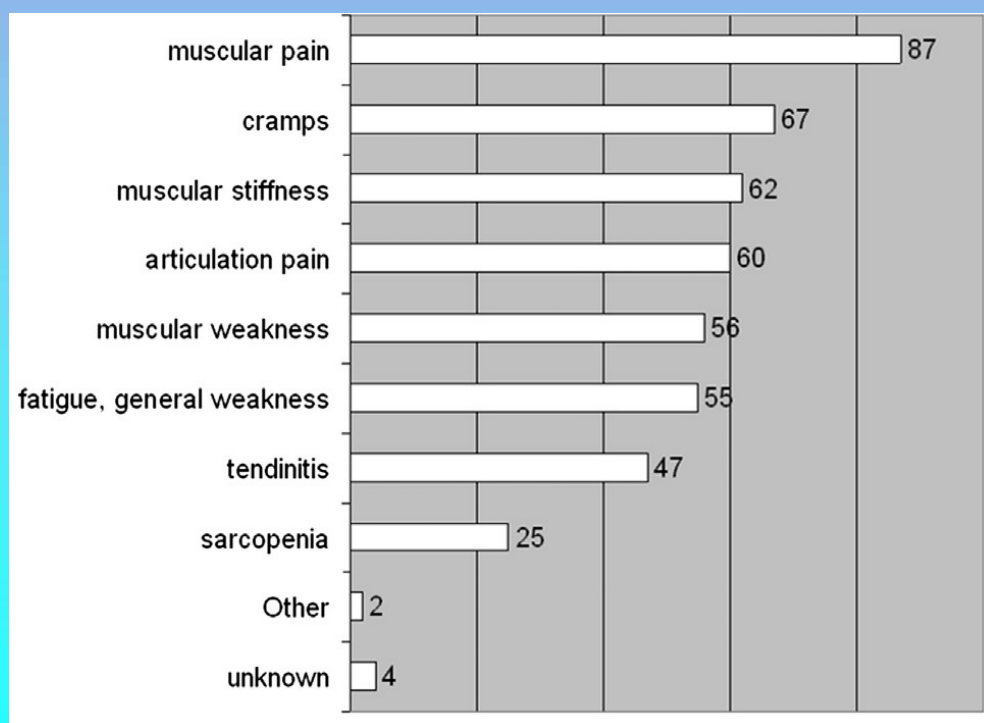
- **Svalové problémy**
- **T2DM**
- **Kognitivní defekty**
- **Nádory**
- **Katarakt**
- **Erektivní dysfunkce**
- **Hepatotoxicita**
- **Respirační problémy**
- **Gastrointestinální problémy**
- **...**

C.T. - < 1%



Myopatie v reálném životě

- Francouzská studie
- 10% pacientů s myopatií





Vyšetřené osoby, metodika



- 286 pacientů s myalgií/myopatií
 - 90% atorva/simva 10 -20 mg
- 707 pacientů léčených statiny bez M/M
- 2 301 jedinců neléčených statiny
(studie post MONICA)

Characteristics	Points
<i>Typical clinical picture of muscle aches (symmetrical, dull pain or tenderness)</i>	1
<i>Occurrence within 4 weeks from the initiation therapy</i>	1
<i>Resolving with the interruption of therapy</i>	1
<i>Family history of SAM</i>	1
<i>Elevations of CK > 5xULN</i>	2
<i>Positive re-challenge test</i>	2
<i>Confirmed rhabdomyolysis</i>	5
<i>Histological confirmation of SAM</i>	5



Analyzované geny



■ SLCO1B1

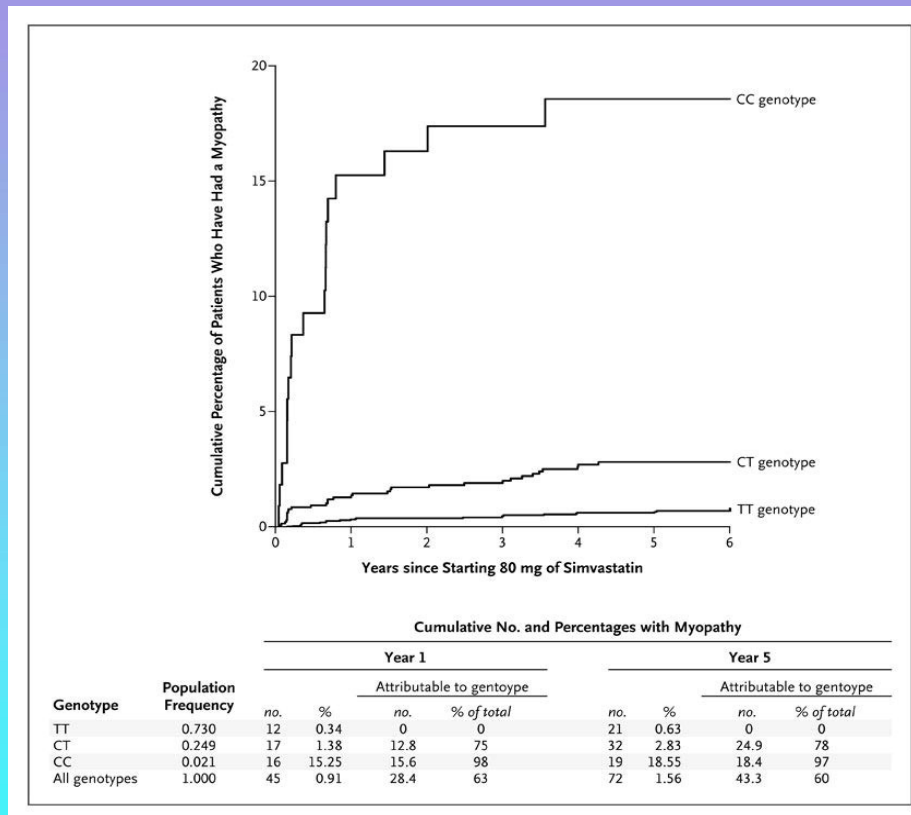
- Transportní polypeptid
- rs4363657
- rs4149056

■ Ryr2

- Transportní protein Ca

■ Apolipoprotein E

- Součást TG bohatých částic, vliv na hladiny TC





SLCO1B1 a M/M



	Populace		Pacienti -M/M		Pacienti + M/M		OR (95% CI)
	N	%	N	%	N	%	
TT	1449	63.9	422	61.5	176	62.6	1.00
TC	736	32.5	226	32.9	97	34.5	1.02 (0.77-1.38)
CC	82	3.6	38	5.5	8	2.9	0.51 (0.23-1.10)

Všechna P n.s.

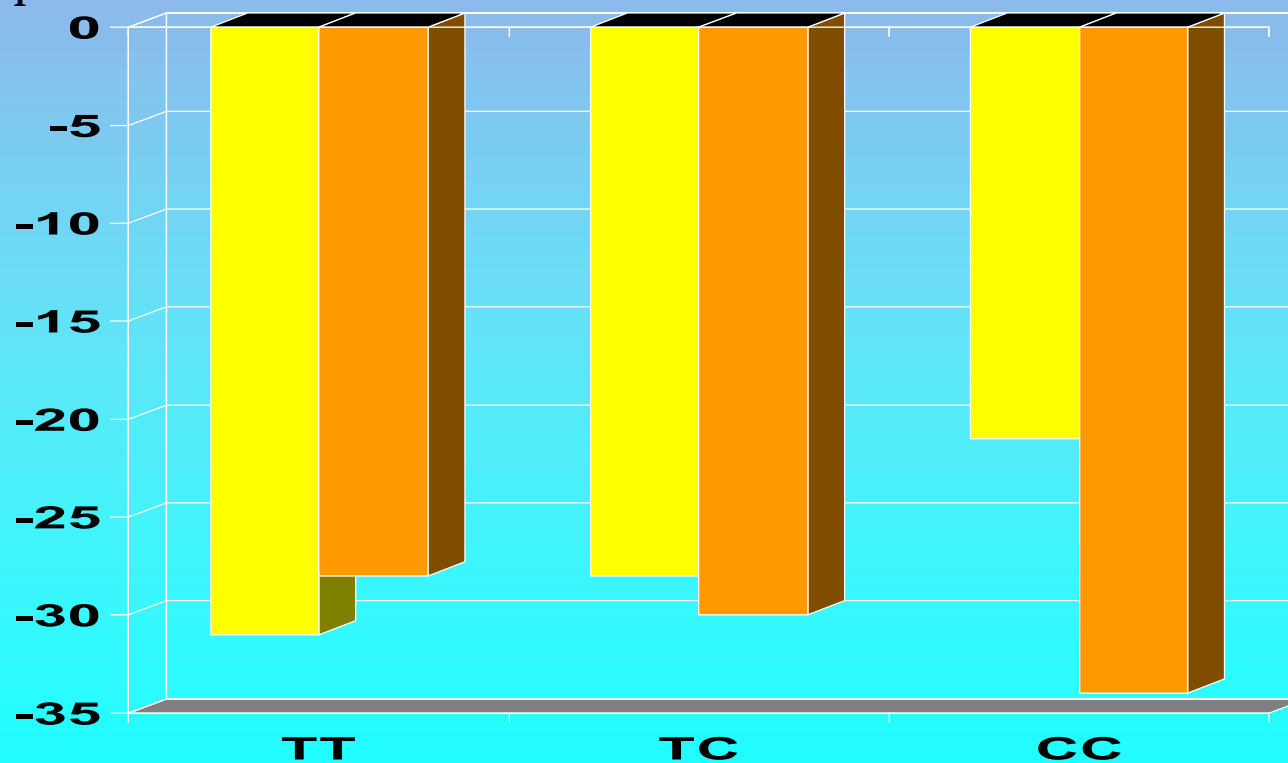


SLCO1B1 a účinnost léčby statiny?

IKE
M

- 250 jedinců, 10/20 mg atorva/simva
- 10-13 týdnů follow-up

% pokles TC



**P = 0.04 pro
gen-sex
interakci**

■ Muži
■ Ženy



RYR2



- Ryanodinový receptor 2
- rs2819742

	Kontroly		Pacienti		OR (95% CI)	<i>P</i>	<i>*P</i>
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%			
G/G	895	36.0	86	30.0	1.00		0.048 [#]
G/A	1,197	48.1	154	53.9	1.34 (1.02–1.77)	0.039	0.17 [†]
A/A	396	15.9	46	16.1	1.21 (0.83–1.77)	0.32	0.94 [‡]
G/G	895	36.0	86	30.0	1.00		
+ A	1,593	64.0	200	70.0	1.31 (1.00–1.70)	0.048	



Apolipoprotein E



APOE genotyp	Pacienti +M/M		Pacienti -M/M		Populace	
	N	%	N	%	N	%
2/2	1	0.6	7	1.5	3	0.5
3/2	9	5.4	20	4.4	81	12.1
3/3	111	66.9	306	67.3	461	68.1
4/2	3	1.8	9	2.0	11	1.7
4/3	38	22.9	102	22.4	103	15.4
4/4	4	2.4	11	2.4	8	1.2



Závěry

IKE
M

- Varianty v genech pro SLCO1B1 a apolipoprotein E nejsou v české populaci zásadními prediktory rozvoje svalových problémů u pacientů léčených statiny.
- Polymorfismus v genu pro RYR2 receptor je mírným prediktorem M/M
- SLCO1B1 může ovlivnit účinnost léčby statiny; interakce s pohlavím.



Poděkování spolupracovníkům



- M. Vrablík
- V. Adámková
- R. Češka
- L. Zlatohlávek
- D. Dlouhá
- O. Viklický
- P. Hrubá
- J. Mesányová
- L. Schwarzová



Děkuji za pozornost!

IKE
E
M





Deklarace konfliktu zájmů

IKE
M

	Nemám konflikt zájmů	Mám konflikt zájmů	Specifikace konfliktu (vyjmenujte subjekty, firmy či institutce, se kterými Vaše spolupráce může vést ke konfliktu zájmů)
Zaměstnanecký poměr	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Vlastník / akcionář	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Konzultant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Přednášková činnost	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Člen poradních sborů (advisory boards)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Podpora výzkumu / granty	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jiné honoráře (např. za klinické studie či registry)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	