

טיפול בסטטינים במשולב עם תרופות המעכבות אנזימי P450 – דגש על שילוב עם אמיודרון

מסמך עמדה של:
האיגוד הקרדיולוגי בישראל

2009



ההסתדרות הרפואית בישראל
המועצה המדעית • האגף לאבטחת איכות

תוכן העניינים:

114	רקע כללי
114	תופעות לוואי של הסטטינים
114	אינטראקציה עם תרופות מעכבות P450
115	אינטראקציה בין סטטינים לאמיודרון
115	עמדת האיגוד הקרדיולוגי בישראל
117	רשימת הספרות

שמות חברי הועדה

פרופ' יעקב הנקין-יו"ר
פרופ' ערן לייטרסדורף

הטיפול בתרופות המעכבות את האנזים HMGCoA reductase (להלן סטטינים) מהווה את אחד מאבני היסוד החשובים בטיפול המניעתי במחלות קרדיווסקולריות. עשרות מחקרים מבוקרים ארוכי טווח הדגימו ירידה של כ-30% בהארעות אוטם שריר הלב, שבץ מוחי, תמותה לבבית ותמותה כוללת בקרב אנשים המטופלים ע"י סטטינים. עיקר התועלת מטיפול בסטטינים מיוחסת לירידה ברמת הליפופרוטאינים משרי הטרשת בדם (LDL ו-VLDL), אך קיימת סברה שחלק מההשפעות המיטיבות של התרופה נובעות מעיכוב ביצירה של חומרים המשרים דלקת וקרישיות-יתר (pleiotropic effects). למרות שקיים קשר בין מינון הסטטין ליעילותו בהפחתת רמות ה-LDL בדם (dose-effect relationship), קשר זה אינו ליניארי ועיקר ההשפעה מושגת כבר במינונים הנמוכים של התרופה, כאשר כל הכפלת מינון מפחיתה את רמת ה-LDL cholesterol בכ-6% נוספים במוצע. הקשר בין מינון התרופה להשפעות האחרות אינו ברור דיו. (1)

תופעות לוואי של הסטטינים

באופן כללי נחשבים הסטטינים כיעילים ובטוחים לטיפול ארוך-טווח, אך הם אינם נטולים תופעות לוואי. (2,3) התופעה השכיחה והחשובה ביותר הינה פגיעה בשרירי השלד. כאבים ו/או חולשת שרירים ללא עליה ברמת ה-CPK בדם מופיעים בשיעור של 3-10% מהאוכלוסייה המטופלת, ומצדיקים הפסקת התרופה כאשר איכות החיים נפגעת באופן משמעותי. עלייה אתסמינית ברמת ה-CPK בדם כתוצאה מטיפול בסטטין מופיעה בשכיחות נמוכה יותר ובד"כ אינה מעידה על נזק שרירי משמעותי. מקובל להמליץ על הפחתת מינון (או הפסקת) התרופה רק כאשר העלייה ברמת ה-CPK הינה פי 5 או יותר מעל גבול הנורמה העליון של המעבדה. השכיחות של כאבי שרירים מלווה בעליית רמת ה-CK פי 5 או יותר מהנורמה מוערכת בפחות מ-0.1% מהמרשמים לתרופה. תופעת הלוואי החמורה ביותר, אשר עלולה לגרום לנזק כלייתי בלתי הפיך ואף למוות, הינה פירוק מסיבי של שרירי השלד (rhabdomyolysis) העלולה לגרום לאי-ספיקת כליות חדה וסיבוכים נלווים. השכיחות של סיבוך זה מוערכת בפחות ממקרה אחד לכל מיליון מרשמים של התרופה. (2) התרופה cerivastatin (Lipogis) הייתה יוצאת דופן בנושא זה בכך שגרמה לרבדומיוליזה בשכיחות פי 16-80 מיתר הסטטינים, ועקב כך הוצאה משימוש בשנת 2001. סיכון מוגבר במיוחד קיים אצל מבוגרים (מעל גיל 80) ובעיקר נשים, אנשים עם מבנה גוף קטן, אי-ספיקת כליות (בעיקר בחולי סוכרת), תת-פעילות של בלוטת התריס, מספר רב של מחלות רקע, תקופות החלמה מניתוח או טראומה, וטיפול במספר רב של תרופות. (2,3)

אינטראקציה עם תרופות מעכבות P450

בדומה לכל התרופות אשר עוברות פירוק אנזימתי בכבד, גם הסטטינים מושפעים מאינטראקציה עם תרופות אחרות הניתנות בו זמנית. (4,5) טבלה מספר 1 מסכמת את התכונות ומנגנוני הפירוק של הסטטינים הנמצאים בשימוש קליני בארץ. (6) הסטטינים מסיסי-השומן (לובסטטין, סימבסטטין, ואטורבסטטין) עוברים מטבוליזם כבדי בעיקר ע"י המערכת P 450. תרופות המעכבות את המערכת האנזימתית הזו, ובעיקר את האיזואנזים 3A4 CYP (טבלה 2) עלולות לגרום לעליה בריכוז התרופה בדם ולהגברת הסיכון לתופעות לוואי, כגון מיוזיטיס. (7, 8) באותה מידה יש צורך לקחת בחשבון את השפעת הסטטינים על פעילותן של תרופות מסוימות הניתנות בו זמנית,

ובעיקר warfarin ציקלוספורין ודיגוקסין. (9) המטבוליזם של סטטינים מסיסי מים (פרבסטטין ורוסובסטטין) מבוצע ברובו ע"י אנזימים שאינם מהמערכת P 450, ולכן משפיעים פחות על המטבוליזם של warfarin.

אינטראקציה בין סטטינים לאמיודרון

אמיודרון ידוע כמעכב של האנזים הכבדי CYP 3A4, (10) ולכן משפיע על קצב הפירוק של מספר סטטינים. ההשפעה החזקה ביותר הינה על סימבסטטין ולובסטטין, השפעה בינונית קיימת על פירוק אטורבסטטין, והשפעה יחסית מועטת על פרבסטטין, פלובסטטין ורוסובסטטין (11-14). בשנים האחרונות פורסמו מספר תאורי-מקרה של רבדומיוליזה בחולים אשר נטלו אמיודרון בשילוב עם סטטינים, ובעיקר סימבסטטין במינון 80 מ"ג ליממה (15-20) שיעור נמוך יותר של תופעות לוואי תואר בשילוב של אמיודרון עם אטורבסטטין ופרבסטטין. (21) לאור נתונים אילו פירסם ה-FDA אזהרה לגבי השילוב של סימבסטטין עם אמיודרון, והמליץ להמנע משימוש במינון סימבסטטין מעל 20 מ"ג ליום ביחד עם אמיודרון. מנשר זה לא התייחס לשילוב של אמיודרון עם סטטינים אחרים.

עמדת האיגוד הקרדיולוגי בישראל

הועדה תומכת בצורך לנקוט באמצעי זהירות כאשר יש צורך בשילוב של סטטינים עם אמיודרון, בעיקר לגבי התחלה של טיפול משולב. מאידך, ישנם חולים רבים המאוזנים על טיפול משולב של סטטין עם אמיודרון במשך תקופה ארוכה ללא כל בעיות, ונראה לנו שהתועלת בהחלפת הטיפול באופן יזום אינה מצדיקה את הנוק האפשרי הכרוך במהלך מסוג זה (יציאה מאיזון מטבולי, עיכובים אדמינסטרטיביים בהשגת אישורים לתרופה תחליפית וגרימת חרדה למטופל). להלן המלצותינו בנושא:

1. צריך ליידע כל מטופל באמיודרון עם סטטין (מכל סוג ובכל מינון) לגבי האינטראקציה האפשרית בין התרופות, ולעודדו לדווח על כל תסמין העלול לרמוז על נזק שרירי כגון כאב או חולשת שריר, שתן אדום וכד. במקרים בהם קיים חשש לפגיעה שרירית חשוב לבדוק את רמת ה-CPK בדם, ולשקול הצורך בהפסקת הטיפול בהתאם לממצאים.
2. חולים הנמצאים תחת טיפול בסימבסטטין במינון עד 40 מ"ג ליממה בשילוב עם אמיודרון, ללא עדות למיופטיה, יכולים להמשיך בטיפול זה תוך מעקב כני"ל. אין לעלות במינון הסימבסטטין מעבר ל-40 מ"ג.
3. במטופלים אשר אינם משיגים את היעד הטיפולי עם מינון של 40 מ"ג סימבסטטין רצוי להחליף הטיפול לסטטין חזק יותר כגון אטורבסטטין (ליפיטור) עד 40 מ"ג או רוסובסטטין (קרסטור) במינון עד 20 מ"ג ליממה.
4. במטופלים חדשים הזקוקים לשילוב בין סטטין לאמיודרון רצוי גם להעדיף שימוש בפרבסטטין (עד 40 מ"ג), אטורבסטטין (עד 40 מ"ג) או רוסובסטטין (עד 20 מ"ג).
5. בכל מקרה בו קיים חשד לתופעות לוואי או שהיעד הטיפולי אינו מושג באמצעים הני"ל, מומלץ להפנות את המטופל ליעוץ ומעקב של מומחה לשומני הדם.

טבלה 1. תכונות הסטטינים הנמצאים בשימוש בישראל

זמן מחצית חיים (שעות) בדם	ציטוכרום עיקרי המעורב בפירוק	מסיסות	מקור	תרופה
15-30	3A4	שומן	סינטטי	Atorvastatin
0.5-2.3	2C9	שומן	סינטטי	Fluvastatin
2-3	3A4	שומן	פטרייתי	Lovastatin
1.3-2.8	-----	מים	פטרייתי	Pravastatin
20	2C9/2C19	מים	סינטטי	Rosuvastatin
2-3	3A4	שומן	סינטטי למחצה	Simvastatin

מעובד מ- de Angelia (6)

טבלה מס. 2 תרופות המגבירות את הסיכון למיופטיה בשילוב עם סטטינים

Fibrates

Nicotinic acid (rarely)

Cyclosporine

Azole antifungals

-Itraconazole and ketoconazole

Macrolide antibiotics

_ Erythromycin and clarithromycin

HIV protease inhibitors

Nefazodone (antidepressant)

Verapamil, diltiazem

Amiodarone

Large quantities of grapefruit juice (usually more than 1 litre per day)

1. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2004;19:117-25.
2. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins James I. Cleeman, Claude Lenfant and Writing Committee Members: Richard C. Pasternak, Sidney C. Smith, Jr, C. Noel Bairey-Merz, Scott M. Grundy, *Circulation* 2002;106:1024-1028.
3. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *JACC* 2002;40:567-72.
4. Bottorff MB. Statin safety and drug interactions: clinical safety. *AM J Cardiol* 2006;97 (suppl): 27C-31C.
5. Bellosta S, Paoletti S, Corsini A. Safety of Statins. Focus on Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Circulation*. 2004;109[suppl III]:III-50 –III-57.
6. De Angelis G. The influence of statin characteristics on their safety and tolerability. *Int J Clin Pract* 2004;58:945-55.
7. Jacobson T. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors . *Am J Cardiol* , 2004; 94 :1140 – 1146.
8. Neuvonen PJ, Kantola T, Kivisto KT . Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* . 1998;63:332-341.
9. Andrus MR . Oral anticoagulant drug interactions with statins: case report of fluvastatin and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2004;24:285-290.
10. Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998;18:84-112.
11. Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Adverse Events With Concomitant Amiodarone and Statin Therapy. *Preventive Cardiology* 2007;8:95 – 97.
12. Schmidt GA et al. Severe rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to concomitant use of simvastatin, amiodarone, and atazanavir. *J Am Board Fam Med* 2007;20:411-416.
13. Becquemont L et.al. Amiodarone Interacts with Simvastatin but not with Pravastatin Disposition Kinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* (2007) 81, 679–684.

-
14. Jacobson TA. Interaction profiles of pravastatin, simvastatin and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol* 2004;94:1140-6.
 15. Schmidt GA, Hoehns JD, Purcell JL, Friedman RL, Elhawi Y. Severe Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure. Secondary to Concomitant Use of Simvastatin, Amiodarone, and Atazanavir. *J Am Board Fam Med* 2007;20:411– 41.
 16. Siddique H, Mushkbar M, Walker A, Scarpello J. Rhabdomyolysis and acute renal failure due to simvastatin and amiodarone. *Br J Cardiol* 2007;14:242-4.
 17. Saliba WR, Elias M. Myopathy from the combination of simvastatin and amiodarone. *Eur J Int Med* 2006;17:148.
 18. Simon de Denus et al. Amiodarone's role in simvastatin-associated rhabdomyolysis. *Am J Health-Syst Pharm* 2003;60:1791-2.
 19. Roten et al. Rhabdomyolysis in association with simvastatin and amiodarone. *The Annals of Pharmacother* 2004;38:978-981.
 20. Ricourte et al. Simvastatin-Amiodarone interaction resulting in rhabdomyolysis, azotemia, and possible hepatotoxicity. *The Annals of Pharmacother* 2006;40:753-7.
 21. Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Adverse events with concomitant amiodarone and statin therapy. *Prev Cardiol* 2005;8:95-97.