

Univerza v Ljubljani
Fakulteta za farmacijo

**KLINIČNO NAJPOMEMBNEJŠE
INTERAKCIJE HIPOLIPEMIKOV Z
DRUGIMI ZDRAVILI**

Tomaž Vovk

HIPOLIPEMIKI

(derivati nikotinske kisline)

Adsorbenti žolčnih kislin

STATINI

Fibrati

- preprečujejo reabsorpcijo žolčnih kislin
- kot dodatek pri terapiji s statini
- gastrointestinalne težave, ni sistemskih neželenih učinkov

- kompetitivna inhibicija HMG-CoA
- hiperholesterolemije
- neželeni učinki: povišanje nivoja transaminaz, rabdomioliza, akutna odpoved ledvic so redki

- pospešijo katabolizem VLDL
- hipertrigliceridemije
- neželeni učinki: dispepsija, miopatije, povišane transaminaze in žolčni kameni so redki

FARMAKOKINETIŠKE LASTNOSTI STATINOV IN FIBRATOV

| | Statini | | | | Fibrati | |
|------------|-------------|------------|--------------|-------------|------------|-------------|
| (%) | Simvastatin | Lovastatin | Atorvastatin | Fluvastatin | Fenofibrat | Gemfibrozil |
| Biol.Upor. | 5 | 5 | 12 | 19-29 | 60 | 100 |
| Vez. prot. | 94-98 | >95 | 80-90 | >99 | >99 | 98 |
| Met. (CYP) | CYP3A4 | CYP3A4 | CYP3A4 | CYP2C9 | CYP3A4 | CYP3A4 |

- nizka biološka uporabnost
(↑ predsistemski metabolizem)
- močno vezani na plazemske proteine
- metabolizem CYP
- večji del učinkovine se izloča s fecesem

- visoka biološka uporabnost
(↓ predsistemski metabolizem)
- močno vezani na plazemske proteine
- metabolizem CYP
- večji del se izloča preko ledvic, manjši pa s fecesem

INTERAKCIJE HIPOLIPEMIKOV

- Farmakodinamske interakcije
 - interakcije na nivoju receptorja (sinergizem, antagonizem)
- Farmakokinetske interakcije
 - interakcije na nivoju A, D, M in E, ki vplivajo na farmakokinetičen profil učinkovine
- interakcije hipolipemikov potekajo predvsem na nivoju:
 - absorpcije
 - distribucije
 - metabolizma

interakcije hipolipemika z drugimi učinkovinami

porast koncentracije hipolipemika ali druge učinkovine



povečana verjetnost nastanka neželenih učinkov

padec koncentracije hipolipemika ali druge učinkovine

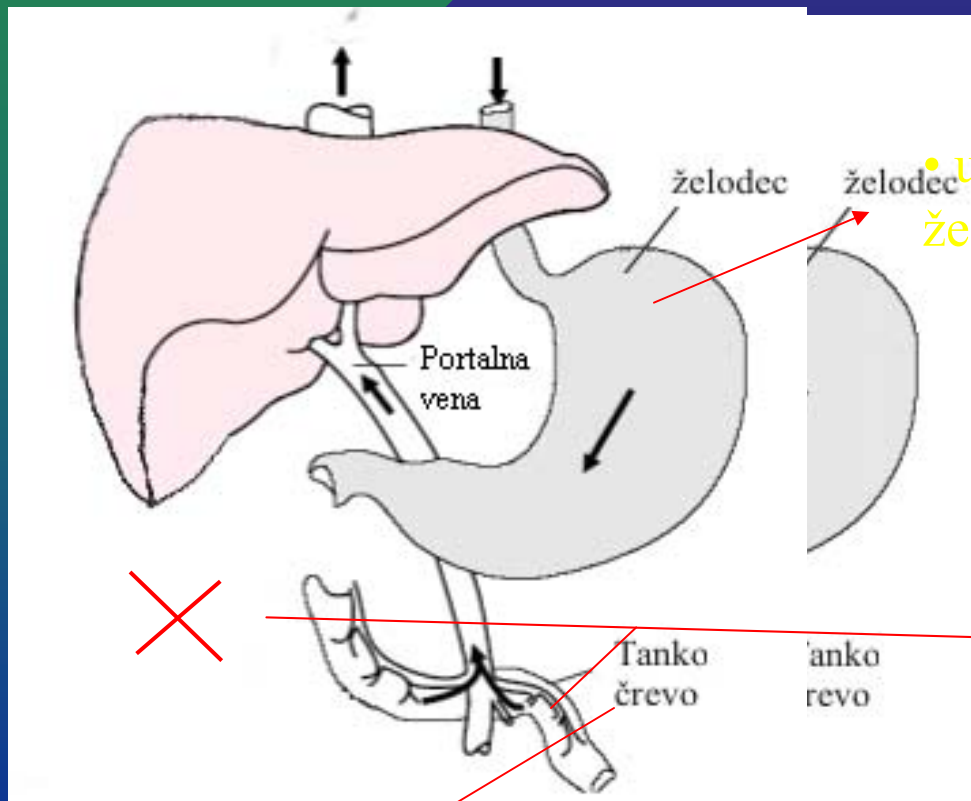


povečana verjetnost zmanjšanja terapevtskega učinka

- z večanjem odmerka hipolipemika in s politerapijo se večja verjetnost nastanka interakcij in s tem tudi verjetnost nastanka neželenih učinkov

- najnevarnejši neželeni učinki tako statinov kot fibratov so miopatije, ki lahko vodijo do življenjsko nevarne rabdomiolize

Interakcije na osnovi absorpcije



- adsorbenti žolčnih kislin
 - holestiramin in holestipol
 - (↓ statinov in fibratov)

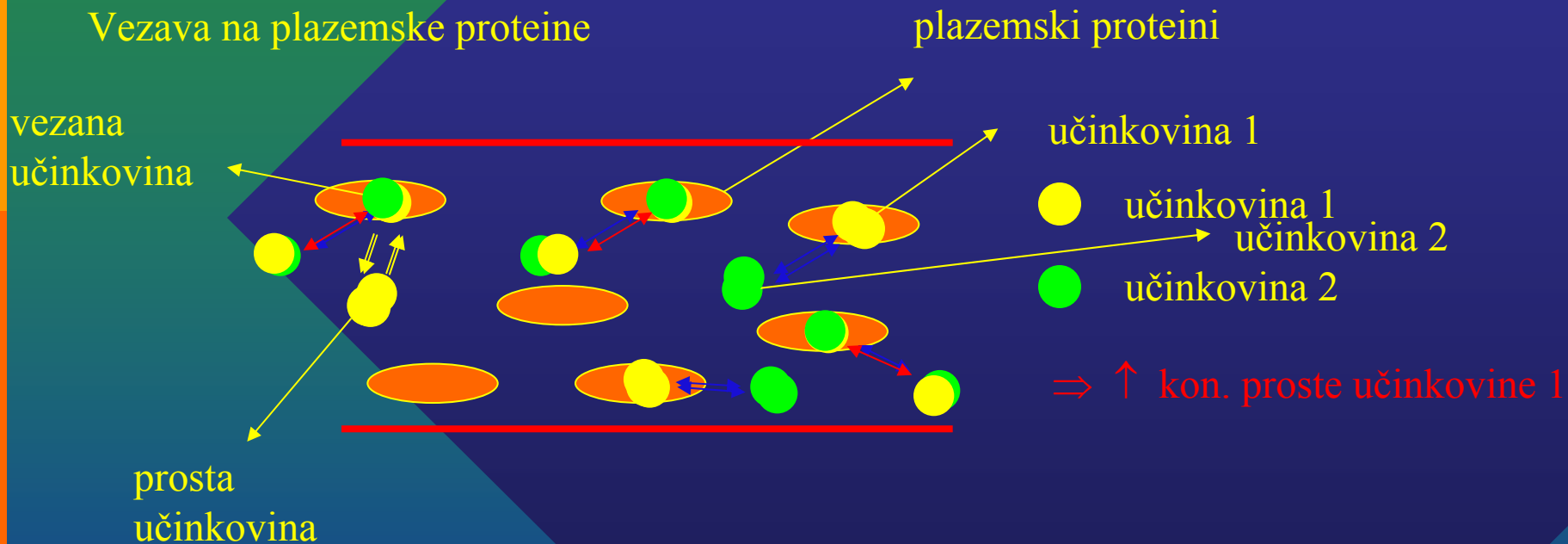
- učinkovine, ki vplivajo na pH želodčne vsebine

- Al-, Mg-OH (atorvastatin ↓)
- Cimetidin, Ranitidin, Omeprazol (fluvastatin ↑)

- učinkovine, ki so substrati ali inhibitorji P-glikoproteina

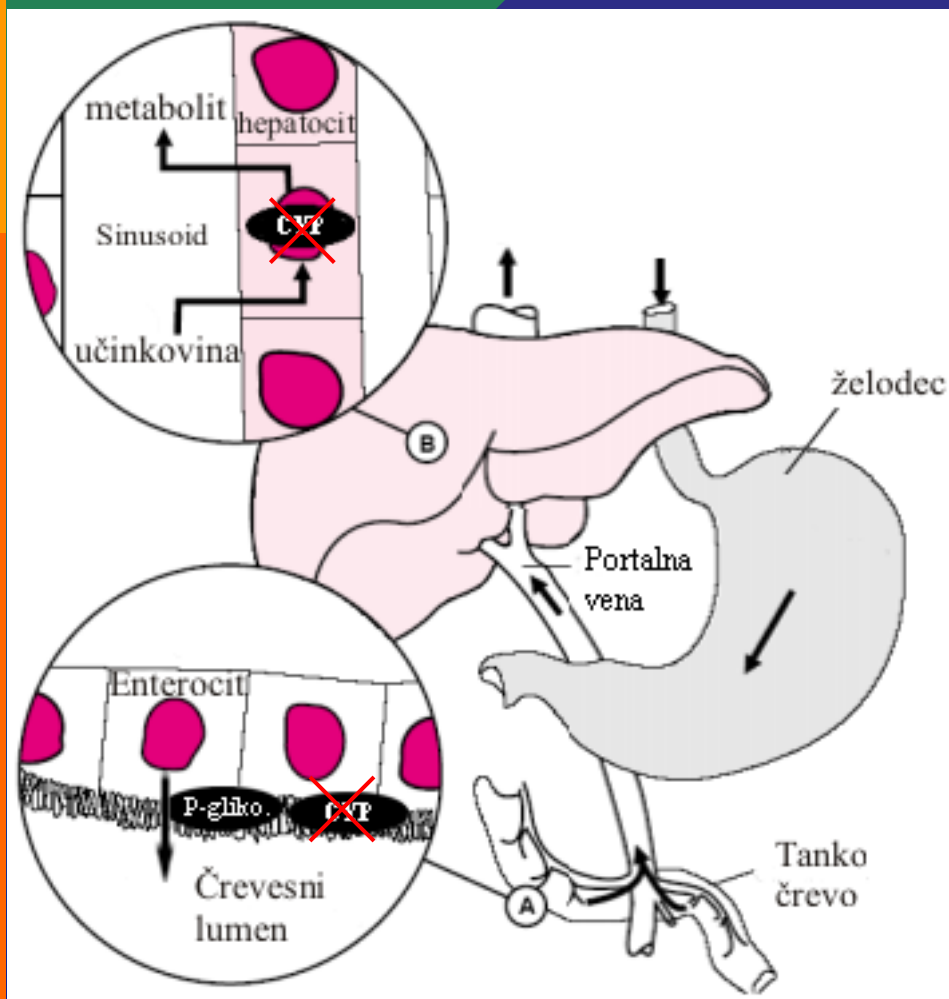
- zaviralci proteaz
- digoksin
- ciklosporin

Interakcije na osnovi distribucije



- kompeticija za vezavna mesta na plazemskih proteini redko vzrok za nastanek interakcij
 - učinkovine z nizkim volumnom distribucije (varfarin-statini, fibrati; oralni hipoglikemiki-fibrati)
 - učinkovine, ki se vežejo na lipoproteine (ciklosporin)

Interakcije na osnovi metabolizma



- glavna pot metabolizma statinov in fibratov poteka s citokromi (CYP)
- oksidacija s CYP poteka v črevesu in jetrih
- metabolizem učinkovin na CYP3A4 ali CYP2C9 lahko vodi do interakcij:
 - substrati, inhibitorji in induktorji
- ↑ ↓ konipolipemika ali hipolipemika
- spremenjen metabolizem ⇒ spremenjen prehod v hepatocite, spremenjen pretok žolča ali krvi skozi jetra
- metabolizem s CYP zelo variabilen – genetski polimorfizem in dejavniki okolja

Interakcije na osnovi metabolizma s statini

• Antimikotiki

- itrakonazol, flukonazol, ketokonazol so močni inhibitorji CYP3A4 (CYP2C9)

CYP3A4

atorvastatin, lovastatin in simvastatin (>10 krat poveča konc. simvastatina ali lovastatina)

CYP2C9 in CYP3A4

fluvastatin (porast koncentracij fluvastatina)

- koadministracija statinov in antimikotikov azolskega tipa se ne priporoča oz. je potrebna znižanje odmerka statina

• Imunosupresivi

- ciklosporin je substrat in inhibitor CYP3A4 ter P-glikoproteina



interakcije s simvastatinom, lovastatinom in atorvastatinom > fluvastatinom

- odsvetuje sočasna uporaba statinov in ciklosporina oz. je potrebno odmerke statina znižati

• Makrolidni antibiotiki

- eritromicin, klaritromicin, azitromicin (inhibitorji CYP3A4)

→
→
signifikantno povečane konc. simvastatina in atorvastatina

→
simvastatin, lovastatin (povečano tveganje rabdomiolize pri pacientih z okvaro ledvic)

- sočasna terapija statinov z makrolidi se odsvetuje

• Zaviralci proteaz

- nelfinavir, ritonavir, indinavir so substrati in inhibitorji CYP3A4

→
→
signifikantno povečane konc. simvastatina > atorvastatina

→
signifikantno povečane konc. lovastatina

- priporoča se izogibanje sočasne terapije s statini in zaviralci proteaz oz. znižanje odmerka statina

• Fibrati

- gemfibrozil, fenofibrat



porast koncentracij simvastatina in lovastatina
(primeri miozitisa v kombinacijah z vsemi statini razen s fluvastatinom)

- sočasni terapiji statinov s fibrati je potrebna previdnost in spremljanje pacienta

• Antikoagulanti

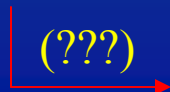
- varfarin (interakcije na nivoju vezave na plazemske proteine in CYP3A4)



simvastatin, lovastatin podaljšanje protrombinskega časa

- pri sočasni terapiji s statini se priporoča spremljanje delovanja antikoagulantov

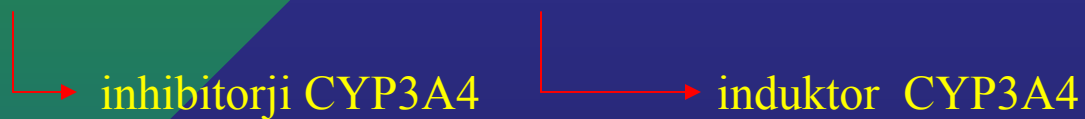
- klopidoogrel



in vitro atorvastatin inhibira delovanje klopidoogrela z inhibicijo CYP3A4, rezultati na pacientih nasprotujoči

• Druge učinkovine

- kalcijski antagonisti (diltiazem, verapamil), nefazodon, derivat furanokumarina iz soka grenivk, rifampicin



Interakcije na nivoju metabolizma s fibrati

- najpomembnejše interakcije s statini
- podatki o interakcijah s ciklosporinom nasprotujoči

PREDPISANE KOMBINACIJE ZDRAVIL S SIMVASTATINOM IN ATORVASTATINOM IN NJIHOVE INTERAKCIJE

- analiza predpisovanja hipolipemikov:

simvastatin (66%) > atorvastatin (26%) >> fenofibrat, lovastatin...

simvastatin + 121 učinkovin

atorvastatin + 95 učinkovin

- med najpogosteje sočasno predpisanimi učinkovinam (> 1%), ki lahko povzročijo nastanek interakcij – verapamil, varfarin

- predpisane tudi kombinacije statinov s ciklosporinom, klaritromicinom, azitromicinom, digoksin

Simvastatin - Verapamil

- podatki o njuni interakciji nasprotujoči

1) 12 prostovoljcev – 2 dni 240 mg verapamila – 3 dan 40 mg simvastatina

⇒ 4,6 oz. 2,6 krat povečala AUC simvastatina oz. njegove kisline

- avtorji odsvetujejo kombinacijo simvastatina s verapamilom

2) kliničnih študij + postmarketinških poročili o neželenih učinkih (400 prostovoljcev)


⇒ ni povečanega tveganja nastanka miopatij pri sočasni uporabi simvastatina in inhibitorjev kalcijevih kanalov (verapamil, diltiazem)

- avtorji ne odsvetujejo kombinacijo simvastatina s verapamilom

- pri terapiji s simvastatinom in verapamilom se priporočajo 20 mg odmerki simvastatina*

* Baza podatkov o zdravilih (<http://www.zdravila.net>)

Simvastatin - Varfarin

- 
- podaljšanje protrombinskega časa, povečana verjetnost nastanka krvavitev
 - primer pojava rabdmiolize (furosemid + KCl + digoksin + simvastatin + varfarin)
 - mehanizem: R-varfarin substrat CYP3A4, izpodrivanje iz vezavnih mest na plazemskih proteinih, znižanje od lipoproteinov odvisne absorpcije in skladiščenja vitamina K
 - pri sočasni terapiji simvastatina in varfarina se priporoča spremljanje delovanja antikoagulanta *

* Baza podatkov o zdravilih (<http://www.zdravila.net>)

PRIMER PREDPISANE KOMBINACIJE MULTIPLIH ZDRAVIL S SIMVASTATINOM IN NJIHOVE POTENCIALNE INTERAKCIJE

• simvastatin + klopidogrel + betahistin + karbamazepin + flurazepam +
+ alprazolam + tramadol + klaritromicin + paracetamol

- ↑ konc. simvastatina (CYP3A4) ⇒ ↑ verjetnost nastanka rabdomiolize
- ↑ konc. karbamazepina (CYP3A4) ⇒ potrebno spremljati konc. karbamazepina
- ↓ konc. tramadola (encimska indukcija) ⇒ lahko je potrebno ↑ odmerek tramadola

* (Interakcije predpostavljene na osnovi “USP DI for the Health Care Professionals, 22nd. Ed., 2002”)

ZAKLJUČEK

- hipolipemiki so relativno varna skupina zdravil
- politerapija in visoki odmerki drastično povečajo verjetnost nastanka neželenih učinkov (rabdomioliza)
- interakcije učinkovin s hipolipemiki potekajo na nivoju absorpcije, distribucije in metabolizma
- večina interakcij hipolipemikov z zdravili je posledica inhibicije metabolizma na CYP3A4
 - inhibitorji CYP3A4, ki povzročijo porast koncentracij statinov in s tem tudi povečano tveganje nastanka rabdomiolize so: antimikotiki azolskega tipa, ciklosporin, makrolidni antibiotiki, fibrati in zaviralci proteaz
- kombinacijam statinov in zdravil za katere je bila dokazana povečana verjetnost nastanka neželenih učinkov se je potrebno izogibati, razen v primeru ko klinična korist preseže tveganje nastanka neželenih učinkov

- med predpisanimi kombinacijami zdravil s simvastatinom in atorvastatinom je velika večina kombinacij varna
- med kombinacijami, ki lahko potencialno povečajo verjetnost nastanka neželenih učinkov se najpogosteje predpisujeta verapamil in varfarin