

PharmDr. Vladimír Végh  
 Edukafarm, s. r. o, Praha

Souhrn z článku:  
 Suchopár J, Prokeš M.  
 Výsledky projektu GOLD  
 (ManagemEnt Of DysLi-  
 pidemia in Multi-MeDi-  
 cated Patients). Remedia  
 2008;18:374–384.

Projekt GOLD (ManagemEnt Of DysLipidemia in Multi-MeDicated Patients) je národní multicentrický neintervenciální observační retrospektivní projekt, jehož cílem bylo popsat riziko interakcí a nežádoucích účinků u pacientů užívajících statiny spolu s dalšími potenciálně rizikovými léčivými v reálné ambulanci v České republice.

# Lékové interakce statinů v ambulantní praxi v České republice – projekt GOLD

Statiny jsou v obvyklých terapeutických dávkách poměrně dobře snášena léčiva. K nejčastějším nežádoucím účinkům patří mírné a přechodné gastrointestinální obtíže, bolesti hlavy nebo přechodné zvýšení jaterních aminotransferáz. Potenciálně nejzávažnější a ve výjimečných případech život ohrožující komplikací terapie statiny je však postižení kosterního svalstva v podobě myopatie až rhabdomyolýzy. Zvýšený výskyt rhabdomyolýzy (zvláště v kombinaci s gemfibrozilem) vedl v srpnu 2001 až ke stažení cerivastatinu z trhu.

Tyto myopatie jsou většinou závislé na dávce, a jejich riziko proto stoupá úměrně se zvyšující se plazmatickou koncentrací příslušného statinu. Vzhledem k tomu, že léčba statiny je dlouhodobá, dochází ke kombinacím s jinými léčivými poměrně často. Lékové interakce potenciálně ovlivňující plazmatické koncentrace statinů mají proto velký význam jak pro účinnost léčby, tak pro její bezpečnost.

## Metabolické základy lékových interakcí statinů

Z hlediska metabolické biotransformace nejsou statiny homogenní skupinou, a potenciál interagovat s ostatními léčivými není proto u jednotlivých statinů stejný. Za nejdůležitější izoenzym z hlediska metabolismu léčiv je považován cytochrom P-450 3A4 (CYP3A4). Ten představuje 25–70% aktivity všech cytochromů a průměrně odpovídá za biodegradaci více než 55% všech léčiv.

Simvastatin a lovastatin jsou velmi citlivé substráty právě izoenzymu CYP3A4. Atorvastatin je částečně substrátem CYP3A4 a částečně substrátem transportního systé-

mu P-glykoproteinu. Fluvastatin je substrátem CYP2C9 a z malé části (méně než 10%) též substrátem CYP3A4. Pravastatin a rosuvastatin se vylučují téměř v plné míře nezměněné.

Léčiva ovlivňující aktivitu výše uvedených metabolických drah tak mohou v různé míře ovlivňovat plazmatické koncentrace současně podávaných statinů. Silné **indukto-ry CYP3A4** významně snižují plazmatické koncentrace simvastatinu, lovastatinu, atorvastatinu a jejich aktivních metabolitů, koncentrace fluvastatinu jsou většinou ovlivněny méně. Mezi typické induktory CYP3A4 patří např. rifampicin, karbamazepin nebo fenytoin. Jejich současné podávání tak může významně snížit jejich klinický hypolipidemický účinek.

Vyšší riziko však představují silné **inhibitory CYP3A4**, které dokáží zvýšit plazmatické koncentrace takto metabolizovaných statinů až několikanásobně, a mohou tak vést k významnému zvýšení rizika nežádoucích účinků. Mezi typické silné inhibitory CYP3A4 patří např. klarithromycin, itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, verapamil, amiodaron a diltiazem. Mezi léčiva inhibující CYP2C9, jež by potenciálně mohla ovlivnit metabolismus fluvastatinu, patří flukonazol a amiodaron.

## Sledovaný soubor pacientů

V projektu GOLD byla sledována medikace v souboru 1 969 pacientů (1 042 mužů a 927 žen) v průběhu 12 měsíců. Údaje o pacientech byly získány celkem od 239 lékařů, z nichž většina (230) byli praktičtí lékaři. Průměrný věk sledovaného souboru činil  $62,96 \pm 9,97$  roku. Z ostatních sledovaných demografických parametrů uvádíme průměrnou tělesnou hmotnost  $84,89 \pm 15,37$  kg a průměrný body mass index (BMI)  $29,47 \pm 4,53$  kg/m<sup>2</sup>.

Z celkového počtu 1 969 pacientů mělo izolovanou hypercholesterolemii 649 pacientů (33,15%), izolovanou triglyceridemii 35 pacientů (1,79%) a smíšenou dyslipidemii 1 274 pacientů (65,07%).

Z celkového počtu 1 969 pacientů mělo izolovanou hypercholesterolemii 649 pacientů (33,15%), izolovanou triglyceridemii 35 pacientů (1,79%) a smíšenou dyslipidemii 1 274 pacientů (65,07%).

## Současně přítomné komorbidity

Podmínkou pro zařazení do sledování byla terapie statiny a přítomnost alespoň jednoho dalšího onemocnění, u něhož se podávají léčiva s rizikem interakcí se statiny:

- hypertenze,
- poruchy srdečního rytmu,
- ischemická choroba srdeční (ICHS),
- tromboembolismus v anamnéze,
- zánětlivé onemocnění pohybového aparátu,
- epilepsie a deprese,
- imunosupresivní terapie,
- infekční onemocnění včetně mykotických.

Nejčastějšími souběžnými onemocněními byly hypertenze ( $n = 1 790$ ), ICHS ( $n = 839$ ) a zánětlivé onemocnění pohybového aparátu ( $n = 394$ ).

## Medikace ve sledovaném souboru

V celém sledovaném souboru pacientů bylo:

- 441 léčeno simvastatinem (22,28%),
- 24 léčeno lovastatinem (1,21%),
- 569 léčeno fluvastatinem (28,75%),
- 869 léčeno atorvastatinem (43,91%),
- 76 léčeno fixní kombinací atorvastatin + amlodipin (3,84%).

## Terapie dalšími léčivými

Ve sledovaném souboru pacientů léčených statiny připadalo na jednoho pacienta průměrně 4,29

léčiv denně. Rozbor užívaných léčiv ve sledovaných skupinách prokázal, že skladba terapie se u pacientů léčených různými statiny v zásadě neodlišuje. Nejčastěji byla současně se statiny podávána antihypertenziva (průměr 1,80), léčiva k terapii ICHS (průměr 0,51) a nesteroidní antiflogistika (průměr 0,34).

### Sledování výskytu potenciálních lékových interakcí

Pro sledování potenciálních lékových interakcí byla definována tzv. kritická léčiva, tj. léčiva, která mohou s alespoň jedním zástupcem ze skupiny statinů vést ke klinicky významné lékové interakci. Jako zdroj informací o možných interakcích sloužila nezávislá databáze lékových interakcí Vademecum Infopharm, elektronická verze z roku 2007.

V celém sledovaném souboru bylo 267 pacientům podáváno 275 léčivých přípravků, které obsahovaly léčiva kritická z hlediska lékových interakcí. Zastoupení různých léčiv u jednotlivých statinů uvádí **tabulka 1**. Kromě lovastatinu nebyly rozdíly v expozici kritickým léčivům mezi jednotlivými statiny významné. Z důvodu nízkého počtu pacientů však nejsou údaje získané ze skupiny lovastatinu relevantně porovnatelné.

Celková pravděpodobnost výskytu lékové interakce byla vyhodnocena jako podíl počtu daného rizikového stupně možné lékové interakce a celkového počtu pacientů léčených daným statinem. Celkový výskyt klinicky středně závažných potenciálních lékových interakcí na 100 pacientů v jednom roce byl tak nejvyšší v případě atorvastatinu (14,73 případu na 100 pacientů) a nejnižší v případě fluvastatinu (4,39 případu na 100 pacientů). Výskyt klinicky závažných potenciálních lékových interakcí byl nejvyšší v případě simvastatinu (2,49 případu na 100 pacientů), v případě lovastatinu a fluvastatinu nebyly potenciální závažné interakce pozorovány.

### Nežádoucí účinky

Pravděpodobnost vzniku nežádoucího účinku byla u pacientů léčených současně tzv. kritickými léčivy přibližně 5,7x vyšší než v případě užívání statinu samotného (nebo v kombinaci s léčivy, která nebyla označena jako kritická). Celkově bylo pozorováno 124 nežádoucích účinků u 73 pacientů. Zaznamenány byly dva případy rhabdomyolýzy (simvastatin) a 11 dalších závažných nežádoucích účinků (z toho 2x křeče a parestezie ve svalech, 3x myalgie, 1x zvýšení hodnot ALT a 1x cholangiopatie). Relativní výskyt pozorovaných nežádoucích účinků činil 6,12% u pacientů léčených simvastatinem, 3,34% u pacientů léčených atorvastatinem

**Tabulka 1.** Potenciální lékové interakce při současném podávání kritických léčiv na 100 pacientů v průběhu jednoho roku a souhrnné lékové interakce podle závažnosti

|   | Simvastatin<br>% (n = 441) | Lovastatin<br>% (n = 24) | Fluvastatin<br>% (n = 569) | Atorvastatin<br>% (n = 869) |
|---|----------------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| <b>Kritická léčiva</b>                    |                            |                          |                            |                             |
| <b>fenofibrát</b>                         | 5,44                       | 8,33                     | 5,27                       | 4,49                        |
| <b>verapamil</b>                          | 4,08                       | 0,00                     | 1,76                       | 4,95                        |
| <b>amiodaron</b>                          | 1,59                       | 0,00                     | 3,34                       | 2,30                        |
| <b>klarithromycin</b>                     | 1,81                       | 0,00                     | 1,23                       | 1,61                        |
| <b>diltiazem</b>                          | 0,68                       | 0,00                     | 0,35                       | 0,46                        |
| <b>karbamazepin</b>                       | 0,45                       | 0,00                     | 0,35                       | 0,46                        |
| <b>flukonazol</b>                         | 0,00                       | 0,00                     | 0,53                       | 0,00                        |
| <b>amiodaron a verapamil</b>              | 0,00                       | 0,00                     | 0,00                       | 0,23                        |
| <b>fenytoin</b>                           | 0,23                       | 0,00                     | 0,00                       | 0,12                        |
| <b>itakonazol</b>                         | 0,23                       | 0,00                     | 0,18                       | 0,00                        |
| <b>ketokonazol</b>                        | 0,23                       | 0,00                     | 0,00                       | 0,12                        |
| <b>verapamil a klarithromycin</b>         | 0,00                       | 0,00                     | 0,35                       | 0,00                        |
| <b>ciklosporin</b>                        | 0,00                       | 0,00                     | 0,00                       | 0,12                        |
| <b>kolchicin</b>                          | 0,00                       | 0,00                     | 0,00                       | 0,12                        |
| <b>verapamil a flukonazol</b>             | 0,00                       | 0,00                     | 0,18                       | 0,00                        |
| <b>verapamil a itakonazol</b>             | 0,00                       | 0,00                     | 0,18                       | 0,00                        |
| <b>Celková expozice kritickým léčivům</b> | 14,74                      | 8,33                     | 13,71                      | 14,96                       |

|  |       |      |      |       |
|--|-------|------|------|-------|
| <b>Středně vážné lékové interakce (souhrnně)</b> | 12,24 | 8,33 | 4,39 | 14,73 |
| <b>Vážné lékové interakce (souhrnně)</b>         | 2,49  | 0,00 | 0,00 | 0,23  |

### Vysvětlivky

|  |  |
|--|--|
|  | Léková interakce bez klinického významu  |
|  | Léková interakce středního klinického významu (potřebná opatrnost nebo úprava dávky) |
|  | Léková interakce velkého klinického významu (nevhodné a kontraindikované kombinace)  |

a 1,05 % u pacientů léčených fluvastatinem.

### Závěr

Statiny nejsou z hlediska potenciálu lékových interakcí stejné, a není proto možné nahlížet na ně skupinově. Nízká závislost metabolismu fluvastatinu na izoenzymu CYP3A4 vede k výrazně nižšímu počtu potenciálně rizikových kombinací léčiv. Zajímavým způsobem tuto skutečnost odráží i samotné vstupní údaje analýzy GOLD: podíl pacientů léčených fluvastatinem byl ve sledovaném souboru, definovaném kromě jiného právě užíváním minimálně dvou dalších léčiv z důvodu přítomných komorbidit, byl výrazně vyšší, než odpovídá jeho podílu na trhu (tj. u obecné populace), a fluvastatin je proto patrně u této skupiny upřednostňován.

Situace ohledně lékových interakcí statinů v ambulantní praxi ČR je přitom podobná ostatním vyspělým zdravotnickým systémům. Např.

ve roce 2005 byla publikována studie, realizovaná ve Švýcarsku s podobnou skupinou pacientů léčených statiny (průměrně 3,2 komorbidit jiných než dyslipidémie, průměrné užívání 4,9 léčiva). Potenciální lékové interakce byly identifikovány u 12,1% pacientů léčených simvastatinem, u 10,0% pacientů léčených atorvastatinem, u 3,8% pacientů léčených fluvastatinem a u 0,3% pacientů léčených pravastatinem.

Vzhledem k tomu, že statiny jsou dlouhodobě užívanými léčivy u stavů s četnou komorbiditou, jsou jejich kombinace s jinými léčivy poměrně časté. Závažnost možných nežádoucích účinků vyplývajících z některých lékových interakcí vyžaduje věnovat značnou pozornost těmto kombinacím a volbě konkrétního statinu.

### Literatura

Suchopár J, Prokeš M. Výsledky projektu GOLD ManaGement Of DysLipidemia in Multi-MeDicated Patients. *Remedia* 2008;13:374–384.