

## HYPOLIPIDEMIKA

### Posouzení farmakoterapeutické skupiny při pravidelné revizi úhrad

Dokument popisuje přístup Ústavu k předmětné farmakoterapeutické skupině při plánované revizi úhrad. Na základě tohoto rozboru budou zahájena správní řízení z moci úřední. V průběhu správních řízení zahájených na základě tohoto rozboru se mohou projevit další faktory rozhodné pro stanovení základní úhrady/bonifikace/druhé zvýšené úhrady apod., jejichž důsledek není v předkládaném návrhu předvídan.

#### Popis situace

Kontrola dyslipidemie (DLP) je jedním z několika preventivních opatření s cílem snížení mortality a morbidit z kardiovaskulárních příčin. Vedle kontroly dyslipidemie je to kontrola hypertenze, diabetu, zanechání kouření a prevence obezity. Registrovaná hypolipidemika jsou indikována v monoterapii nebo v kombinované léčbě v závislosti na typu dyslipidemie. Z hlediska praktického i terapeutického jsou DLP děleny na tři skupiny:

- Izolovaná hypercholesterolemie
- Izolovaná hypertriglyceridemie
- Kombinovaná hyperlipidemie

Tyto základní typy se mohou kombinovat se sníženou nebo zvýšenou koncentrací HDL-cholesterolu.

DLP jsou jedním z nejzávažnějších faktorů rozvoje kardiovaskulárního onemocnění, především ICHS: zvýšená koncentrace LDL-C (resp. T-C), Tg a snížená koncentrace HDL-C jsou nezávislými rizikovými faktory pro rozvoj ICHS. DLP jsou současně jednou z nejčastějších poruch v naší populaci. Intervenční studie prokázaly, že účinná léčba DLP (především snižování LDL-C) vede ke snížení mortality a morbidit z kardiovaskulárních příčin (zejména ICHS), může navodit regresi koronární aterosklerózy a snížit i mortalitu celkovou. Na základě intervenčních studií jsou definovány i cílové hodnoty T-C a LDL-C, které jsou odlišné pro různé skupiny rizika a jsou shrnuty v následující tabulce. Definovaná cílová hodnota LDL-C je významná z hlediska indikačního omezení hypolipidemik (viz níže).

	populace obecně	bez KVO, riziko $\geq 5\%$ , DM2, DM1 s MAU	přítomnost KVO
T-C	< 5,00 mmol/l	< 4,50 mmol/l	< 4,00 mmol/l
LDL-C	< 3,00 mmol/l	< 2,50 mmol/l	< 2,00 mmol/l

KVO - kardiovaskulární onemocnění, DM2 - diabetes mellitus 2. typu, DM1 - diabetes mellitus 1. typu, MAU – mikroalbuminurie

Posuzovaná skupina u nás registrovaných hypolipidemik představuje svým farmakoterapeutickým rozsahem v souvislosti s rostoucí incidencí kardiovaskulárních onemocnění zásadní možnost jak tento trend ovlivnit. Kontrola dyslipidemie, hypertenze, diabetu a prevence obezity jsou nejúčinnějšími preventivními opatřeními. Hypolipidemika jsou rozdělena do čtyř farmakologických skupin – statinů, fibrátů, pryskyřic, inhibitorů vstřebávání cholesterolu ze střeva. Dle údajů Ústavu jsou celkové náklady v oblasti hypolipidemik v roce 2008 konstantní.

ATC	účinná látka	1Q 2008	2Q 2008	3Q 2008
C10AA01	simvastatin	137 368 302,37	150 048 754,90	131 981 427,08
C10AA02	lovastatin	5 907 972,66	6 189 715,12	5 676 014,93
C10AA03	pravastatin	0,00	0,00	0,00
C10AA04	fluvastatin	25 914 819,14	33 041 843,28	31 662 186,24
C10AA05	atorvastatin	305 509 537,42	335 188 850,92	312 325 729,75
C10AA07	rosuvastatin	0,00	0,00	1 641 693,98
C10AB02	bezafibrát	1 223,04	152,88	0,00
C10AB05	fenofibrát	63 192 651,19	72 192 605,88	66 733 628,31
C10AB08	ciprofibrát	5 058 831,44	5 479 477,92	4 686 644,22
C10AX09	ezetimib	33 451 401,06	42 866 615,76	38 314 795,37
C10AC01	cholestyramin	702 010,60	824 665,00	706 588,50
C10AC04	kolesevelam	0,00	0,00	0,00

V rámci referenčních skupin jsou v současné době hodnoceny statiny – 28/1 a fibráty – 28/2. Ostatní registrované léčivé látky jsou posuzovány individuálně. Kolesevelam je v ČR registrován, avšak v současné době není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Referenční skupina	číslo referenční skupiny	ATC	účinná látka	klinické členění
hypolipidemika	28/1	C10AA01	simvastatin	1. generace
<b>statiny</b>		C10AA02	lovastatin	
		C10AA03	pravastatin	
		C10AA04	fluvastatin	2. generace
		C10AA05	atorvastatin	3. generace
		C10AA07	rosuvastatin	

referenční skupina	číslo referenční skupiny	ATC	účinná látka
hypolipidemika	28/2	C10AB02	bezafibrát
<b>fibráty</b>		C10AB05	fenofibrát
		C10AB08	ciprofibrát

hypolipidemicky účinné skupiny	ATC	účinná látka
<b>jiná léčiva ovlivňující hladinu lipidů</b>	C10AX09	ezetimib
<b>adsorbenty žlučových kyselin</b>	C10AC01	cholestyramin
	C10AC04	kolesevelam

### Farmakologický profil:

Posuzovaná skupina hypolipidemik představuje heterogenní skupinu z hlediska farmakodynamického i farmakokinetického zejména v souvislosti možných metabolických cest a rizika interakcí.

### Farmakodynamické parametry:

- Statiny blokují HMG-CoA reduktázu (3-hydroxy-3-methylglutarylkoenzym A reduktázu) v hepatocytech dochází k útlumu syntézy cholesterolu, a tím k indukci tvorby LDL-receptorů. Zvýšením exprese LDL-receptorů na povrchu hepatocytů dochází ke zvýšení vychytávání lipoproteinů LDL z krve a tím ke snížení LDL cholesterolu (LDL-C). Statiny

také mírně snižují Tg (v závislosti na jejich dávce) a mírně zvyšují HDL-C (nezávisle na dávce). Statiny mají i další nelipidové (pleiotropní) účinky: Tlumí zánětlivou a imunitní reakci v cévní stěně a ovlivňují proliferaci hladkých svalových buněk a extracelulární matrix. To přispívá ke stabilizaci aterosklerotického plátu, i když pro stabilizaci plátu je nepochybně zásadní snížení LDL-C v krvi a tím i v aterosklerotickém ložisku. Některé statiny omezují i riziko trombogeneze – tlumí syntézu PAI-1, tromboxanu B<sub>2</sub>(pravastatin) . Zlepšují funkci cévního endotelu, zvyšují syntézu oxidu dusnatého (NO) a zlepšují vazodilataci závislou na oxidu dusnatém.

- Fibráty aktivují receptory typu alfa aktivované peroxisomovým proliferátorem (PPARalfa) a následkem toho je zvýšená lipolýza a eliminace částic bohatých na triglyceridy z plazmy aktivací lipoproteid-lipázy a snížením tvorby apoproteinu CIII. Aktivace PPARalfa také vyvolává zvýšení syntézy apoproteinů AI a AII. Tyto účinky vedou ke snížení VLDL a HDL frakcí, triglyceridů a ke zvýšení HDL frakce.
- Absorbenty žlučových kyselin – pryskyřice jsou ve vodě nerozpustné iontoměniče, které se po p.o. podání neabsorbují. Ve střevě se na něj naváží žlučové kyseliny a ve formě nerozpustného komplexu se vyloučí stolicí. Zvýšené ztráty žlučových kyselin vedou k jejich zvýšené tvorbě z preformovaného cholesterolu a tím snižují hladiny LDL-Ch. Průběžně může dojít ke zvýšení syntézy HDL-Ch.
- Ezetimib inhibuje intestinální absorpci cholesterolu a příbuzných rostlinných sterolů prostřednictvím přenašeče sterolu (NPC1L1 Niemann-Pick C1-Like1).

#### Farmakokinetikokinetické parametry:

Farmakokinetické parametry jednotlivých hypolipidemik jsou uvedeny v přehledové tabulce:

ATC	účinná látka	t <sub>max</sub> (h)	doba podávání	BD** (%)	vazba na PB (%)	metabolizace	t <sub>1/2</sub> (h)
C10AA01	simvastatin	1-2(4)	večer	< 5	>95	CYP 3A4	1-2
C10AA02	lovastatin	2-4	večer s jídlem	různá	>95	CYP 3A4	1,1-1,7
C10AA03	pravastatin	1–1,5	večer před jídlem	17	50	více cest	1,5-2
C10AA04	fluvastatin	rychle	večer	24	>98	CYP 2C9, 3A4, 2D6, 2C8	1,4–3,2
C10AA05	atorvastatin	1-2	večer	12	≥98	CYP 3A4	14
C10AA07	rosuvastatin	5	večer	20	90	CYP 2C9, 2C19	19
C10AB02	bezafibrát	2	během dne	nv*	94 – 96	více cest	2
C10AB05	fenofibrát	5	během jídla	nv*	>99	hydrolyza	20
C10AB08	ciprofibrát	1-4	během dne	nv*	vysoká	neuvedeno	38-86
C10AX09	ezetimib	1-2	kdykoliv	různá	99,7	glukuronidace	22
C10AC01	cholestyramin	není absorbován z gastrointestinálního traktu					
C10AC04	kolesevelam	není absorbován z gastrointestinálního traktu					

\*nv nestanovena

\*\*BD biologická dostupnost

Z hlediska možného rizika vedlejších účinků a interakcí je vhodné charakterizovat dále jen jednotlivé statiny z hlediska metabolismu resp. stupně hypolipidemické aktivity jejich případných aktivních metabolitů.

- **Simvastatin** je inaktivní lakton, v játrech proběhne hydrolyza na beta-hydroxykyselinu jako nejvýznamnější aktivní metabolit z řady jiných.
- **Lovastatin** je inaktivní lakton, který je v játrech hydrolyzou přeměněn na beta-hydroxykyselinu (primární, aktivní metabolit), 6-hydroxy derivát a dva neidentifikované deriváty.
- **Pravastatin** je podáván v aktivní formě; přibližně 66% podléhá first-pass efektu v játrech. Primární metabolity pravastatinu 3-alfa-hydroxyisomer a 3-alfa, 5-beta, 6-beta trihydroxy

metabolity mají 10-40x nižší inhibiční aktivitu HMG-CoA reductázy v porovnání s původní sloučeninou.

- **Fluvastatin** je podáván v aktivní formě a nemá žádné aktivní metabolity.
- **Atorvastatin** je metabolizována řadu aktivních metabolitů, kterým je připisováno cca 70% inhibiční aktivity HMG-CoA reductázy. Jedná se zejména o 2- a 4-hydroxyatorvastatinovou kyselinu.
- **Rosuvastatin** podléhá minimálně first-pass efektu (cca 10%) a přibližně 90% inhibiční aktivity HMG-CoA reductázy náleží původní látce. Nejvýznamnějším aktivním metabolitem je N-desmetyl rosuvastatin, který vykazuje asi šestinovou inhibiční aktivitu v porovnání s původní látkou.

Způsob metabolizace jednotlivých statinů je velmi významný z hlediska potenciálních lékových interakcí. Riziko je největší zejména u metabolizace cestou izoenzymu 3A4 (tento enzym metabolizuje cca 50% všech léčivých látek). Z tohoto hlediska lze za nejrizikovější považovat simvastatin, lovastatin a atorvastatin. Naopak nejmenší riziko interakcí představuje rosuvastatin a fluvastatin, který je cca ze 75% metabolizován izoenzymem 2C9. Pravastatin je hydrofilní a není metabolizován v klinicky signifikantní míře systémem cytochromu P450 vůbec; přesná metabolická cesta není popsána. To je důvodem, proč je možné současně s pravastatinem podávat i jiné látky metabolizované tímto systémem bez rizika ovlivnění plazmatické koncentrace pravastatinu. Absence této farmakokinetické interakce byla prokázána zvláště pro látky využívající CYP3A4, např. diltiazem, verapamil, itrakonazol, ketokonazol, makrolidová antibiotika – erytromycin a klaritromycin, grapefruitový džus a CYP2C9, např. flukonazol.

### Indikace:

Níže uvedené indikace vychází ze schválených SPC u nás registrovaných přípravků a doplňující indikační kritéria z platných Doporučení České společnosti pro aterosklerózu ([www.kardio-cz.cz](http://www.kardio-cz.cz)):

ATC	účinná látka	indikace					
		izolovaná hyperchol	izolovaná hypertriglyc	kombinovaná DLP	primární prevence	sekundární prevence	po-Tx DLP
C10AA01	simvastatin	S		S	S	S	S
C10AA02	lovastatin	S		S			
C10AA03	pravastatin	S		S	S	S	S
C10AA04	fluvastatin	S		S	S	S	
C10AA05	atorvastatin	S		S	S		
C10AA07	rosuvastatin	S		S			
C10AB02	bezafibrát	S	S	S			
C10AB05	fenofibrát	S	S	S			
C10AB08	ciprofibrát	S	S	S			
C10AX09	ezetimib	S					
C10AC01	cholestyramin	S			S		
C10AC04	kolesevelam	S					

- Statiny a kombinace s ostatními hypolipidemiky jsou indikovány v léčbě dyslipidemie, především u nemocných v sekundární prevenci (osoby s manifestním KVO zejména ICHS a v primární prevenci (osoby bez manifestního KVO zejména s DM2. typu nebo 1. typu s MAU; s vrozenými DLP; s TK  $\geq 180/110$  mm Hg; u symptomatických pacientů se subklinickou aterosklerózou a u nemocných s chronickým renálním onemocněním). Vždy jsou indikovány u nemocných s familiární hypercholesterolémií.
- Fibráty jsou indikovány zejména u primární hypertriglyceridemie nebo u kombinované DLP.

- Adsorbenty žlučových kyselin – pryskyřice jsou indikovány zejména u izolované hypercholesterolemie. Jejich podání nevykazuje žádnou změnu nebo zvýšení tryglyceridů.
- Ezetimib je indikován u izolované hypercholesterolemie a sitosterolemie.

Zvláštní indikací hypolipidemik zejména statinů a fibrátů představují pacienti po transplantaci. DLP postihuje 60-80% pacientů. Zásadní terapií transplantovaného pacienta je imunosuprese jejímž základem je cyklosporin A, který je výrazným inhibitorem cytochromu P450 3A4 a z toho důvodu zvyšuje plazmatické koncentrace statinů metabolizovaných touto cestou. Za bezpečné z hlediska rozvoje vedlejších účinků statinů (rhabdomyolýza) lze považovat podání fluvastatinu, pravastatinu a perspektivně rosuvastatinu (dosud nejsou k dispozici dlouhodobá data). Pokud je základním imunosupresivem kombinace takrolimu lze podat atorvastatin.

Hypolipidemika lze aktuálně preskribovat s následujícím indikačním omezením (P):

1. *Atorvastatin (10 a 20mg), simvastatin (10,20 a 40mg), fluvastatin (20 a 40 a 80mg), lovastatin (20,40 a 80mg) a pravastatin (20 a 40mg) je indikován u nemocných s hypercholesterolemií a manifestní aterosklerózou či diabetem nebo v případě, že celkové desetileté kardiovaskulární riziko úmrtí nemocného dle systému SCORE (platného pro ČR) je větší než 5 % (toto riziko musí být při iniciaci léčby uvedeno ve zdravotnické dokumentaci). Pro účinnost léčby je nejvýznamnějším ukazatelem LDL-cholesterol, jehož cílová hodnota je stanovena na 3,0mmol/l.*
2. *Kombinaci hypolipidemik může indikovat a předepisovat pouze kardiolog, internista, lékař lipidologické poradny a diabetolog.*
3. *Atorvastatin (v dávce vyšší než 20mg) a rosuvastatin předepisuje kardiolog, internista, diabetolog, angiolog nebo lékař lipidologické poradny u nemocných s hypercholesterolemií a manifestní aterosklerózou či diabetem nebo v případě, že celkové desetileté kardiovaskulární riziko úmrtí nemocného dle systému SCORE (platného pro ČR) je větší než 5 % a kdy nelze dosáhnout cílových hodnot (LDL  $\leq$  3,0mmol/l) statiny uvedenými v bodě 1. nebo kdy statiny uvedené v bodě 1. nelze použít.*
4. *Ezetimib a kombinaci ezetimib/simvastatin předepisuje specialista (kardiolog, internista, diabetolog, angiolog nebo lékař lipidologické poradny) u nemocných s těžkou, rezistentní hyperlipoproteinémií v druhé volbě při neúčinnosti vyšších dávek statinů (minim. 3 měsíční léčba). Za vyšší dávku statinů je považováno 40 mg simvastatinu, 40 mg atorvastatinu, 80 mg lovastatinu, 20 mg rosuvastatinu. V kombinaci s ezetimibem jsou indikovány základní dávky statinů ( tj. do 40 mg simvastatinu a atorvastatinu, do 80 mg fluvastatinu včetně, do 80 mg lovastatinu a do 20 mg rosuvastatinu). Ezetimib je dále předepisován uvedenými specialisty u nemocných, u kterých vedla léčba statiny k významným a řádně dokumentovaným nežádoucím účinkům: elevaci aminotransferáz na více než dvojnásobek a CK více než pětinasobek normálních hodnot. Pokud kombinační léčba není účinná, tj. pokud po 3 měsících podávání nedojde k aditivnímu poklesu LDL cholesterolu alespoň o 10% ve srovnání s monoterapií vyššími dávkami statinů, není ezetimib indikován.*
5. *Cholestyramin předepisuje gastroenterolog, kardiolog, internista, nebo lékař pracující v poradnách pro léčbu poruch metabolismu lipidů buď. u pacientů s hyperlipoproteinémií s vysokou hladinou cholesterolu nebo u pacientů s pruritem při biliární cirhóze.*

Dle NICE (National Institut for Health and Clinical Excelence; [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)): je v primární prevenci indikován simvastatin 40,00mg, při KI pravastatin; cílové koncentrace nestanovujeme a vysoce účinné statiny a simvastatin 80,00mg nejsou doporučeny. V rámci sekundární prevence simvastatin 40,00mg, při KI pravastatin a zvyšujeme na 80,00mg; cílové koncentrace T-C 4,00mmol/l a LDL-C 2,00mmol/l (to je v souladu s doporučeními ČSA)

### Terapeutická zaměnitelnost:

Všechny statiny začleněné v RS 28/1 jsou v zásadě terapeuticky zaměnitelné z hlediska léčby kombinované DLP. Účinnost je vyjádřena stanovenými obvyklými denními terapeutickými dávkami.

Fibráty začleněné v RS 28/2 jsou v zásadě terapeuticky zaměnitelné z hlediska léčby izolované hypertriglyceridemie; v rámci RS je v ČR obchodován fenofibrát a ciprofibrát.

Ezetimibu a cholestyraminu budou hodnoceny samostatně, nejedná se o látky v zásadě terapeuticky zaměnitelné.

### Dávkování a obvyklé denní terapeutické dávky:

Denní dávky doporučené schválenými SPC ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)) a doporučené dávkování České společnosti pro aterosklerózu (dále ČSA; [www.kardio-cz.cz](http://www.kardio-cz.cz)) jsou základem pro stanovení obvyklých denních terapeutických dávek. Dávkování a výběr hypolipidemika závisí na výsledcích klinického a laboratorního vyšetření pacienta. V závislosti na celkovém stavu pacienta se volí u statinů buď intenzivní nebo mírná terapie; výše dávek koresponduje vedle hypolipidemického efektu i s incidencí možných vedlejších účinků.

RS	ATC	účinná látka	DDD (mg/den)	ODTD (mg/den)	SPC (mg/den)	Dmax (mg/den)	Obvyklé dávkování ČSA(mg/den)*
28/1 statiny	C10AA01	simvastatin	15,00	20,00	10,00 – 80,00	80,00	10,00 – 80,00
	C10AA02	lovastatin	30,00	40,00	20,00 – 80,00	80,00	20,00 – 80,00
	C10AA03	pravastatin	20,00	40,00	10,00 – 40,00	40,00	není uveden
	C10AA04	fluvastatin	40,00	80,00	20,00 - 80,00	80,00	20,00 – 80,00
	C10AA05	atorvastatin	10,00	10,00	10,00 – 80,00	80,00	10,00 – 80,00
	C10AA07	rosuvastatin	10,00	5,00	5,00 – 40,00	40,00	5,00 – 40,00
28/2 fibráty	C10AB02	bezafibrát	600,00	600,00	600,00		400,00
	C10AB05	fenofibrát micr	200,00	200,00*	134,00 – 267,00		160,00 – 267,00
	C10AB08	ciprofibrát	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00 – 200,00
Mimo RS	C10AX09	ezetimib	10,00	10,00	10,00		10,00
Mimo RS	C10AC01	cholestyramin	14 000,00	14 000,00	8,00 – 24,00g		4,00 – 24,00g
Mimo RS	C10AC04	kolesevelam	3 750,00	3 750,00	3,75 – 4,375g		3,80 – 4,50g

\* Obvyklá denní terapeutická dávka fenofibrátu je stanovena na 200,00 mg/den a v závislosti na stupni mikronizace léčivé látky v jednotlivých posuzovaných léčivých přípravcích bude hodnocena individuálně.

*Rosuvastatin je v klinických studiích podáván v dávkách 5,00 mg/den ovšem nejčastěji 10,00 mg/den s možnou titrací do 40,00 a maximálně 80,00 mg/den. Rosuvastatin nejvíce ze všech statinů redukuje LDL-C a současně nejvyšší procento pacientů dosáhne danou cílovou koncentrací LDL-C. Za základní dávku rosuvastatinu lze tedy považovat 5,00 mg/den. V klinických studiích je za základní dávku považováno spíše 10,00 mg/den. Pro vystižení ekvipotence statinů z hlediska snížení LDL-C navrhuje stanovit obvyklou denní terapeutickou dávku rosuvastatinu na 5,00 mg/den.*

Účinek statinů na krevní lipidy je popsáno tzv. „pravidlem 7“: Základní dávka statinu vede k poklesu LDL-C asi o 27% a vzestupu HDL-C asi o 7%. Každé zdvojnásobení dávky dále sníží LDL-C o pouhých 7%, koncentrace HDL cholesterolu se již prakticky nemění. Podobný je účinek statinů na celkový cholesterol. Násobení dávky statinů tedy nevede k násobení účinku na LDL-C, naproti tomu riziko vedlejších účinků se zvyšuje a cena léčby se násobí.

Klinické studie z hlediska účinnosti statinů potvrzují schopnost redukovat LDL-C v sestupném pořadí: rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, lovastatin a pravastatin, nejméně účinný fluvastatin. Za základní dávku statinů dle zjištěných údajů v ČR lze považovat 5,00mg/den rosuvastatinu, 10,00 mg/den atorvastatinu, 10,00 mg/den simvastatinu, 20,00mg/den lovastatinu, 20,00mg/den pravastatinu a 40,00mg/den fluvastatinu. Dle zahraničních zdrojů je obvyklou startovací dávkou 10,00/den rosuvastatinu, 10,00mg/den atorvastatinu, 40,00mg/den pravastatinu a 20,00mg/den u ostatních statinů. Maximální denní dávka rosuvastatinu a pravastatinu je 40,00mg ostatní statiny mají maximální denní dávku 80,00mg. Klinické studie jednoznačně potvrzují signifikantní redukci rizika v primární i sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění u pacientů léčených **statiny** v porovnání s placebem. V tomto smyslu nejsou prokazatelné rozdíly mezi jednotlivými statiny. Statiny byly uváděny na trh v polovině 80. let a jejich účinnost je podložena řadou studií zejména proti placebo. Ve většině studií jsou použity maximální doporučené dávky statinů vyjma několika studií s atorvastatinem. Jedná se většinou o studie malého rozsahu.

Z dostupných klinických studií vyplývá, že

- Pro pacienta s požadovanou redukcí LDL-C do 35% k dosažení cílové hladiny jsou efektivní všechny statiny.
- Pro pacienta s požadovanou redukcí LDL-C od 35 do 50% k dosažení cílové hladiny je efektivní atorvastatin 20,00mg a více, lovastatin 80,00mg, rosuvastatin 10,00mg a více a simvastatin 20,00mg a více.
- vysoce účinné statiny,
  - atorvastatin 80,00mg/den a rosuvastatin 20,00mg/den a více redukuje LDL-C o 50% a více
  - atorvastatin 80,00mg/den měl vyšší vedlejší účinky (GI obtíže a zvýšení transamináz) než simvastatin 80,00mg/den ve studii, ve které bylo snížení LDL-C atorvastatinem vyšší než simvastatinem.
  - Četnost vedlejších účinků rosuvastatinu 40,00mg/den v krátkodobé studii je podobná jako ve skupině pacientů užívajících atorvastatin 80,00mg/den.

Ekvipotentní denní dávky jednotlivých statinů z hlediska snížení LDL-C (%) jsou uvedeny v následující tabulce ([www.ohsu.edu](http://www.ohsu.edu)) :

atorvastatin	fluvastatin	lovastatin	pravastatin	rosuvastatin	simvastatin
	40,00mg	20,00mg	20,00mg	--	10,00mg
10,00mg	80,00mg	40,00-80,00mg	40,00mg	--	20,00mg
20,00mg	--	80,00mg	80,00mg	5,00 nebo 10,00mg	40,00mg
40,00mg	--	--	--	--	80,00mg
80,00mg	--	--	--	20,00mg	--
--	--	--	--	40,00mg	--

Pokud jsou statiny podány v dávkách, ve kterých ekvivalentně snižují LDL-C, podobným způsobem procentuálně zvyšují i HDL-C. Je prokázán signifikantní vyšší efekt simvastatinu v porovnání s atorvastatinem. Ostatní zjištěné rozdíly mezi jednotlivými statiny nejsou signifikantní.

Z hlediska prognózy pacienta je rozhodující míra dosažení doporučených cílových koncentrací jednotlivých frakcí.

#### **Bonifikace:**

Ústav navrhuje bonifikaci 10% pro **atorvastatin a rosuvastatin** za zvýšenou účinnost resp. schopnost redukovat LDL-C o více než 50% zjištěné koncentrace. Tento návrh se opírá o publikovanou analýzu klinických studií hodnotících statiny ([www.ohsu.edu](http://www.ohsu.edu)). Aktuálně je publikováno více než 20 000 záznamů týkajících se statinů ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)) přičemž uvedená analýza sleduje 113 randomizovaných klinických studií.

Ústav navrhuje bonifikaci 10% pro **fluvastatin** za bezpečnost. Vzhledem k odlišnému způsobu metabolisme (přes CYP2A9) má fluvastatin nižší potenciál k lékovým interakcím ve srovnání s ostatními statiny, což bylo potvrzeno v projektu GOLD (multicentrický neintervenci retrospektivní observační projekt provedený v ČR). V souvislosti s léčbou fluvastatinem byl pozorován nižší výskyt závažných nežádoucích účinků typu rhabdomyolýzy a myopatie (Ballantine et al: Risk for Myopathy with Statin Therapy in High-Risk Patients; Kashani et al: Risks Associated with Statin Therapy).

#### **Druhá úhrada:**

Ústav navrhuje zvýšenou úhradu pro rosuvastatin v indikaci hypercholesterolemie. Pro tuto indikaci je vyčleněno indikační a preskripční omezení.

#### **Indikační omezení:**

Indikační omezení pro základní úhradu (společné pro všechny léčivé látky v referenční skupině 28/1): Atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, lovastatin a pravastatin a rosuvastatin je indikován u nemocných s dyslipidemií a manifestní aterosklerózou či diabetem nebo v případě, že celkové desetileté kardiovaskulární riziko úmrtí nemocného dle systému SCORE (platného pro ČR) je větší než 5% (toto riziko musí být při iniciaci léčby uvedeno ve zdravotnické dokumentaci). Pro účinnost léčby je nejvýznamnějším ukazatelem LDL-cholesterol, jehož cílová hodnota je stanovena u osob bez manifestace aterosklerózy či bez diabetu na 3,0 mmol/l a u osob s manifestací aterosklerózy či s diabetem na 2,5 mmol/l.

Indikační omezení pro zvýšenou úhradu rosuvastatinu: Rosuvastatin je indikován u nemocných, u kterých nelze dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu atorvastatinem 20,00 mg/den, simvastatinem 40,00 mg/den, fluvastatinem 80,00 mg/den, lovastatinem 80,00 mg/den a pravastatinem 40,00 mg/den nebo kdy tyto statiny nelze použít (např. při intoleranci, pro riziko interakcí apod.). Cílová hodnota je stanovena u osob bez manifestace aterosklerózy či diabetu na 3,00 mmol/l a u osob s manifestací aterosklerózy či diabetem na 2,50 mmol/l.

Indikační omezení pro ezetimib: Ezetimib je indikován u nemocných, u kterých nelze dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu atorvastatinem 20,00 mg/den, simvastatinem 40,00 mg/den, fluvastatinem 80,00 mg/den, lovastatinem 80,00 mg/den a pravastatinem 40,00 mg/den nebo kdy tyto statiny nelze použít (např. při intoleranci, pro riziko interakcí apod.). Cílová hodnota je stanovena u osob bez manifestace aterosklerózy či diabetu na 3,00 mmol/l a u osob s manifestací aterosklerózy či diabetem na 2,50 mmol/l.

#### **Preskripční omezení:**

Základní úhrada RS 28/1 – statiny: preskripční omezení není stanoveno

Rosuvastatin – zvýšená úhrada: E/KAR, INT, DIA, J9

Ezetimib: E/KAR, INT, DIA, J9

Základní úhrada RS 28/2 – fibráty: preskripční omezení není stanoveno

Cholestyramin: preskripční omezení není stanoveno

#### **Bezpečnost – vedlejší účinky:**

Z hlediska četnosti možných vedlejších účinků představují uvedená hypolipidemika skupinu s nízkým rizikem. Podrobné údaje jsou uvedeny dle skupiny níže:

- Statiny jsou všeobecně dobře tolerovány a mají dobrý bezpečnostní profil. Jednotlivé možné vedlejší účinky jsou uvedeny v platných SPC registrovaných přípravků. Vedlejší účinky se projevují zejména v oblasti gastrointestinálního (zvýšení jaterních testů) a muskuloskeletárního traktu (myalgie, myositida, myopatie až rhabdomyolýza-vzácně). Dále jsou popsány vedlejší účinky v oblasti neurologické, dermatologické a respirační. Vedlejší účinky statinů zásadně vyplývají ze způsobu jejich metabolisme resp. zejména



izoenzymů cytochromu P450. Daná problematika je detailně probrána v části farmakokinetika. Incidence vedlejších účinků statinů závisí na jejich účinnosti. Vedlejší účinky jsou vyjádřeny obdobně jako účinnost tzn. rosuvastatin > atorvastatin > simvastatin = lovastatin = pravastatin > fluvastatin. Fluvastatin má nejnižší potenciál k interakcím a nejnižší incidenci závažných nežádoucích účinků.

- Fibráty vykazují nejčastěji vedlejší účinky v oblasti gastrointestinálního, muskuloskeletárního (riziko myopatie je nižší než u statinů) a respiračního traktu. Zvýšené riziko vedlejších účinků je při současném podání se statiny.
- Pryskyřice mají častý výskyt vedlejších účinků zejména v oblasti gastrointestinálního traktu (až 30%), většinou jde o přechodné účinky, které při pomalém a postupném zvyšování dávky vymizí. Kombinují se se statiny.
- Ezetimib vykazuje vedlejší účinky nejčastěji v oblasti gastrointestinálního, muskuloskeletárního a respiračního traktu.

### **Klinické studie**

Klinicko-farmakologický profil hypolipidemik je odpovídajícím způsobem podložen publikovanými údaji, které jsou základem pro tuto revizní zprávu ([www.ohsu.edu](http://www.ohsu.edu))

### **Shrnutí a navrhovaná opatření:**

Na základě výše uvedených skutečností lze navrhnout

- Referenční indikací pro stanovení základní úhrady RS 28/1 je dyslipidemie
- Základní úhradu RS 28/1 s indikačním ovšem bez preskripčního omezení
- Bonifikaci 10% dle §8 odst. 1 písm. d) vyhlášky č. 92/2008 Sb. atorvastatinu a rosuvastatinu s ohledem na účinnost
- Bonifikaci 10 % pro fluvastatin za bezpečnost
- Zvýšenou úhradu rosuvastatinu v indikaci hypercholesterolemie s indikačním a preskripčním omezením
- Indikační a preskripční omezení ezetimibu
- RS 28/2 a cholestyramin bez indikačního a preskripčního omezení

Vypracovala: dr. Lenka Paráková