

Výsledky projektu GOLD

(ManaGement Of DysLipidemia in Multi-MeDicated Patients)

Souhrn z článku: Suchopár J, Prokeš M., Remedia 2008;18:374–384.

PharmDr. Vladimír Végh
Edukafarm, Praha

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 transamináz. 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.

Myopatie jako komplikace léčby statiny 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 léčivy 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 léčivy 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.

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 ± 9,97 roku. Z ostatních sledovaných demografických parametrů uvádíme průměrnou tělesnou hmotnost 84,89 ± 15,37 kg a průměrný body mass index (BMI) 29,47 ± 4,53 kg/m².

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

Současné 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 léčivy

Ve sledovaném souboru pacientů léčených statiny připadalo na jednoho pacienta průměrně 4,29 léčiva 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 alespoň jedním zástupcem ze skupiny statinů vést ke klinicky významné lékové interakci. Jako zdroj informací o možných interakcích sloužila nezávislá databáze lékových interakcí Vademedum 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**.

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 případů na 100 pacientů) a **nejnižší** v případě fluvastatinu (4,39 případů na 100 pacientů). Výskyt klinicky závažných potenciálních lékových interakcí byl **nejvyšší** v případě simvastatinu (2,49 případů na 100 pacientů),

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

	Simvastatin % (n = 441)	Lovastatin % (n = 24)	Fluvastatin % (n = 569)	Atorvastatin % (n = 869)
Kritická léčiva				
Fenofibrát	5,44	8,33	5,27	4,49
Verapamil	4,08	0,00	1,76	4,95
Amiodaron	1,59	0,00	3,34	2,30
Klarithromycin	1,81	0,00	1,23	1,61
Diltiazem	0,68	0,00	0,35	0,46
Karbamazepin	0,45	0,00	0,35	0,46
Flukonazol	0,00	0,00	0,53	0,00
amiodaron a verapamil	0,00	0,00	0,00	0,23
Fenytoin	0,23	0,00	0,00	0,12
Itakonazol	0,23	0,00	0,18	0,00
Ketokonazol	0,23	0,00	0,00	0,12
verapamil a klarithromycin	0,00	0,00	0,35	0,00
Ciklosporin	0,00	0,00	0,00	0,12
Kolchicin	0,00	0,00	0,00	0,12
verapamil a flukonazol	0,00	0,00	0,18	0,00
verapamil a itakonazol	0,00	0,00	0,18	0,00
Celková expozice kritickým léčivům	14,74	8,33	13,71	14,96
Středně závažné lékové interakce (souhrnně)	12,24	8,33	4,39	14,73
Závažné lékové interakce (souhrnně)	2,49	0,00	0,00	0,23

Fluvastatin je substrátem CYP2C9 a z malé části (méně než 10 %) též substrátem CYP3A4.

Léčiva ovlivňující aktivitu výše uvedených metabolických drah tak mohou v různé míře ovlivňovat plazmatické koncentrace současně podávaných statinů. Mezi typické **induktory**

Literatura

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

v případě fluvastatinu **nebyly potenciální závažné interakce pozorovány.**

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 odrážejí i samotné vstupní údaje analýzy GOLD: podíl pacientů léčených fluvastatinem (Lescol XL®) byl

ve sledovaném souboru, definovaném kromě jiného právě užíváním minimálně dvou dalších léčiv z důvodu přítomných komorbidit, výrazně vyšší, než odpovídá jeho podílu na trhu (tj. u obecné populace), a fluvastatin je proto patrně u této skupiny upřednostňován.