

Univerzita Karlova
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra sociální a klinické farmacie

**Sledování spontánního hlášení nežádoucích účinků
hypolipidemik**

**Analysis of spontaneous adverse events reports of
hypolipidemics**

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

Vedoucí katedry a konzultant diplomové práce: PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Hradec Králové, 2019

Anežka Škabradová

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal(a), jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

.....

Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucí diplomové práce PharmDr. Kateřině Malé, Ph.D. za cenné rady, připomínky a náměty při psaní této práce. Poděkování patří také Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv za data poskytnutá pro analýzu. Ráda bych poděkovala také Karlu Kozmíkovi za pomoc při řešení IT potíží. V neposlední řadě patří poděkování mé rodině za jejich podporu při psaní této práce.

OBSAH

1. ABSTRAKT	5
2. ABSTRACT	7
3. ÚVOD.....	9
4. TEORETICKÁ ČÁST	11
4.1 HYPOLIPIDEMIKA.....	11
4.1.1 Statiny	11
4.1.2 Fibráty	14
4.1.3 Ezetimib	15
4.1.4 Kolestyramin.....	15
4.1.5 Niacin (kyselina nikotinová).....	16
4.1.6 Inhibitory PCSK9	17
4.2 ROLE HYPOLIPIDEMIK V SOUČASNÉ TERAPII.....	19
4.2.1 Cílové hodnoty cholesterolu	19
4.2.2 Kardiovaskulární riziko	19
4.2.3 Farmakoterapie dyslipidemií obecně	21
4.2.4 Léčba dyslipidemií v primární prevenci KV onemocnění	22
4.2.5 Léčba dyslipidemií v sekundární prevenci KV onemocnění	23
4.3 PRINCIPY SPONTÁNNÍHO HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ.....	25
4.3.1 Terminologie nežádoucích účinků.....	25
4.3.2 Farmakovigilance.....	26
4.3.3 Spontánní hlášení nežádoucích účinků	27
4.4 REŠERŠE.....	33
5. PRAKTICKÁ ČÁST	44
5.1 METODIKA PRÁCE.....	44
5.2 VÝSLEDKY	46
5.3 DISKUZE.....	60
6. ZÁVĚR.....	67
7. SEZNAM GRAFŮ	68
8. SEZNAM OBRÁZKŮ	69
9. SEZNAM TABULEK	70
10. ZKRATKY	71
11. LITERATURA	75

1. ABSTRAKT

Sledování spontánního hlášení nežádoucích účinků hypolipidemik

Autorka: Anežka Škabradová

Vedoucí práce: PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

Konzultant: PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,
Univerzita Karlova

Úvod: Hypolipidemika jsou široce používanou skupinou léčiv, jejichž spotřeba nadále stoupá. Kromě mnoha benefitů s sebou jejich použití nese i určitá rizika, která je potřeba pravidelně přehodnocovat. Sledování spontánního hlášení nežádoucích účinků (NÚ) přispívá k odhalování závažných a neočekávaných NÚ, resp. ke zvyšování bezpečnosti terapie.

Cíl: Cílem této diplomové práce byla analýza spontánních hlášení podezření na NÚ hypolipidemik evidovaných v databázi Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) v období od června 2004 do října 2017.

Metodika: Data získaná od SÚKL za dané období byla analyzována pomocí deskriptivní statistiky. Analyzována byla nejen četnost výskytu jednotlivých NÚ kategorizovaných podle MedDRA a členěných dle jednotlivých hypolipidemik, ale také jejich závažnost a očekávatelnost. Dále bylo například analyzováno, kdo hlášení podával, a jakým způsobem bylo hlášení podáno.

Výsledky: Celkem bylo získáno 290 hlášení obsahujících 680 NÚ, tj. průměrně 2,4 NÚ na 1 hlášení. Nejčastěji se vyskytovaly muskuloskeletální NÚ (27 %), kožní NÚ (13 %) a celkové NÚ (9 %). Statiny byly zastoupeny v převážné většině (84,8 %) všech hlášení. Nejčastěji byl nahlášeným statinem atorvastatin (60 % všech statinů). Závažné NÚ byly zastoupeny v 88 % hlášení, z čehož 3 případy byly fatální. Kongenitální malformace hlášeny nebyly. Neočekávané NÚ tvořily celkem 16,5 % všech nahlášených NÚ. V polovině případů (51 %) však NÚ vymizel bez následků a v 8,3 % hlášení NÚ ustupoval.

Závěr: Analýza spontánních hlášení podezření na NÚ hypolipidemik poskytla především informace o nejčastěji se vyskytujících NÚ, o jejich závažnosti a očekávatelnosti. Přestože většina hlášení obsahovala závažné NÚ, ve více jak

polovině případů NÚ vymizel nebo ustupoval. Dle očekávání byly nejčastěji hlášené muskuloskeletální NÚ.

2. ABSTRACT

Analysis of spontaneous adverse events reports of hypolipidemics

Author: Anežka Škabradová

Supervisor: PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

Consultant: PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University

Introduction: Hypolipidemic drugs are widely used in today's medicine and their consumption is still rising. Besides all benefits, their usage includes also some risks that needs to be reconsidered regularly. Analysis of spontaneous adverse effects (AEs) reports contributes to a safer therapy by detecting especially serious and unexpected adverse drug reactions.

Objective: The aim of this thesis was to analyse spontaneous adverse events reports of hypolipidemic drugs, which were sent to the State Institute for Drug Control (SÚKL) database in the period from June 2004 to October 2017.

Methods: The data obtained from SÚKL during the above mentioned period was analysed using descriptive statistics. The frequency of occurrence of certain AEs, which were categorized according to MedDRA and distinguished by hypolipidemics, was analysed, as well as their severity and expectability. Part of the analysis was for example also by whom was the report submitted and which way they used to submit it.

Results: Overall 290 reports were obtained, containing 680 AEs (on average 2.4 AEs per report). The most frequent AEs were musculoskeletal (27%), skin disorders (13%) and general disorders (9%). Statins were suspected drugs in most of the cases (84.8%). The most frequent suspected statin was atorvastatin (60% of all statins). Serious AEs were represented in 88% of reports, of which 3 cases were fatal. Congenital malformations were not reported. 16.5% of all AEs were unexpected. However, AEs disappeared without any consequences in half of the cases (51%) and were subsiding in 8.3% cases.

Conclusion: Analysis of spontaneously reported AEs of hypolipidemics provided information especially about the most frequent AEs, about their severity and

expectability. Even though the majority of AEs was serious, in more than half of the cases AEs disappeared or were subsiding. According to expectations, the most common AEs were musculoskeletal.

3. ÚVOD

Hypolipidemika jsou léčiva (LČ) používaná k léčbě dyslipidemií, které jsou jedním z rizikových faktorů pro rozvoj aterosklerózy. Hypolipidemika mají proto nezastupitelnou roli v prevenci kardiovaskulárních (KV) chorob, které jsou v České republice (ČR) nejčastější příčinou úmrtí obyvatel. Jejich užívání však s sebou kromě mnoha benefitů nese i určitá rizika včetně nežádoucích účinků (NÚ). Pro zajištění bezpečné terapie je potřeba tato rizika znát a pacienta na jejich výskyt upozornit. [1][2]

Farmakovigilance se zabývá bezpečností léčivých přípravků (LP) po jejich uvedení na trh. Farmakovigilance je součástí farmakoepidemiologie, což je vědní obor zabývající se žádoucími i nežádoucími účinky LČ, jehož cílem je určit terapeutickou hodnotu LČ (poměr risk/benefit). Sledování bezpečnostního profilu LP i po jeho registraci je důležité mimo jiné proto, že během klinických studií není možné vždy odhalit výskyt nebo četnost všech NÚ. Teprve po vstupu na trh je LP vystaven velkému počtu pacientů, kteří jsou zároveň i více diverzifikovaní, než tomu bylo během klinického testování, a tak se mohou projevit nejen NÚ, které jsou specifické pro určitou populaci, ale také velmi vzácné NÚ, které v menším počtu pacientů a z časových důvodů nebylo možné detekovat. [3][4]

Spontánní hlášení NÚ je jedním ze zdrojů informací ve farmakovigilanci. Hlášení tímto způsobem podávají zdravotničtí pracovníci a pacienti především při podezření na závažný nebo neočekávaný NÚ. Podaná hlášení jsou odeslána do databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL), který je regulační autoritou v oblasti humánních LČ. Hlášení jsou pravidelně analyzována a v případě vážného podezření ohledně bezpečnosti LP může dojít až ke změnám v jeho registraci. [3][5]

Spotřeba hypolipidemik, především statinů, v ČR stále roste, a tak je důležité sledovat spontánní hlášení podezření na NÚ při jejich užívání. Lze tak hodnotit výskyt a závažnost již známých NÚ, jakými jsou například myalgie nebo dyspepsie. Zároveň mohou analýzy spontánních hlášení pomoci potvrdit, či vyvrátit nové hypotézy o spojitosti mezi NÚ a použitým LČ (např. změny krevního tlaku, nebo výskyt lupusu při použití statinů). [6][7][8]

Cíl práce

Cílem této diplomové práce byla analýza spontánních hlášení podezření na NÚ hypolipidemik evidovaných v databázi SÚKL v období od června 2004 do října 2017.

4. TEORETICKÁ ČÁST

Teoretická část diplomové práce se soustředí na jednotlivé druhy hypolipidemik, jejich mechanismy účinku a NÚ. Dále se zaměřuje na použití hypolipidemik v léčbě dyslipidemií a v prevenci KV onemocnění. V další části je prostor věnován problematice NÚ, farmakovigilanci, principům spontánního hlášení podezření na NÚ a odpovídajícím regulačním autoritám. Poslední část obsahuje rešerši dostupných článků z oblasti spontánního hlášení NÚ hypolipidemik.

4.1 HYPOLIPIDEMIKA

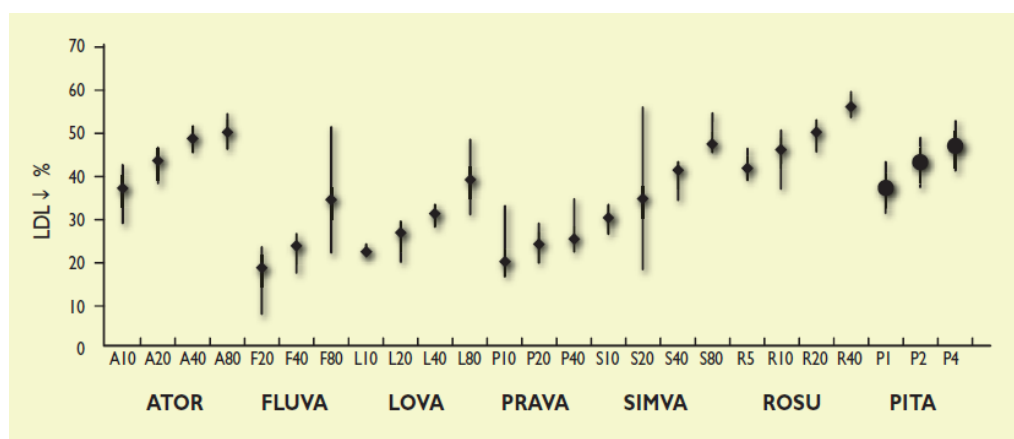
4.1.1 Statiny

Mechanismem účinků statinů je kompetitivní inhibice HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A) reduktázy. Svým navázáním blokují přístup substrátu k aktivnímu místu enzymu, a dochází tak k inhibici klíčového bodu syntézy cholesterolu. Důsledkem této inhibice je snížení syntézy cholesterolu a zvýšení tvorby LDL (low density lipoprotein) receptoru v játrech. Dochází tak ke zvýšenému vychytávání LDL z krve do jaterních buněk. Většina statinů zároveň způsobuje i zvýšení HDL (high density lipoprotein). To vede ke snížení produkce VLDL (very low density lipoprotein), zprostředkovaně přes sekreci jaterního apolipoproteinu B (apoB), což je spojováno se sníženou obnovou aktivity HMG CoA reduktázy. Pokles v syntéze VLDL zároveň vede ke snížení hladiny plazmatických triglyceridů (TG). Nejvýraznější pokles hladiny TG je u atorvastatinu a rosuvastatinu. Mezi další účinky statinů patří ovlivnění proliferace hladkosvalových buněk nacházejících se ve stěnách tepen a také podpora tvorby NO-syntetázy. [9][10]

V ČR jsou v současné době (4/2019) registrovány atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, simvastatin a rosuvastatin. Neregistrovány jsou cerivastatin, pitavastatin a pravastatin. Simvastatin, fluvastatin, lovastatin a pravastatin se řadí mezi starší klasické statiny, které mají krátký biologický poločas (< 5 h). Jelikož aktivita HMG-CoA reduktázy je nejvyšší v noci, pro její optimální inhibici je potřeba tyto statiny užívat večer. Potentnější atorvastatin a rosuvastatin lze užívat kdykoli během dne, protože mají biologický poločas delší (> 12 h). Fluvastatin je považován za LČ

s menším hypolipidemickým potenciálem, ale zároveň s nízkou mírou NÚ. [1][10][11]

Rozsah účinku jednotlivých statinů se liší, zároveň je však závislý na dávce (viz Obrázek č. 1). Pokles LDL-C (low density lipoprotein cholesterol) může být 10 až 63 %, pokles TG 30 až 50 %, vzestup HDL-C (high density lipoprotein cholesterol) 5 až 10 %. Vliv na odlišnost účinku může mít i genetická variabilita jak metabolismu statinu, tak cholesterolu. Předpokládá se, že právě kvůli genetické variabilitě způsobující rozdíly ve farmakokinetice mají statiny již při nízkých dávkách větší efekt u asijské populace než u evropské populace. LP s rosuvastatinem dokonce obsahují upozornění, že u asijské rasy mají být použity nižší počáteční dávky a nižší maximální dávky. [10][11][12]



Obrázek 1: Terapeutické ekvivalenty statinů. (převzato z [12])

Nežádoucí účinky

Nejčastěji popisované klinicky relevantní NÚ se týkají svalů. Myopatie až rhabdomyolýza (< 1/1000) je charakteristická svalovou bolestí, svalovou nekrózou a myoglobinurií, ve vážných případech vedoucí k renálnímu selhání a smrti. Tento NÚ lze sledovat pomocí hladiny kreatinkinázy (CK). Mnohem častěji je popisována pouze svalová bolest (< 10 %) a ztuhlost bez zvýšení CK. Jednou z predispozic pro vznik myopatie při používání statinů je hypotyroidismus. Je proto vhodné před započítím terapie zkontrolovat hladinu tyreotropinu (TSH). [9][10][12][13][14][15]

Vliv statinů na játra, konkrétně jaterní poškození, se hodnotí pomocí aktivity alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) v plazmě. Mírné zvýšení se objevuje až u 2 % (UpToDate uvádí 0,5 až 3 %) pacientů užívajících

statiny, častěji u potentnějších statinů, anebo u vyšších dávek. Klinicky relevantní je trojnásobné zvýšení jaterních testů při dvou různých stanoveních. Pokud se tak stane, měla by se buď změnit medikace, nebo snížit dávka statinu. Jaterní selhání jako takové je velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$). Většina jaterních obtíží se zpravidla projeví během prvních třech měsíců po započetí terapie statiny. [9][10][12][13][14]

Pacienti užívající statiny mají vyšší riziko hyperglykémie ($< 1/10$) a následného rozvoje diabetu mellitu II. typu (DM II). Jeden z možných mechanismů rozvoje diabetu je, že statiny naruší translokaci GLUT4 transportéru na povrch buňky, a tím sníží přenos glukózy do buňky. Riziko je vyšší u potentnějších statinů ve vyšší dávce. Riziko je dále vyšší u starších pacientů a u osob s dalšími rizikovými faktory pro diabetes, jako je například obezita nebo insulinová rezistence. Ve výsledku ovšem redukce KV rizika u rizikových pacientů převažuje nad možným NÚ ve formě malého zvýšení v incidenci DM II. Dále bylo pozorováno zvýšení frekvence proteinurie u všech statinů (zejména rosuvastatinu a simvastatinu), především u vyšších dávek. Toto zvýšení je všeobecně považováno za benigní NÚ. Je pravděpodobně způsobeno inhibicí aktivního transportu proteinů o malé molekulové hmotnosti v renálních tubulech. [9][10][12][13][14]

Také existují obavy, že statiny způsobují poruchy chování. Zatím nebyla prokázána spojitost mezi jejich užíváním a zvýšeným rizikem sebevražd nebo deprese a agrese. Neprůkazná jsou také data v souvislosti s možným kognitivním deficitem při užívání statinů, především těch lipofilních (simvastatin, lovastatin, atorvastatin a fluvastatin), méně u hydrofilních (rosuvastatin a pravastatin). Jedním z navrhovaných mechanismů tohoto působení je, že statiny spouští demyelinizaci a narušují remyelinizaci axonů nervových buněk. Není tedy vyloučené, že statiny mohou způsobovat poruchy paměti. Zcela jasně také není prokázána možná příčinná souvislost mezi statiny a vznikem neuropatie. [9][10][12][13][14]

Dalšími diskutovanými NÚ je vliv (pozitivní i negativní) na rozvoj šedého zákalu, anebo zvýšené riziko rozvoje jakéhokoli typu rakoviny. Žádný z těchto NÚ nebyl zatím prokázán, je tedy potřeba dalších studií na jejich potvrzení, či vyvrácení. Mezi běžné méně závažné NÚ patří například bolesti hlavy ($< 1/10$), zácpa ($< 1/10$), plynatost ($< 1/10$), nauzea ($< 1/10$), průjem ($< 1/10$), nebo nasofaryngitida ($< 1/10$). [9][10][12][13][14]

Riziko NÚ výrazně zvyšují interakce mezi současně užívanými LČ (například LČ ovlivňující cytochrom P450). Dále mohou riziko zvyšovat některé chorobné stavy, jako například aktivní jaterní onemocnění, nebo závažná renální insuficience. Celkový výčet lékových interakcí a kontraindikací ovšem není předmětem této práce. [10][12][13][16]

4.1.2 Fibráty

V současné době (4/2019) jsou na našem území registrovány pouze fenofibrát a ciprofibrát. LČ ze skupiny fibrátů aktivují jaderné PPAR- α receptory (peroxisome proliferator-activated receptor-alpha), čímž dochází k down regulaci jednoho z inhibitorů lipoproteinové lipázy (apoprotein C-III), a zároveň k up regulaci syntézy lipoproteinové lipázy a transportních proteinů pro mastné kyseliny. To vše způsobuje zvýšený katabolismus VLDL částic, oxidaci mastných kyselin a eliminaci částic bohatých na TG. Výsledkem je snížení hladiny TG a mírné zvýšení HDL. Částečně působí i na PPAR- γ receptory, a pomáhají tak snižovat inzulinovou rezistenci. Snižují také koncentraci CRP (C-reaktivní protein) a fibrinogenu, působí protizánětlivě. Efekt jednotlivých fibrátů se liší. V závislosti na konkrétní látce může dojít ke snížení hladin TG o 50 i více procent. Hodnota HDL-C se může zvýšit až o 10–15 %. [9][11][12][17][18]

Nežádoucí účinky

Mezi nejčastější NÚ fibrátů patří abnormální funkční jaterní testy (> 10 %). Stejně jako u statinů lze sledovat hladinu ALT a AST, a při jejich opakovaném výrazném zvýšení zvážit změnu terapie, nebo snížení dávky fibrátu. Z gastrointestinálních účinků je to pak především bolest břicha (5 %), průjem (≥ 3 %), dyspepsie (≥ 3 %), anebo zácpa (2 %). Dále jsou fibráty spojovány s možnou zvýšenou incidencí pankreatitidy a vznikem cholelitiázy. Nejčastější muskuloskeletální NÚ jsou myalgie (≥ 3 %), bolest končetin (≥ 3 %), artralgie (≥ 3 %), a zvýšená CK (3 %). Další často popisované NÚ jsou pulmonální embolie (≤ 5 %), tromboflebitida (≤ 5 %), závratě (≥ 3 %) a bolest (≥ 3 %). Z kožních poruch jsou to hlavně vyrážka (< 10 %) a alopecie (< 10 %), dále kopřivka (1 %), nebo pruritus. Z infekcí se nejčastěji vyskytují infekce horních dýchacích cest (≥ 3 %). Během prvního roku terapie je také doporučeno

kontrolovat počet krevních elementů, v některých případech byla hlášena agranulocytóza a trombocytopenie. [12][17][19][20]

Při použití fibrátu současně se statinem se zvyšuje riziko jejich toxického působení na svalovou tkáň, proto je tato kombinace doporučována pouze u těžkých případů kombinovaných dyslipidemií. Podobně jako statiny jsou fibráty kontraindikovány například při aktivním jaterním onemocnění, nebo závažné renální nedostatečnosti. Opět se však tato práce nezaměřuje na kompletní výčet lékových interakcí a kontraindikací fibrátů. [17][19][20]

4.1.3 Ezetimib

Jedná se o první LČ inhibující vstřebávání cholesterolu ve střevě bez ovlivnění absorpce v tukých rozpustných živin. Inhibice absorpce probíhá v kartáčovém lemu střeva přes transportéry pro steroly. Dochází ke snížení množství cholesterolu dopraveného do jater a snížení jaterních zásob cholesterolu. Zároveň se ve vyšší míře vychytává cholesterol z krve. Výsledkem je snížení celkového cholesterolu, snížení LDL-C, ApoB a TG v krvi, spolu se zvýšením HDL. V klinických studiích snižoval ezetimib v monoterapii hodnotu LDL-C u pacientů s hypercholesterolémií o 15–22 %. V kombinaci se statiny poskytuje o 15–20 % výraznější redukci LDL-C, než terapie samotným statinem. [12][21][22]

Nežádoucí účinky

Mezi NÚ ezetimibu patří především myalgie (< 10 % při současném použití statinu), průjem (4 %), bolest končetin (3 %), artralgie (3 %), únava (2 %) a mírné zvýšení jaterních enzymů (1 %). Z infekcí se mohou vyskytnout infekce horních cest dýchacích (4 %), anebo chřipka (2 %). Nebyly zaznamenány žádné vážné NÚ. Užívání ezetimibu společně s ostatními hypolipidemiky zvyšuje riziko výskytu NÚ, jako je například myopatie nebo zvýšení sérových transamináz. [12][21][22]

4.1.4 Kolestyramin

V současné době (4/2019) již v ČR kolestyramin registrován není, k dostání je pouze v rámci specifického léčebného programu. Používá se u pacientů, kteří mají hodnoty TG pod 3,4 mmol/l, a kteří nedosahují požadované hodnoty cholesterolu pomocí jiné

terapie. Pokud jsou hodnoty TG vyšší, neměl by se kolestyramin používat, protože sám o sobě může způsobit jejich zvýšení. Také je doporučován, pokud je potřeba snížit hladiny cholesterolu během těhotenství a laktace, jelikož nedochází k jeho systémové absorpci. Mechanismem účinku je formování neabsorbovatelných komplexů se žlučovými kyselinami ve střevě. Dochází k inhibici jejich enterohepatického oběhu, a tím ke ztrátám cholesterolu v nich vázaného. [11][23]

Nežádoucí účinky

NÚ jsou především gastrointestinální dyskomfort, jako obstipace ($\geq 1/10$), průjem, nevolnost a pocit plnosti ($\geq 1/100$ až $< 1/10$). Tyto NÚ lze zmírnit postupnou titrací dávky LČ, a zároveň užitím LČ s větším množstvím tekutiny. Dále může způsobovat edémy, bolest hlavy, kožní reakce, změny váhy nebo tinitus. Při současném používání jiných LP je potřeba zvýšené opatrnosti, jelikož kolestyramin může snižovat biodostupnost mnoha LČ. V některých případech stačí souběžnou terapii monitorovat (např.: digoxin, kortikosteroidy, estrogeny, metotrexát), v jiných je doporučeno terapii změnit (např.: amiodaron, ezetimib, kličková diuretika, progestiny). Kontraindikací pro použití kolestyraminu je kompletní neprůchodnost žlučových cest. [11][12][23][24][25]

Kolestyramin může způsobovat sníženou absorpci vitamínů rozpustných v tucích (A, D, E a K), vápníku a železa, a tím pádem vyvolávat příznaky jejich nedostatku (například krvácení, anémie, osteoporóza). Při použití v těhotenství a laktaci je tento fakt třeba vzít v potaz, a případně chybějící vitamíny a minerály doplnit. [23][24][25]

4.1.5 Niacin (kyselina nikotinová)

Momentálně již na českém trhu není registrovaný žádný LP s touto účinnou látkou, ovšem existují doplňky stravy, které ji mohou obsahovat. Tyto doplňky stravy jsou určeny především k podpoře udržení normální funkce nervového systému, udržení normálního stavu pokožky, k redukci únavy a vyčerpání, anebo k udržení normálních psychologických funkcí. [9][11][26][27]

Kyselina nikotinová je v těle několika kroky přeměněna na nikotinamid-adenindinukleotid (NAD⁺) a jeho hydrid (NADH). Jedná se o koenzymy důležité mimo jiné pro metabolismus lipidů. Přesný mechanismus jeho působení na

plazmatické lipoproteiny není znám. Pravděpodobně dochází k inhibici uvolňování volných mastných kyselin z tukové tkáně, a ke zvýšení aktivity lipoproteinové lipázy. To může ve výsledku způsobit zvýšené vychytávání TG z plazmy. Dochází i ke snížení celkového cholesterolu, apoB, VLDL, LDL, a ke zvýšení HDL. [9][26]

Nežádoucí účinky

Mezi známé NÚ řadíme především návaly horka (88 %), vyrážka (5 %), pruritus (3-8 %), dyspepsie, zhoršení vředové choroby, diabetu, nebo dny. Dále se může vyskytnout například dysrytmie, hepatitida, ortostatická hypotenze, snížená glukózová tolerance, bolest hlavy a nevolnost. Pro zmírnění návalů horka lze použít kyselinu acetylsalicylovou, nebo jiné nesteroidní antiflogistikum 30 minut před podáním dávky niacinu. Obecně se pro zmírnění NÚ doporučuje užívat niacin s jídlem a jeho dávku postupně titrovat. [9][26][28]

V dnešní době již není pro běžnou terapii dyslipidemií doporučován. Snižuje sice hladiny krevních lipidů, především LDL-C, ale nevykazuje dostatečné snížení KV rizika. Lze ho použít ve výjimečných případech, například pokud má pacient vysoké hladiny TG (nad 5,65 mmol/l), a jiná terapie u něj buď nefunguje, anebo nemůže být použita. [9][26]

4.1.6 Inhibitory PCSK9

PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) je enzym produkovaný především v játrech. Na povrchu hepatocytů se váže na LDL-receptory, tím spustí jejich degradaci, což vede ke zvýšení hladiny LDL-C v plazmě. Inhibitory PCSK9 zabrání enzymu v navázání na LDL-receptor, jeho exprese na povrchu jaterních buněk je tedy vyšší, a tak dochází ke snížení hladiny LDL-C v plazmě. Kromě účinku na hladinu cholesterolu se předpokládá, že mají i protizánětlivý efekt a snižují oxidační stres v aterosklerotických plátech. [29][30]

Alirokumab a evolokumab jsou dva zástupci této skupiny, kteří jsou registrovaní v ČR. Oba se používají ve formě injekčního roztoku k subkutánnímu podání. Jedná se o plně humanizované monoklonální protilátky vázající PCSK9. V závislosti na dávce může dojít ke snížení LDL-C až o 70 %, při současném použití se statinem až o 60 % (statiny mohou zvyšovat hladinu PCSK9, viz níže). Dále snížení TG

o 12–31 % a lehké zvýšení HDL-C o 5–9 %. Zároveň dochází ke snížení objemu aterosklerotických plátů, a předpokládá se až 50% snížení rizika výskytu KV epizod jako je cévní mozková příhoda nebo infarkt myokardu. U pacientů nedosahujících cílů terapie pomocí statinu mohou být inhibitory PCSK9 vhodným doplněním terapie, jelikož při používání samotného statinu byly pozorovány zvýšené hladiny PCSK9. Zároveň ale dochází ke snížení systémové expozice inhibitoru PCSK9 oproti jeho použití v monoterapii (u alirokumabu přibližně o 40 %, u evolokumabu o 20 %). Zvýšení produkce PCSK9 způsobuje i ezetimib a fenofibrát. Při jejich současném použití s alirokumabem dochází ke snížení systémové expozice alirokumabu o 15 % u ezetimibu a o 35 % u fenofibrátu. [29][31][32]

Nežádoucí účinky

Nejčastějším NÚ této skupiny je reakce v místě pichu (6–10 %) jako je bolest, modřiny, svědění, otoky a zarudnutí. Výskyt ostatních NÚ byl srovnatelný s výskytem u terapie placebem. Může se objevit hypersenzitivní reakce, především vyrážka, pruritus a urtikárie. Největším rizikem použití alirokumabu a evolokumabu je závažná hypersenzitivní reakce, která může i vyžadovat hospitalizaci. Některé studie naznačují možný výskyt kognitivního deficitu (<1 %), zatím však nebyl prokázán. Látky této skupiny pravděpodobně nezpůsobují zvýšení jaterních enzymů ani nevykazují svalovou toxicitu. [29][31][32]

4.2 ROLE HYPOLIPIDEMIK V SOUČASNÉ TERAPII

4.2.1 Cílové hodnoty cholesterolu

Za optimální hladiny plazmatických lipidů se dosud považovaly hodnoty celkového cholesterolu pod 5,0 mmol/l, TG pod 2 mmol/l, HDL-C nad 1,0 mmol/l a LDL-C pod 3,0 mmol/l, u rizikových pacientů (např.: manifestovaná ateroskleróza, DM) LDL-C pod 2,6 mmol/l. Doporučené postupy pro všeobecné praktické lékaře v ČR (které vychází mimo jiné z doporučení Světové zdravotnické organizace) dnes kladou důraz především na snížení hodnoty LDL-C, který se má ideálně snížit alespoň o 50 % původní hodnoty. Dále se zavádí ukazatel non-HDL-cholesterol, který je důležitý především proto, že aterogenní lipidy jsou součástí i jiných částic než jen LDL. Doporučené hodnoty krevních lipidů dle rizikovosti pacienta demonstruje tabulka č. 1. [1][2][9][12][33]

Tabulka 1: Doporučené hodnoty krevních lipidů dle rizikovosti pacienta [1][2][12]

	LDL-C (mmol/l)	Non-HDL-C (mmol/l)	TG (mmol/l)	apoB (g/l)
Nízké riziko	<3,0	<3,8	<1,7	-
Střední a vysoké riziko	<2,6	<3,4		<1
Velmi vysoké riziko	<1,8 (1,3)	<2,6		<1,8

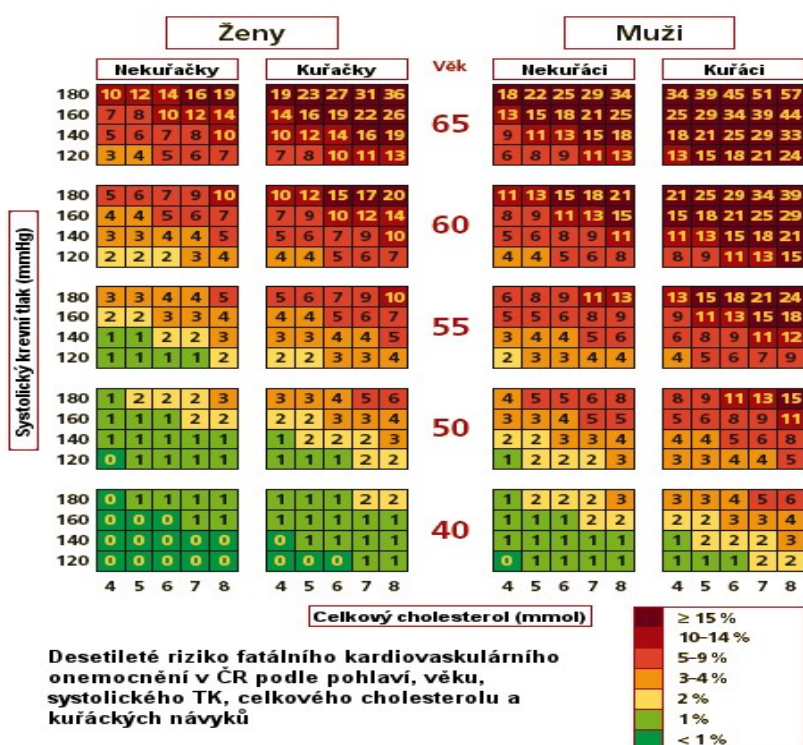
Pozn.: LDL-C – low density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C – non high density lipoprotein cholesterol, TG – triglyceridy, apoB – apolipoprotein B

4.2.2 Kardiovaskulární riziko

Pro posouzení KV rizika je potřeba zhodnotit všechny faktory přispívající k rozvoji aterosklerózy. Ty lze rozdělit na neovlivnitelné a ovlivnitelné. Mezi neovlivnitelné patří pohlaví, věk a rodinná anamnéza výskytu aterosklerózy. V potaz se berou rodinní příslušníci prvního stupně, konkrétně mužský příbuzný do 55 let a příbuzná žena do 65 let s historií onemocnění. Muži jakéhokoli věku jsou rizikovější než ženy ve fertilním věku. U mužů se dále rizikovost zvyšuje po dosažení 45 roku věku, u žen až nad 55 let věku (po dosažení menopauzy). Ovlivnitelné faktory jsou kouření, obezita, stres, nedostatek pohybu, dále arteriální hypertenze, dyslipoproteinémie, DM a syndrom inzulínové rezistence. [1][12][33][34][35]

KV je hodnoceno v kontextu pravděpodobnosti fatální KV příhody v následujících 10 letech. Pacienti, kteří již mají diagnostikované nějaké KV onemocnění, DM, jsou obézní, anebo fyzicky neaktivní automaticky spadají do skupiny s vysokým (velmi vysokým) rizikem. U ostatních pacientů se k určení hodnoty KV rizika používají například tabulky SCORE (viz obrázek č. 2), které berou v úvahu pohlaví, věk, hodnotu cholesterolu, hodnotu systolického krevního tlaku a kuřáctví/nekuřáctví. Limitací tabulky je její věkový rozsah pouze pro skupinu 40–65 let. Zároveň tabulka nebere v potaz další rizikové faktory, jako je například obezita, sedavý způsob života, pozitivní rodinná anamnéza, DM, závažné chronické renální selhání, nízký HDL-C a další. Hodnotu získanou z tabulky je proto vždy potřeba dát do kontextu osobní a rodinné anamnézy pacienta. [1][12][33][34][36][37]

Jak již bylo naznačeno v kapitole pojednávající o cílových hodnotách cholesterolu, pacienty lze klasifikovat do 4 skupin dle stupně KV rizika, což demonstruje tabulka č. 2.



Obrázek 2: Tabulka SCORE (upravena pro českou populaci); převzato z [36]

Tabulka 2: Klasifikace kardiovaskulární rizika [1][12][34][37]

NÍZKÉ

SCORE < 1 %

STŘEDNÍ

SCORE ≥ 1 a < 5 %

VYSOKÉ

SCORE 5–10 %,

anebo pacienti, kteří trpí další méně závažnou chorobou bez komplikací (familiární hypercholesterolemie, diabetici bez dalších rizikových faktorů, pacienti s méně závažnou renální insuficiencí a pacienti s arteriální hypertenzí 3. stupně

VELMI VYSOKÉ

SCORE > 10 %,

a/nebo mají současně další závažnější onemocnění, jako již manifestované kardiovaskulární onemocnění (prodělaný infarkt myokardu, mrtvice, tranzitorní ischemická ataka, periferní arteriální onemocnění atd.), diabetes mellitus s prokázaným orgánovým poškozením a dalším rizikovým faktorem (proteinurie, kouření, dyslipidémie, hypertenze) a pacienti se závažnou chronickou renální insuficiencí

4.2.3 Farmakoterapie dyslipidemií obecně

Zahájení farmakoterapie vždy předchází dvě laboratorní vyšetření krve s odstupem 1–8 týdnů. Zjišťuje se celkový cholesterol, TG a HDL-C. LDL-C se většinou dopočítá z uvedených údajů pomocí Friedewaldovy rovnice. Dále se hodnotí renální funkce, jaterní enzymy (AST, ALT) a hladina CK. TSH a glykémie se zjišťuje k vyloučení hypotyreózy a DM, které mohou být sekundární příčinou dyslipidémie. [1][12][33]

U statinů není klinický přínos léčby závislý na konkrétním typu statinu, ale na míře snížení LDL-C. V závislosti na rizikovosti pacienta se stanoví požadovaná cílová hodnota LDL-C. Určí se procentuální snížení, které je potřeba, aby se ze současné hodnoty dosáhlo požadovaného cíle. Na základě toho lze vybrat statin a jeho dávku, která je schopná cíle adekvátně dosáhnout. Tato obecná kritéria výběru LČ jsou dále ovlivněna klinickým stavem pacienta, jeho další farmakoterapií, snášenlivostí LČ,

a také zvyklostmi léčby v dané zemi, stejně tak i cenou a dostupností konkrétní dávky v dané zemi. Dávka se obvykle postupně titruje od nejnižší. Místo použití maximální možné dávky se preferuje využití kombinace LČ. [12]

Statiny jsou LČ volby u hypercholesterolémií (doporučení IA) i hypertriglyceridemií (IIbB). Ezetimib se používá převážně v kombinaci se statiny (doporučení IIaB). Fibráty se používají k léčbě hypertriglyceridémie v kombinaci se statiny při neúčinnosti samotného statinu (doporučení IIbC). Pacienti, kteří již nereagují na nejvyšší dávky konvenční terapie, nebo netolerují statiny a mají trvale vysoké hladiny LDL-C, jsou vhodnými kandidáty pro použití monoklonálních protilátek inhibující enzym PCSK9. [1][12]

4.2.4 Léčba dyslipidemií v primární prevenci KV onemocnění

Primární prevence KV onemocnění znamená kontrolu a případné řešení rizikových faktorů pro vznik aterosklerózy, mezi které patří i dyslipidémie, a to u pacientů, kteří zatím neprodělali žádnou KV příhodu. Redukce hladiny LDL-C souvisí nejen se snížením KV rizika, ale i se snížením mortality. Především je snižováno riziko rozvoje infarktu myokardu a dalších forem ischemické choroby srdeční (ICHS) vzniklých na podkladu aterosklerózy, v menší míře je snižováno i riziko vzniku cévní mozkové příhody. [1][2][12]

Důležitou součástí prevence je změna životního stylu. Do té patří úprava diety, pravidelný pohyb a snížení hmotnosti u obézních pacientů a zanechání kouření. Tyto změny mohou pomoci snížit hladinu LDL-C o 5–30 %. Mezi úpravu diety patří především omezení trans mastných kyselin, nasycených tuků a potravin bohatých na cholesterol a zvýšený příjem vlákniny. Dále je možné zařadit potraviny s vyšším obsahem fytoosterolů (např.: rostlinné oleje), případně doplňky stravy obsahující červenou fermentovanou rýži, nebo sójové produkty. Pro snížení hladin TG je dále důležité omezit sacharidy a alkohol. Dávka alkoholu by denně neměla přesáhnout 20 g u muže a 10 g u ženy. [1][2][12]

Farmakoterapie je doporučena u pacientů s velmi vysokým KV rizikem a u pacientů s vysokým rizikem, kteří mají zároveň i vysoké hodnoty LDL-C (viz tabulka č. 3). Dále je doporučována u pacientů, kteří mají hodnoty LDL-C nad 4,9 mmol/l, přestože u nich došlo k úpravě životního stylu. U většiny pacientů je farmakoterapie

započata statinem ve středně dávkové intenzitě. Do té patří například následující denní dávky statinu: rosuvastatin 5–10 mg, atorvastatin 10–20 mg, simvastatin 40 mg a lovastatin 40 mg. U pacientů ve velmi vysokém riziku je možné začít vysoko-dávkovým režimem (denní dávka atorvastatinu 40–80 mg, nebo rosuvastatinu 20–40 mg). U pacientů, kteří netolerují statiny, se v primární prevenci obvykle nedoporučuje léčba jiným hypolipidemikem, pokud hladina LDL-C není vyšší než 4,9 mmol/l. V případě, že pacient má vyšší než zmíněnou hladinu LDL-C, je doporučeno použít ezetimib, případně inhibitor PCSK9. [1][2][12]

Tabulka 3: Strategie terapie v závislosti na KV riziku a hladině LDL-C v krvi [1][12]

KV riziko	LDL-C (mmol/l)				
	< 1,8	1,8–2,6	2,6–4,0	4,0–4,9	> 4,9
Nízké	Bez intervence	Bez intervence	Bez intervence	Bez intervence	Změna ŽS, zvážení terapie
Střední	Bez intervence	Bez intervence	Změna ŽS, zvážení terapie	Změna ŽS, zvážení terapie	Změna ŽS, zvážení terapie
Vysoké	Bez intervence	Změna ŽS, zvážení terapie	Změna ŽS + farmakoterapie	Změna ŽS + farmakoterapie	Změna ŽS + farmakoterapie
Velmi vysoké	Změna ŽS, zvážení terapie	Změna ŽS + farmakoterapie	Změna ŽS + farmakoterapie	Změna ŽS + farmakoterapie	Změna ŽS + farmakoterapie

Pozn.: KV – kardiovaskulární, LDL-C – low density lipoprotein cholesterol, ŽS – životní styl

4.2.5 Léčba dyslipidemií v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění

Sekundární prevence cílí na ovlivnitelné faktory aterosklerózy, jako je kouření, DM, hypertenze a snižování LDL-C. Klinické studie ukázaly, že snižování LDL-C redukuje nejen riziko KV příhody a snižuje KV mortalitu, ale u některých skupin pacientů může snížit i všeobecnou mortalitu. Sekundární prevence znamená péči o pacienty, kteří již nějakou KV příhodu prodělali, a kteří jsou tímto ve vysokém riziku vzniku další KV komplikace. Jedná se především o pacienty se stabilním a nestabilním onemocněním koronárních tepen, s onemocněním periferních tepen a pacienty po prodělané ischemické cévní mozkové příhodě, nebo transitorní ischemické atace. Za pacienty ve velmi vysokém riziku považujeme ty, u kterých se akutní koronární syndrom vyskytl v posledním roce, dále pacienty s opakující se KV příhodou nebo s nutností revaskularizace, přestože jsou léčeni statinem, anebo

pacienty s onemocněním ve více částech cévního řečiště. Dále jsou velmi vysoce riziková pacienti v pozdějších stádiích chronického onemocnění ledvin, pacienti s DM, anebo s familiární hypercholesterolémií. [35]

Základní terapie zahrnuje změnu životního stylu a statin ve vysoko-dávkovém režimu (atorvastatin 40–80 mg, nebo rosuvastatin 20–40 mg). Pokud není cíle terapie dosaženo pomocí samotného statinu, zvažuje se přidání dalšího hypolipidemika (ezetimib, inhibitor PCSK9). Upřednostňuje se ezetimib, jelikož je jeho podávání pohodlnější, a je i ekonomicky výhodnější. Pokud i při duální terapii statinem a ezetimibem jsou hodnoty výrazně nad 1,8 mmol/l (nebo 1,3 mmol/l), zvažuje se přidání inhibitoru PCSK9. Pokud tuto trojkombinaci pacient dobře toleruje a dosahuje cílů terapie, lze zkusit vysadit ezetimib. Pro pacienta bude pohodlnější užívat pouze dva LP, a může se tak zlepšit jeho adherence. [12][35]

Pokud pacient netoleruje určitý statin, je možné snížit jeho dávku, nebo ho podávat každý druhý den, nebo ho zaměnit za jiný statin. Pokud i přesto není statin tolerován, lze jej zaměnit za ezetimib, ke kterému lze v případě nedosahování požadovaných hodnot LDL-C přidat inhibitor PCSK9. [1][12][33][35]

4.3 PRINCIPY SPONTÁNNÍHO HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

4.3.1 Terminologie nežádoucích účinků

Terminologie NÚ je definovaná v zákoně č. 378/2007 (Zákon o léčivech). Ten specifikuje, co je NÚ, závažný NÚ a neočekávaný NÚ. Klasifikace NÚ zákonem pevně daná není. Hlavní typy NÚ definovali v článku z roku 2000 autoři Edwards, I.R. a Aronson, J. K. Šest hlavních typů NÚ demonstruje tabulka č. 4. Klasifikaci NÚ podle četnosti jejich výskytu lze nalézt například na stránkách SÚKL, demonstruje ji tabulka č. 5. [38][39][40]

Nežádoucím účinkem LP se rozumí odezva na LP, která je nepříznivá a nezamýšlená.

Závažný NÚ má za následek smrt, ohrožení života, hospitalizaci, prodloužení stávající hospitalizace, trvalé nebo významné poškození zdraví, omezení schopností, popřípadě se projeví jako vrozená anomálie nebo vada potomků. Může být uveden v souhrnu údajů o přípravku (SPC).

Neočekávaný NÚ neodpovídá svou povahou, závažností nebo důsledkem informacím uvedených v SPC u registrovaného LP, nebo v případě neregistrovaného LP neodpovídá například údajům v souboru informací pro zkoušejícího u hodnoceného LP. [9][40][38]

Tabulka 4: Typy nežádoucích účinků [9][40][39]

Typ A (augmented)	vychází z farmakologických vlastností LČ a je přímo závislý na dávce, jeho výskyt tedy lze předvídat
Typu B (bizarre)	z farmakologických vlastností odvodit nejde, a není závislý na dávce (např.: alergické reakce)
Typ C (chronic)	se objevuje při dlouhodobém užívání LČ
Typ D (delayed)	se projeví po delší době, i když LP již není užíván (např.: karcinogenita, teratogenita)
Typ E (end of treatment)	je spojený s ukončením terapie
Typ F (failure of therapy)	znamená neúčinnost terapie

Pozn.: LČ – léčivo, LP – léčivý přípravek

Tabulka 5: Klasifikace nežádoucích účinků podle četnosti [40]

Velmi časté	> 1/10
Časté	> 1/100
Méně časté	1/100–1/1000
Vzácné	1/1000–1/10 000
Velmi vzácné	< 1/10 000

4.3.2 Farmakovigilance

Jedná se o odvětví farmacie, které se zabývá bezpečností LČ po jeho uvedení na trh. Farmakovigilance je součástí farmakoepidemiologie, což je věda zabývající se studiem žádoucích i nežádoucích účinků LČ po jeho uvedení na trh a jejím cílem je upřesnění terapeutické hodnoty LČ pro danou populaci (poměr risk/benefit). Spektrum pacientů a jejich množství po uvedení na trh je mnohem větší, zároveň mohou pacienti trpět dalšími nemocemi, nebo užívat další LP, a tak se mohou objevit i nové NÚ, na které se během kontrolovaných klinických studií nepřišlo. Hlavními cíli farmakovigilance je včasné rozeznání nových NÚ, nebo také změny charakteru již známých NÚ. Dále hodnocení poměru risk/benefit daného přípravku, které může v nejzastšíh případě vést až ke zrušení registrace. Nedílnou součástí je také poskytování informací o bezpečnosti a efektivitě používání LP zdravotníkům i pacientům. Opatření k zajištění funkční, kvalitní a efektivní farmakovigilance v rámci Evropské Unie jsou obsažena v dokumentu Good pharmacovigilance practices (GVP). [3][4][41][42]

Ze Zákona o léčivech (č.378/2007 Sb.) se farmakovigilancí se rozumí „dohled nad léčivými přípravky směřující k zajištění bezpečnosti a co nejpříznivějšího poměru rizika a prospěšnosti léčivého přípravku. Farmakovigilance zahrnuje zejména shromažďování informací významných pro bezpečnost léčivého přípravku, včetně informací získaných prostřednictvím klinických hodnocení, jejich vyhodnocování a provádění příslušných opatření“. [38]

Farmakovigilanční systém ČR provozuje SÚKL. Sbírá informace o NÚ při použití LP ať už v souladu, nebo v rozporu s rozhodnutím o registraci. Získaná data vyhodnocuje a na jejich základě přijímá opatření (viz dále). [38]

Držitel rozhodnutí o registraci musí také ze zákona provozovat farmakovigilanční systém, prostřednictvím kterého shromažďuje informace o NÚ jím registrovaných LP. Ty zhodnotí a případně zavede potřebná opatření pro snížení rizik. Informace o NÚ sbírá nejen od pacientů a zdravotnických pracovníků, ale je také povinen sledovat lékařskou literaturu a peregistrační studie. Zjištěné podezření na NÚ je povinen zaslat do databáze Eudravigilance (viz dále). [38]

4.3.3 Spontánní hlášení nežádoucích účinků

Spontánní hlášení NÚ je jedním ze zdrojů informací ve farmakovigilanci. Několik jednotlivých hlášení může vyvolat podezření na NÚ, ze kterého může časem vzniknout farmakovigilanční signál. Farmakovigilanční signál upozorňuje na možnou dříve neznámou souvislost mezi užitým LČ a výskytem NÚ, nebo upozorňuje na nové informace o známém NÚ. Spontánní hlášení má několik limitací. Přijaté hlášení nemusí vždy obsahovat dostatek detailních informací k řádnému posouzení situace. Dalším limitem je, že ne každá událost je nahlášena, a tak není možné zjistit, kolik jich doopravdy mezi uživateli bylo (pravděpodobně je hlášeno pouze kolem 5 % případů výskytu NÚ). U zdravotnických profesionálů může mít podhlásivost několik důvodů. Může jít o domněnku, že pouze bezpečná LČ jsou vpuštěna na trh. Zdravotník si také nemusí být jistý, jestli spolu NÚ a užívaný LP mohou nějak souviset, anebo nemá dostatek podkladů o zdravotním stavu pacienta, a tak kvůli nejistotě hlášení nepodá. Dále může být NÚ považován za banální, nebo již velmi dobře známý, a tím pádem zbytečný k hlášení. Navíc zákonná povinnost hlášení se vztahuje jen na závažné a neočekávané NÚ, čímž může docházet k úmyslné ignoraci těch méně závažných NÚ. Dalšími důvody může být nedostatek času či zájmu, nebo prosté zapomenutí NÚ nahlásit. V neposlední řadě to může být také pocit, že jedno samotné hlášení, které zdravotník podá, nebude mít žádný význam. [5][43][44][45]

Pro detekci signálů lze využít dva typy metod (ideálně obě):

Prvním typem jsou **klasické farmakovigilanční metody** (kvalitativní). Zahrnují procházení jednotlivých hlášení a hledání detailů v nich obsažených. Pomocí těchto metod vzniká farmakovigilanční signál. Je vhodné je použít například u nově registrovaných LP.

Druhým typem jsou **statistické metody** (kvantitativní). Soustředí se na počet hlášení dvojic LČ-NÚ. Součástí těchto metod je analýza velkého množství dat z databází NÚ. Jejich výstupem je statistický signál, který poukazuje na statistickou asociaci mezi použitým LČ a NÚ, kauzalitu ovšem neprokazuje. [46][47]

MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) obsahuje standardizovanou lékařskou terminologii v oblasti NÚ. Vyvíjí ji Mezinárodní rada pro harmonizaci technických požadavků na humánní léčiva (the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use). Využívá se nejen při klasifikaci NÚ během klinických studií, ale i pro hodnocení spontánních hlášení od zdravotníků a pacientů. Kódování dat pomocí stejných MedDRA termínů napomáhá nejen při analýze obdržených dat, ale dále je výhodné i při předávání těchto informací jiným zdravotnickým autoritám. MedDRA slovník je udržován v několika jazycích, včetně češtiny. Nehledě na používaný jazyk, každý MedDRA termín má vlastní jedinečný osmimístný číselný kód, který napomáhá mezinárodnímu srovnání, přestože uživatelé používají svůj rodný jazyk. Pro regulační autority je navíc slovník celosvětově bezplatný. Kromě nich slovník používají i organizace pro klinické výzkumy, zdravotníci a farmaceutické společnosti. [48]

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL)

Ze zákona jsou povinni hlásit na SÚKL podezření na výskyt závažného nebo neočekávaného NÚ zdravotničtí pracovníci, zadavatelé klinického hodnocení a držitelé rozhodnutí o registraci. Dobrovolně mohou NÚ hlásit i pacienti. Ti obvykle hlásí spíše méně závažné a dobře známé NÚ. Pokud hlášení podává pacient, je vhodné uvést kontakt na ošetřujícího lékaře, který bude při zpracování hlášení kontaktován kvůli ověření či upřesnění informací. Hlásit lze elektronickým nebo tištěným formulářem. Tištěný formulář je stručnější než elektronický, k oběma však lze přiložit libovolné doplňující dokumenty, jako například výsledky vyšetření a lékařské zprávy. Formulář se automaticky odešle na SÚKL na Oddělení farmakovigilance. Tištěný formulář lze na stejné oddělení zaslat buď e-mailem, nebo poštou. Po zaevidování je hlášení přiděleno světově unikátní číslo. Hlášení je vloženo do Centrální databáze nežádoucích účinků (CDNÚ), a následně přeposláno do

databáze EMA (EudraVigilance) a databáze Světové zdravotnické organizace (Vigibase). Hlášení zaslaná do databáze CDNÚ se pravidelně každý týden vyhodnocují. Vyhodnocování provádí odborníci pod záštitou SÚKL, převážně z řad lékařů a farmaceutů. Pro zhodnocení farmakovigilančního signálu jsou kromě obdržených hlášení použity také informace od jiných lékových regulačních autorit, dále klinická hodnocení, epidemiologické studie a kazuistiky publikované v odborné literatuře. Zjišťuje se výskyt nových NÚ a zvýšení četnosti, anebo závažnosti již známého NÚ. Přehodnocuje se poměr risk/benefit u schválených indikací a odlišných skupin pacientů. V případě potřeby jsou přijímána regulační opatření vedoucí ke snížení rizik. Patří mezi ně změny dávkování, omezení indikací, změna způsobu výdeje a další. Ve vzácných případech může být LP stažen z trhu. [5][49]

Tištěný formulář nemá označená povinná pole. Obsahuje následující informace:

1. Informace o hlásícím
 - a. Jméno a adresa osoby podávající hlášení
 - b. Datum hlášení
 - c. Hlášeno i držiteli (ANO/NE)
 - d. Zdravotnický pracovník (ANO/NE)
 2. Informace o pacientovi a NÚ
 - a. Iniciály pacienta, pohlaví, datum narození, věk
 - b. Datum nástupu reakce
 - c. Zda se jedná o závažný NÚ, nebo jinou lékařsky významnou událost
 - d. Popis NÚ, výsledky souvisejících vyšetření, další podstatné anamnestické údaje
 3. Informace o LČ
 - a. Podezřelé LČ (obchodní název, síla, dávkování, způsob podávání, indikace podání, doba podávání, šarže)
 - b. Souběžná léčiva (včetně těch podávaných i 3 měsíce před výskytem NÚ)
 - c. Léčba NÚ
 - d. Odezněla reakce (ANO/NE), objevila se po znovu nasazení (ANO/NE)
- [5]

Elektronický formulář určuje povinné údaje, bez kterých není možné pokračovat do jeho další části, nebo ho odeslat. Tučně označené položky je nutné vždy vyplnit, u položek

s hvězdičkou stačí vyplnit jednu z nich, zbytek je dobrovolný. U otázek s odpovědí typu ANO/NE se často po zaškrtnutí odpovědi ANO objeví další doplňující otázky. Formulář obsahuje následující povinné informace:

1. Údaje o osobě podávající hlášení
 - a. Zdravotnický pracovník – kvalifikace, jméno, příjmení, název zařízení, adresa (ulice, č.p., obec, PSČ, stát)
 - b. Pacient – jméno, příjmení, stát, a zda může SÚKL kontaktovat lékaře (jméno a příjmení lékaře a jeho telefon/e-mail/adresa)
 - c. Telefon/e-mail
2. Údaje o pacientovi
 - a. Iniciály/datum narození/věk v době nežádoucí reakce/pohlaví/věková skupina
3. Nežádoucí reakce
 - a. Konkrétní reakce
 - b. 6 otázek na různé typy závažných NÚ (smrt, hospitalizace, ...)
 - c. Výsledek reakce (vymizela, ustupuje, ...)
4. Přípravek podezřelý z nežádoucí reakce
 - a. Název LP
 - b. Souběžné užívání jiných přípravků (ANO/NE)
 - c. Vakcína jedním z podezřelých přípravků (ANO/NE)
5. Provedená vyšetření (ANO/NE) [5]

Zásadní rozdíl je tedy v rozsahu formuláře (elektronický je rozsáhlejší). Papírový formulář nemá určená povinná pole, a tak se může stát, že hlásitel opomene vyplnit některé důležité informace pro zpracování hlášení (například údaje o pacientovi, nebo o závažnosti NÚ). Elektronický formulář určuje pole, bez kterých není možné hlášení odeslat, a zároveň hlásiteli nabízí doplňující otázky při zaškrtnutí určitých polí. S jistotou z něj lze tedy získat alespoň minimální potřebné informace pro správné zpracování hlášení, a navíc může poskytnout doplňující informace, které by běžně hlásitele nenapadlo uvést. Elektronický formulář je rovněž automaticky odeslán do databáze SÚKL, takže hlásiteli ubude starost s odesláním formuláře e-mailem, nebo poštou. Každé zjednodušení procesu hlášení může potenciálně přispět k vyšší hlásivosti NÚ.

Evropská léková agentura (EMA)

EMA provozuje databázi EudraVigilance – European database of suspected adverse drug reaction reports. Tato databáze nepřijímá hlášení přímo, ale získává je od oprávněných institucí jednotlivých členských států a farmaceutických společností. Pomocí hlášení hodnotí risk/benefit jednotlivých LČ během jejich vývoje, i po registraci v rámci Evropského hospodářského prostoru. Získané informace předává Světové zdravotnické organizaci (WHO). Evropská léková agentura zveřejňuje vyhodnocení hlášení každý měsíc. Na jejich tvorbě se podílí všechny státy EU, Island a Norsko. Každá země má na starosti sledování bezpečnosti několika konkrétních látek. Na evropské úrovni jsou farmakovigilanční signály vyhodnocovány s různými výsledky. Pokud se signál nepotvrdí, tak z něho žádný výstup nevznikne. Pokud je signál slabý/nejasný, tak je doporučen k dalšímu sledování. Pokud signál poukazuje na velmi závažné riziko, v takovém případě je zahájen tzv. referral (procedura hodnotící risk/benefit). Pokud je signál potvrzen, na doporučení PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) dojde ke změně SPC a příbalové informace (PIL). Doporučení, která PRAC předloží, jsou schvalována CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) a oznámena CMDh (Coordination Group of Mutual Recognition and Decentralised Procedures-humans). Doporučení se týká všech LP obsahujících stejnou LL. Změny SPC/PIL jsou v překladu zveřejňovány na webových stránkách SÚKL včetně seznamu všech příslušných LP. [5][44][50][51]

PRAC je jeden z výborů EMA, který se zabývá sledováním a hodnocením LČ pro humánní použití. Zprostředkovává informace o NÚ a snaží se minimalizovat jejich rizika. K tomu patří i navrhování a hodnocení poregistračních bezpečnostních studií. Zároveň vydává výše zmíněná doporučení k řízení rizika. CHMP je výbor EMA zodpovědný především za centralizovanou registraci LP v rámci Evropské Unie. Hodnotí žádosti o registraci, případně rozšiřuje nebo pozměňuje již existující registrace. [5][44][50][51]

Světová zdravotnická organizace (WHO)

VigiBase je mezinárodní databáze provozovaná WHO se sídlem ve švédské Uppsale v rámci Uppsala Monitoring Centre (UMC). Získává informace od států, které jsou součástí The WHO Programme for International Drug Monitoring (více jak 150 států). Po více jak 50 letech své existence obsahuje přes 19 milionů hlášení o podezření na NÚ, a je tak největší databází svého druhu na světě. Díky ní lze získat celosvětový obraz o bezpečnostním profilu daného LČ. V případě, že při analýze dat objeví důležité informace o bezpečnosti/nebezpečnosti LČ, UMC pouze předá dané informace členským státům, ale nevytváří rozhodnutí ohledně dalšího klinického použití LČ, což je v kompetenci jednotlivých států.

Data obsažená v databázi VigiBase jsou pravidelně prověřována pomocí vigiRank, což je statistický prediktivní model, který podle zadaných parametrů seřadí hlášení dle jejich důležitosti k následujícímu manuálnímu hodnocení. Počáteční manuální hodnocení provádí tým odborníků z různých vědních oblastí (doktoři, farmaceuti, zdravotní sestry, statistici a datoví analisté). Zjišťují například, jestli je informace o NÚ již obsažena v SPC, jestli neexistuje jiné vysvětlení pro výskyt NÚ, anebo jestli je potřeba případ dále prozkoumat. Následné hloubkové hodnocení provádí experti v rámci UMC, anebo kliničtí experti s nimi spolupracující. Ti nakonec rozhodnou, jestli je signál dostatečně silný, a jestli má být zveřejněn a dále předán členům WHO Programu. Na základě výsledného signálu je kauzalita mezi NÚ a LP označena jako jistá (certain), pravděpodobná (probable/likely), možná (possible), nepravděpodobná (unlikely), nezařazená (unclassified/conditional), nebo nevyhodnotitelná (unassessable/unclassifiable). [43][52]

4.4 REŠERŠE

Rešerše byla provedena za účelem nalezení článků týkajících se spontánního hlášení NÚ hypolipidemik. Cílem bylo získání informací o spontánním hlášení NÚ z různých zemí (různých databází).

Informace byly získány z databází PubMed (do 6/2018) a Embase (do 6/2018). Klíčová slova pro databázi PubMed byla například „adverse drug reaction reporting systems“ (MeSH – Medical Subject Headings), „hypolipidemic agents“ (MeSH), „spontaneous report“, „pharmacovigilance“, „side effect report“, „statin“, „fibrate“ a „ezetimibe“.

Jako klíčová slova v databázi Embase byla použita například „hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor“, „drug surveillance program“, „fibric acid derivative“, „antilipemic agent“. Jako další kritéria (neboli filtry) byla zvolena „adverse drug reaction“, „abstracts“, „human“.

Po vyřazení duplicit, přečtení abstraktů a případně relevantních plných textů bylo pro tuto práci použito celkem 19 článků. Dvanáct článků pocházelo od evropských autorů, 13 článků vycházelo z národní farmakovigilanční databáze. Pět studií použilo jako jeden ze zdrojů databázi FDA (FAERS), 4 naopak databázi WHO (VB). Kromě jednoho článku všechny zmiňovaly statiny, dva se týkaly fibrátů, a tři ezetimibu. Nejstarší článek byl z roku 2006, nejnovější z roku 2017.

Následující část textu se zabývá stručným rozbohem jednotlivých článků, snaží se přiblížit jejich poznatky a použité metody. Základní charakteristiky použitých publikací demonstruje tabulka č. 6.

Tabulka 6: Charakteristiky zařazených publikací

Autor, rok publikace	Země (databáze)	Období	LČ	Zkoumané NÚ
Kim H., 2017	Korea (NPD)	2009-2014	Statiny	Všechny
Hollingworth S.A., 2016	Austrálie (NPD)	2004-2015	Ezetimib	Všechny
Björnsson E., 2012	Island (SADRAC)	1988-2010	Statiny	Hepatotoxicita
Conforti A., 2006	Italy (NPD)	Do 12/2004	Statiny	Hepatotoxicita
Kwon H., 2012	Korea (NPD)	2007-2008	Hypolipidemika	Hepatotoxicita
Petronijevic M., 2011	Srbsko (NPD)	1995-2008	Hypolipidemika	Hepatotoxicita
Ekhart C., 2016	Nizozemsko (NPD, EV)	NPD 1991-1/2016 EV do 1/2016	Statiny	Muskuloskeletální
Hoffman K. B., 2012	USA (FAERS)	2005–3/2011	Statiny	Muskuloskeletální
Marie I., 2007	Francie (NPD)	1990-2005	Statiny	Muskuloskeletální
Tatley M., 2007	Nový Zéland (NPD, VB)	Do 2/2006	Hypolipidemika	Psychiatrické NÚ
Moulis G., 2012	Francie (NPD)	2000-2010	Statiny	Lupus
de Jong H. J.I., 2011	Nizozemsko (VB)	Do 2/2009	Statiny	Lupus
de Jong H.J.I., 2012	Nizozemsko (VB)	1990-2006	Statiny	Polymyalgia rheumatica
de Langen J.J., 2006	Nizozemsko (NPD, VB)	NPD 1984-6/2005	Statiny	Neuropatie
You T., 2017	Čína (FAERS)	2004-2015	Statiny	Snížení krevního tlaku
Do C., 2009	Francie (NPD)	1985-2006	Statiny	Erektální dysfunkce
Roberto G., 2012	Itálie (NPD, PubMed)	NPD Do 12/2010 PubMed 2006-2010	Statiny	Gynekomastie
Carnovale C., 2014	Itálie (AUS, CAN, FAERS)	2004-2012	Statiny	Kašel
Mizranita V., 2015	Indonésie (AUS, FAERS)	AUS 1988-2011 FAERS 1988-2013	Statiny	Oční obtíže

Pozn.: LČ – léčivo; NÚ – nežádoucí účinek; NPD – národní farmakovigilanční databáze; SADRAC – the Swedish Adverse Drug Reaction Advisory Committee; EV – EudraVigilance; FAERS – the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System; VB – VigiBase, AUS – australská farmako-vigilanční databáze; CAN – kanadská farmakovigilanční databáze

Dvě studie se zaměřily na všechny NÚ, především na ty nejčastější. Jedna z nich posuzovala statiny, druhá ezetimib a jeho kombinace se statiny. Nalezené výsledky odpovídaly očekáváním, na prvních místech se v obou případech vyskytovaly GIT NÚ a muskuloskeletální NÚ.

Kim H. a kolektiv v článku z roku 2017 analyzovali farmakovigilanční data z korejské národní databáze (KAERS) z let 2009–2014. Zaměřili se pouze na dospělé pacienty užívající statiny. Zařazena byla pouze hlášení označená dle výše zmíněné WHO klasifikace jako „certain“, „probable“ a „possible“. Zároveň zařadili pouze hlášení, která obsahovala běžné profylaktické, nebo terapeutické dávky LČ. Byla tím pádem vyloučena hlášení obsahující zneužití LČ, pokus o sebevraždu, nebo špatně předepsané LČ. Za dané období našli hlášení od 1690 pacientů obsahujících dohromady 2161 NÚ. Průměrný věk pacientů byl $60,5 \pm 12,7$ let, většinu tvořily ženy (58,9 %). Nejčastější NÚ byly gastrointestinální (19,5 %), muskuloskeletální (15,3 %), kožní (14,4 %), hepatobiliární (13,2 %) a neurologické (11,3 %). Z jednotlivých NÚ byly nejfrekventovanější myalgie (263 případů; 12,2 %), dále dyspepsie (133 případů; 6,2 %) a pruritus (103 případů; 4,8 %). Nejčastěji byl podezřelým LČ atorvastatin (48,4 %), dále rosuvastatin (23,0 %), pitavastatin (10,4 %), simvastatin (9,1 %), pravastatin (5,0 %) a fluvastatin (4,0 %). [53]

Hollingworth S. A. a kolektiv z Austrálie se ve svém článku zaměřili na ezetimib. Analyzovali nejen NÚ ezetimibu samotného, ale i NÚ jeho kombinací se statiny. Pro analýzu použili hlášení NÚ, která TGA (the Therapeutic Goods Administration) evidovala ve své databázi za období 2004–2015. Celkem našli 575 hlášení NÚ obsahujících 1411 NÚ (průměrně 2,5 NÚ na jedno hlášení). 456 hlášení se týkalo samostatného ezetimibu, 112 kombinace ezetimibu a simvastatinu, 6 kombinace ezetimibu a atorvastatinu a jedno hlášení obsahovalo kombinaci ezetimibu a rosuvastatinu. V celkovém počtu 575 hlášení byly nejčastější NÚ muskuloskeletální (54,4 %), dále GIT NÚ (36,3 %), NÚ postihující nervový systém (26,1 %) a kožní NÚ (26,1 %). Nejčastějšími skupinami NÚ při použití samostatného ezetimibu byly muskuloskeletální NÚ (myalgie 42 %, artralgie 10 %, svalové křeče 9 %) a GIT NÚ (nauzea 19 %, průjem 11 %, bolest břicha 10 %). Při použití kombinace ezetimibu a simvastatinu se nejvíce vyskytovaly muskuloskeletální NÚ (76 % hlášení; rhabdomyolýza 31 %, myalgie 25 %, myopatie 10 %). Dále se vyskytly NÚ postihující nervový systém (24 % hlášení), například poruchy paměti a záchvaty,

a dále také celkové poruchy (24% hlášení), například astenie a bolest. Konkrétní výsledky pro ostatní kombinace uvedeny nebyly. [54]

Hepatotoxicita

Hepatotoxicita byla předmětem zájmu 4 studií. Dvě studie zkoumaly obecně jaterní NÚ a zjišťovaly, které skupiny LČ je způsobují. Shodně odhalily, že hypolipidemika patří mezi jednu z nejčastějších skupin způsobující tyto NÚ. Další studie se zaměřila na hepatotoxicitu při užívání statinů. Hlášení o hepatotoxicitě v tomto případě tvořila nadpoloviční většinu všech hlášení. Poslední studie se soustředila na fluvastatin a jejím cílem bylo podpořit hypotézu, že fluvastatin způsobuje jaterní poškození častěji než ostatní statiny.

Björnsson E. a kolektiv se v článku z roku 2012 zaměřili na hepatotoxicitu spojenou s užíváním statinů. Analyzovali data, která SADRAC (the Swedish Adverse Drug Reaction Advisory Committee) obdržela v letech 1988-2010. Získali 217 ADRs týkajících se statinů, u kterých byla kauzalita označena alespoň jako „possible“. Více jak polovina z těchto hlášení (57 %) se týkala DILI (drug induced liver injury), a jednalo se tak o nejčastější skupinu NÚ. Rhabdomyolýza/myalgie byla zjištěna v 19 % případů, dále byla zaznamenána pankreatitida (5 %), kožní potíže (4,3 %), GIT obtíže (4,3 %) a neurologické obtíže (3,3 %). Pro závěrečnou analýzu použili autoři 73/124 hlášení, u kterých bylo uvedeno dostatečné množství potřebných informací stran hepatotoxicity, a ve kterých byla zároveň uvedena hodnota ALT/AST > 5x ULN (upper limit of normal). Průměrný věk pacientů v těchto hlášeních byl 64 let, 55 % tvořili muži. Nejčastěji bylo DILI spojováno s atorvastatinem (30/73; 41 %), simvastatinem (38 %) a fluvastatinem (15 %). U atorvastatinu se jednalo především o cholestatické jaterní poškození, u simvastatinu naopak převládalo hepatocelulární poškození. Většina jaterních poškození se projevila v prvních 3-4 měsících terapie. [55]

Článek z roku 2006 od Conforti A., a kol. studoval hypotézu, že fluvastatin může způsobovat jaterní poškození častěji než ostatní statiny. Do konce roku 2004 našli autoři v databázi GIF (the Italian Interregional Group of Pharmacovigilance) 1260 hlášení týkajících se statinů, z čehož 178 hlášení obsahovalo jaterní NÚ (nejčastěji zvýšení jaterních enzymů a hepatitida). Fluvastatin byl jako podezřelé léčivo uveden

v 69 hlášení, z nichž bylo téměř 50 % označeno jako závažné. Do analýzy byla zahrnuta pouze hlášení, u kterých byla kauzalita označena jako „certain“, „probable“ a „possible“. Pro srovnání výskytu jaterního poškození u jednotlivých statinů použili hodnotu PRR (proportional reporting rate). PRR porovnává výskyt NÚ u konkrétního LČ s výskytem NÚ u všech LČ v databázi. Nejvyšší hodnotu PRR měl fluvastatin (8,99), ostatní statiny měly PRR hodnotu výrazně nižší, konkrétně simvastatin (2,78), rosuvastatin (2,38), atorvastatin (2,36) a pravastatin (2,21). Všechny získané hodnoty PRR byly statisticky signifikantní, a potvrdily tak hypotézu autorů, že fluvastatin způsobuje jaterní poškození častěji než ostatní statiny. [56]

Kwon H. a kolektiv se v článku z roku 2012 zaměřili obecně na výskyt jaterních NÚ při užívání LČ. Jednou ze skupin LČ, které tyto NÚ často způsobovala byla hypolipidemika. V letech 2007–2008 obdržela korejská regionální farmakovigilanční centra celkem 567 NÚ týkajících se jaterních obtíží. Hypolipidemika (především statiny a fibráty) tvořila 1,8 % těchto hlášení, a jejich hodnota ROR (reporting odds ratio) byla 2,7. ROR bylo vypočítáno pomocí následujícího vzorce:

$$\text{ROR}=(a/c)/(b/d)=ad/bc,$$

kde *a* jsou hlášení statin-jaterní NÚ, *b* jsou hlášení statin-ostatní NÚ, *c* jsou ostatní LČ-jaterní NÚ, *d* jsou ostatní LČ-ostatní NÚ. Statiny byly spolu s protiviinfekčními LČ, antiepileptiky a NSAID nejčastěji podezřelými LČ. [57]

Podobnou analýzu jako v předchozím článku provedli i autoři Petronijevic M. a kolektiv v článku z roku 2011. Jako zdroj dat použili informace z národní databáze SPD (the Serbian Pharmacovigilance Database) z let 1995–2008. Našli celkem 70 případů jaterních NÚ. V 9,76 % bylo podezřelým LČ hypolipidemikum. [58]

Muskuloskeletální

Muskuloskeletální NÚ statinů zkoumaly 3 studie. Jedna studie se zaměřila obecně na všechny NÚ z této skupiny, druhá se cíleně zaměřila pouze na svalové ruptury a třetí naopak pouze na NÚ postihující šlachy.

Ekhart C. a kolektiv se zaměřili na výskyt svalové ruptury při používání statinů. Informace čerpali z The Netherlands Pharmacovigilance Centre (NPC) za období

1991 až leden 2016, a z databáze EV do ledna 2016. V databázi NPC našli autoři 15 případů svalové ruptury při užívání statinu. Ve 12 případech se jednalo o muže, průměrný věk pacientů byl 63 let. Nejčastěji se jednalo o rupturu bicepsu, nebo lýtkového svalu. Hodnota CK byla zvýšená pouze u 2 pacientů. V rámci této databáze byla hodnota ROR 23,4. V databázi EV našli 165 případů svalové ruptury při užívání statinu (zahrnuta byla hlášení nejen z post marketingového sledování, ale i z klinických studií). Tato hlášení pocházela z post marketingového sledování, i z klinických studií. ROR pro databázi EV bylo 14,6. [59]

Hoffman K. B. a kolektiv se v článku z roku 2012 zabírali analýzou dat z databáze FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) za období 7/2005–3/2011. Zaměřili se na NÚ ovlivňující svaly a šlachy. našli 186 796 hlášení obsahujících tyto NÚ. Zkoumaná LČ byla atorvastatin, simvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin a fluvastatin. Nejčastěji se vyskytovaly problémy se „svalovou koordinací a slabostí“ (166 075 případů), dále „klouby a šlachy“ (53 168) a myalgie (23 133). Nejvíce způsoboval potíže rosuvastatin, jehož relativní riziko (RR) bylo označeno jako 100 %. Druhý byl překvapivě fluvastatin s RR 74 %, jako jediný se vymykal korelaci mezi potencí statinu a četností jeho NÚ. Jako pravděpodobný důvod tohoto jevu autoři uvádí skutečnost, že fluvastatin většinou není předepisován jako první z dané skupiny, ale lékaři ho doporučují až pacientům, kteří netolerovali jiný statin, tudíž je u nich vyšší šance výskytu NÚ. Na třetím místě v četnosti byl atorvastatin s relativním rizikem 55 %. Dále simvastatin 26 %, pravastatin 17 % a lovastatin 7,5 %. Závažné NÚ, jako myozitida a rhabdomyolýza byly hlášeny především zdravotnickými profesionály, naopak méně závažné NÚ, jako například myalgie, anebo „klouby a šlachy“ hlásili sami pacienti. [60]

Marie I. a kolektiv se zaměřili pouze na statiny vyvolané NÚ postihující šlachy. Analyzovali spontánní hlášení zasláná do 31 francouzských farmakovigilančních center v letech 1990–2005. Celkem získali 4 597 hlášení týkajících se statinů. V těchto hlášeních našli 96 pacientů, u kterých se projevila tendinitida (66 %), nebo ruptura šlachy (34 %). Tito pacienti často jako další NÚ hlásili například bolest (100 %), ztuhlost a obtíže při pohybu (65 %), nebo otok (62 %). Medián věku pacientů byl 56 let, většinu tvořili muži (70 %). Podezřelá LČ byla atorvastatin (37 %), simvastatin (31 %), pravastatin (22 %), fluvastatin (5 %) a rosuvastatin (5 %). [61]

Psychiatrické reakce

Tatley M. a Savage R v článku z roku 2007 založeném na datech z databáze CARM (the New Zeland Centre for Adverse Reactions Monitoring) analyzovali výskyt psychiatrických NÚ při použití statinů, fibrátů, nebo ezetimibu. Nalezli celkem 285 hlášení obsahujících dohromady 364 psychiatrických NÚ. 203 hlášení se týkalo statinů (simvastatin 145, atorvastatin 26, fluvastatin 24 a pravastatin 8), 77 hlášení fibrátů (bezafibrát 54, gemfibrozil 22 a klofibrát 1) a 5 se týkalo ezetimibu. Výraznou převahu hlášení obsahujících jako podezřelé LČ simvastatin přičítali autoři nedávné zvýšené pozornosti ze strany médií. Podíl psychiatrických hlášení na celkovém počtu hlášení byl pro jednotlivé látky v rozmezí 10-20 %. Výjimkou byl klofibrát, u kterého tento podíl tvořil pouze 4 %, ovšem hlášení týkající se této látky bylo málo. Zastoupení nalezených NÚ demonstruje tabulka č. 7. Z databáze Světové zdravotnické organizace VigiBase autoři zjistili, že statisticky signifikantní byl výskyt amnézie při použití simvastatinu a atorvastatinu, a dále výskyt deprese při použití gemfibrozilu. [62]

Tabulka 7: Přehled psychiatrických nežádoucích účinků při užívání hypolipidemik [62]

Typ reakce	Počet reakcí (závažné)		
	statiny	fibráty	ezetimib
Změny nálady (deprese, úzkost, euforie, sebevražedné tendence, ...)	67 (9)	23 (1)	2 (0)
Kognitivní dysfunkce (amnézie, zmatenost, dezorientace, ...)	30 (7)	3 (2)	2 (1)
Poruchy spánku (nespavost, somnolence, noční můry)	51 (13)	12 (4)	1 (0)
Poruchy vnímání (halucinace, paranoia, kompulsivní chování, ...)	14 (6)	2 (2)	-
Ostatní (vyčerpání, malátnost, ...)	107 (22)	49 (3)	1 (0)

Autoimunitní onemocnění

Tři nalezené studie naznačují, že statiny mohou negativně ovlivňovat imunitní systém, a podporovat tak rozvoj autoimunitních onemocněních jako je například lupus nebo polymyalgia rheumatica. Studie zabývající se lupusem shodně odhalily, že ROR pro výskyt lupusu při užívání statinu je kolem hodnoty 2. Rozcházel se v nejčastěji podezřelých LČ, ovšem vždy mezi nimi figuroval simvastatin.

De Jong H.J.I. a kolektiv zveřejnili v roce 2011 článek o spojitosti mezi užíváním statinů a výskytu lupus-like syndromu. Autoři uvádí, že známá protizánětlivá a imunomodulační aktivita statinů může v některých případech vést k dysregulaci imunitní odpovědi organismu, a může tak podporovat rozvoj autoimunitních onemocnění. Případovou studii provedli s použitím dat obsažených v databázi VigiBase do února 2009. Mezi případy patřila hlášení obsahující jako NÚ lupus-like syndrom. Autoři identifikovali 3 362 případů. Statiny byly podezřelým LČ v 3,2 % případů. ROR pro výskyt lupus-like syndromu při používání statinů bylo 2,09. ROR bylo v tomto případě počítáno jako podíl hlášení lupusu, ve kterých byl podezřelým LČ statin, ku počtu hlášení lupusu, ve kterých nebyl podezřelým léčivem statin. Nejčastěji hlášenými LL byly lovastatin a simvastatin. Průměrný věk pacientů zařazených mezi případy byl $50,6 \pm 19,2$ let, většinu tvořily ženy (71 %). [7]

Moulis G. a kolektiv se v článku z roku 2012 také zaměřili na problematiku statiny indukovaného lupusu. Použili data z francouzské farmakovigilanční databáze (the French Pharmacovigilance Database) z let 2000–2010, pomocí kterých provedli případovou studii. Mezi případy patřila hlášení o léky navozeném lupusu. Celkem bylo v databázi 235 147 hlášení, z čehož 232 hlášení se týkalo léky navozeného lupusu. Statiny byly podezřelým LČ v 7,3 % případů, nejčastěji byl hlášen pravastatin (37 %), simvastatin (21 %), atorvastatin (21 %), rosuvastatin (16 %) a cerivastatin (5 %). ROR pro statinem navozený lupus bylo 1,67. Pro všechny statiny kromě fluvastatinu bylo $ROR > 1$ (fluvastatin nebyl podezřelým LČ u žádného z případů). Statisticky signifikantní byla hodnota ROR pouze u pravastatinu ($ROR=2,27$). [63]

De Jong H.J.I. a kolektiv ve v článku z roku 2012 věnovali dalšímu autoimunitnímu onemocnění, kterým je polymyalgia rheumatica (PMR). Opět provedli případovou studii na datech z databáze VigiBase, tentokrát za období 1990–2006. 327 hlášení výskytu PMR bylo označeno jako případy. Statin byl podezřelým LČ v 29,4 % případů. ROR pro výskyt PMR při užívání statinů bylo 14,21. V této studii bylo ROR počítáno podle vzorce podobně jako v článku od Kwon H. a kolektiv. Nejčastěji byly podezřelými LČ simvastatin a atorvastatin. Průměrný věk pacientů s PMR byl $67,7 \pm 11,0$ let, většinu tvořily ženy (62,1 %). [64]

Neuropatie

Autoři článku z roku 2006, de Langen J. J. a van Puijenbroek E.P., hledali v databázi nizozemského farmakovigilančního centra Lareb hlášení o výskytu neuropatie u pacientů užívajících statiny. Autoři provedli studii případ/kontrola. Jako případy byla označena hlášení neuropatie, periferní neuropatie a polyneuropatie, jako kontroly hlášení obsahující ostatní NÚ. Za období let 1984–2005 našli v databázi 17 hlášení neuropatie a 2 hlášení o zhoršení již existující polyneuropatie. Podezřelými LČ byly simvastatin (47 %), atorvastatin (32 %), pravastatin (16 %) a rosuvastatin (5 %). Průměrný čas od zahájení terapie po výskyt neuropatie byl 23,4 měsíců. Podporuje to závěry autory dříve nalezených studií, které zmiňovaly, že zvýšené riziko výskytu neuropatie je především při dlouhodobém užívání statinů. ROR pro výskyt neuropatie při užívání statinů bylo 3,7. Průměrný věk pacientů užívajících statiny byl 59,7 let, většinu tvořili muži (52,4 %). V databázi VigiBase našli autoři 245 hlášení neuropatie (ROR 1,53), 469 hlášení periferní neuropatie (ROR 5,05) a 17 hlášení polyneuropatie (ROR 4,85). Přesný mechanismus vzniku tohoto NÚ není znám. Jednou z teorií je, že inhibicí syntézy cholesterolu se naruší vlastnosti buněčné membrány nervů, což po delší době vede ke změně jejich funkce. Nutno podotknout, že zvýšená hladina cholesterolu může také způsobovat neuropatie. [65]

Vliv na krevní tlak

You T. a kolektiv v článku založeném na datech z databáze FAERS (2004–2015) zkoumali, jak užívání statinů (atorvastatinu, simvastatinu s rosuvastatinu) ovlivňuje krevní tlak. Své zkoumání založili na předpokladu, že pokud má daný statin antihypertenzivní účinky, měl by být při jeho užívání hlášen NÚ hypotenze. Za dané období našli v databázi celkem 5,9 milionů hlášení hypotenze při použití jedno ze tří výše zmíněných statinů. Statisticky signifikantní bylo snížení TK (tlak krve) pouze u atorvastatinu (ROR = 1,26) a simvastatinu (ROR = 1,94). Při použití rosuvastatinu se pozitivní vliv na snížení TK neprokázal (ROR = 0,88). [8]

Erekttilní dysfunkce

Do C. a kolektiv v článku z roku 2009 zkoumali souvislost mezi užíváním statinů a výskytem erektilní dysfunkce (ED). Data čerpali z francouzské farmakovigilanční databáze (the French Pharmacovigilance System Database) za období 1985–2006. K vyhodnocení dat použili metodu případ/kontrola. Mezi případy patřila hlášení ED, mezi kontroly patřila hlášení obsahující ostatní NÚ. ED tvořila 1,1 % NÚ statinů (51/4471) a 0,4 % NÚ ostatních nalezených LČ (431/106 214). ROR pro statiny obecně bylo 2,4 (konkrétně pro atorvastatin 3,4; simvastatin 2,6; rosuvastatin 7,1). Pro pravastatin a fluvastatin nebyly hodnoty statisticky signifikantní. Spojitost mezi výskytem ED a dobou používání LČ, nebo jeho dávkou autoři nenalezli. [66]

Gynekomastie

Roberto G. a kolektiv se snažili prokázat, že statiny vyvolávají gynekomastii. Pro analýzu použili hlášení, která byla zaslána do italské databáze (the Italian spontaneous adverse drug reaction reporting database) do konce roku 2010. Nalezli 2862 hlášení, ve kterých byl podezřelým LČ statin, z nichž v 1334 hlášeních byl pacientem muž. Mezi těmito hlášeními našli 8 případů gynekomastie. V polovině případů byl podezřelým LČ rosuvastatin, v druhé polovině atorvastatin. Zároveň našli jeden případ „potíží prsou“ u mužského pacienta při použití fluvastatinu. Všech 9 hlášení bylo podáno zdravotnickými pracovníky. Zároveň autoři hledali zmínky o statiny navozené gynekomastii v databázi PubMed za období 2006–2010. Nalezli 4 případové studie, 2 se týkali rosuvastatinu, jedna atorvastatinu a jedna pravastatinu. [67]

Kašel

V období 2004 až 2012 sbírali autoři Carnovale C. a kolektiv z australské (the Australia database of Adverse Event Notifications), kanadské (the Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database) a americké (FAERS) databáze NÚ informace o spojitosti mezi statiny a kašlem. Našli celkem 995 hlášení o statinem indukovaném kašli (zahrnuli pouze hlášení, ve kterých byl statin jediným podezřelým LČ). V článku bohužel nebylo uvedeno, kolik NÚ celkem databáze

obsahovaly, a tak není možné určit procentuální zastoupení kašle mezi všemi NÚ. Intersticiální plicní onemocnění je jedním ze známých NÚ statinu. Autoři ovšem uvádí, že v 88 % se kašel objevil bez zřejmého plicního onemocnění. Jako možné příčiny kašle uvádí indukci prostaglandin syntázy způsobenou podáním statinu a zprostředkované zvýšení hladiny NO, které vede ke zvýšení senzitivity reflexu kašle. [13][68]

Oční obtíže

Mizranita V. a Pratisto E.H. se zaměřili na statiny navozené oční obtíže. Data čerpali z databáze FAERS (1988–2013), a z australské databáze ADRAC (Adverse Drug Reactions Advisory Committee; 1988–2011). V databázi FAERS tvořily oční potíže 1,8 % (2325/131 755) všech NÚ statinů. Nejčastěji se jednalo o rozmazané vidění (48,4 %) a zhoršení zraku (25,7 %). Největší výskyt těchto NÚ byl u atorvastatinu, naopak u fluvastatinu a simvastatinu byl nejnižší. Stejně dva nejčastější oční NÚ byly získány i z australské databáze ADRAC. Z celkového počtu 136 nahlášení očních NÚ při použití statinu tvořilo zhoršené vidění 47,1 % (64/136) a rozmazané vidění 34,6 % (47/136). V této databázi byla nejvyšší incidence očních NÚ u atorvastatinu a simvastatinu, a naopak nejnižší u lovastatinu a rosuvastatinu. [69]

5. PRAKTICKÁ ČÁST

5.1 METODIKA PRÁCE

Provedena byla analýza dat z Centrální databáze nežádoucích účinků (CDNÚ) SÚKL. Data byla převedena a zpracována ve formě tabulky v programu Microsoft Excel. Jedná se o databázi, do které jsou vkládány informace o přijetí a zpracování hlášení o podezření na NÚ. Hlášení v této databázi jsou anonymizovaná, tzn., že SÚKL dále nesděljuje bližší identifikační informace o osobě podávající hlášení; informace o pacientovi neobsahují číslo pojištěnce ani jiné jednoznačně identifikující údaje. Obsaženy jsou pouze iniciály pacienta.

Z databáze byla vyfiltrována pouze hlášení týkající se ATC skupiny C10 (látky upravující hladinu lipidů) za období 6/2004–10/2017 (od začátku databáze po přechod na nový software). Dále byla zachována pouze hlášení s označeným typem „Spontánní“ (samovolná, nevynucená) a vyřazeny byly typy „Ze studie“ a „Ostatní“. Hlášení „ze studie“ jsou mimo jiné ta, která obsahují aktivně vyhledávané informace, které si vyžádal například sponzor studie nebo provozovatel registru. Spontánní hlášení jsou ta, která podal zdravotnický pracovník nebo pacient při podezření na výskyt NÚ. Tato hlášení jsou důležitou součástí farmakovigilance po uvedení LČ na trh (viz kapitola 4.3.). Podle identifikačního čísla hlášení byla hlášení seřazena vzestupně a byly identifikované duplicity (hlášení se stejným ID). Duplicity vznikaly například podáním hlášení jak lékařem, tak i pacientem. Dále vznikaly, pokud byly u hlášení aktualizované nějaké informace. Například pokud byl „Výsledek NÚ“ nejprve označen jako „Neustoupil“, a později označen jako „Vymizel“. Systém tato hlášení evidoval jako dvě různá hlášení, ovšem se stejným ID. Duplicitní hlášení byla vyhodnocena a spojena do jednoho řádku. Dalším krokem bylo zakódování slovních hodnot původních dat do čísel pro následnou analýzu. Sloupce obsahující možnosti ANO/NE byly kódovány jako 1/0, sloupce obsahující různé možnosti odpovědi byly zakódovány pomocí číslic 1, 2, 3, Pokud se lišil číselný počet reakcí ve sloupci „počet reakcí“ se slovním výčtem reakcí ve sloupci „NÚ v hlášení“, byl upřednostněn počet vyjmenovaných reakcí ve sloupci „NÚ v hlášení“, a to na základě doporučení odborníků z oddělení farmakovigilance SÚKL.

Po utřídění a sjednocení dat byla analyzována závažnost NÚ, očekávatelnost výskytu NÚ, následky NÚ, počet přijatých hlášení v jednotlivých letech, způsob podání hlášení, osoba podávající hlášení, odbornost hlásícího lékaře, věková skupina

pacienta a pohlaví pacienta. Dále bylo podle ATC kódu určeno, jestli se jedná o statin, fibrát, ezetimib, evolokumab, bococizumab, adsorbent žlučových kyselin, kyselinu nikotinovou, anebo kombinovaný hypolipidemický LP.

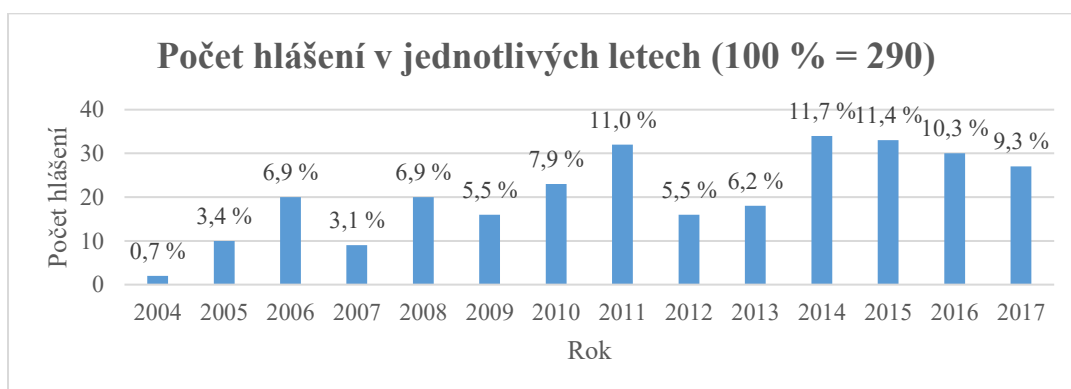
Vlastní NÚ hypolipidemik byly rozděleny podle MedDRA tříd orgánových systémů. MedDRA je slovník medicínské terminologie pro regulační činnosti. Používá se k celosvětově jednotnému označování NÚ pomocí unikátního osmimístného kódu. Shodné označování napomáhá analýze dat a je výhodné při následném předávání informací mezi jednotlivými regulačními úřady (viz kapitola 4.3.3). Obdržená data neobsahovala výše zmíněné osmimístné kódy, ale pouze slovní popis. Jednotlivé NÚ byly do orgánových tříd řazeny podle SPC. Podle SPC byla hodnocena i očekávatelnost výskytu NÚ, jelikož dle definice je neočekávaný NÚ ten, který neodpovídá informacím uvedeným v SPC. [38] [48]

Data byla analyzována pomocí deskriptivní statistiky. Co se týče věku pacientů, pokud byly potřebné údaje uvedeny, podle roku narození pacienta a roku podání hlášení byl vypočítán věk pacienta v daném roce. Dále byli pacienti zařazeni do věkové skupiny děti (0–17), dospělý (18–64), nebo senioři (≥ 65). U některých hlášení byla již věková skupina uvedena; v případě, že se však lišila nastavená věková skupina od skupiny dle vypočítaného věku, byla upřednostněna vypočítaná skupina. Dále byl sečten výskyt NÚ stejného typu a blíže specifikován; stejně tak byly blíže určeny nejčastější NÚ u jednotlivých skupin hypolipidemik.

5.2 VÝSLEDKY.

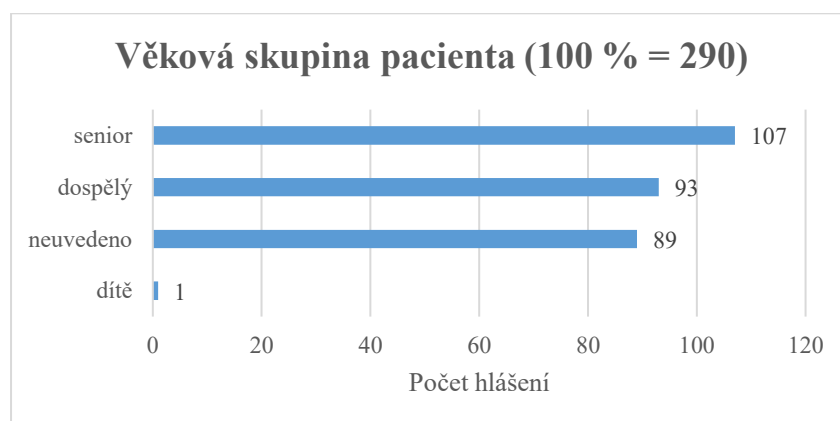
Z původního počtu 393 hlášení podezření na NÚ hypolipidemik ve sledovaném období bylo po vyfiltrování pouze těch s označeným typem „spontánní“ a odstranění duplicit získáno 290 hlášení obsahujících celkem 680 NÚ, tj. průměrně 2,4 NÚ na 1 hlášení.

Nejvíce hlášení bylo z let 2014 a 2015. Naopak nejméně v letech 2004 (pouze hlášení za půl roku), respektive 2007 a 2005. Počet hlášení v jednotlivých letech popisuje graf č. 1. Dvě třetiny hlášení byly podány elektronickým formulářem (192), pouze třetina (98) byla podána papírovým formulářem.



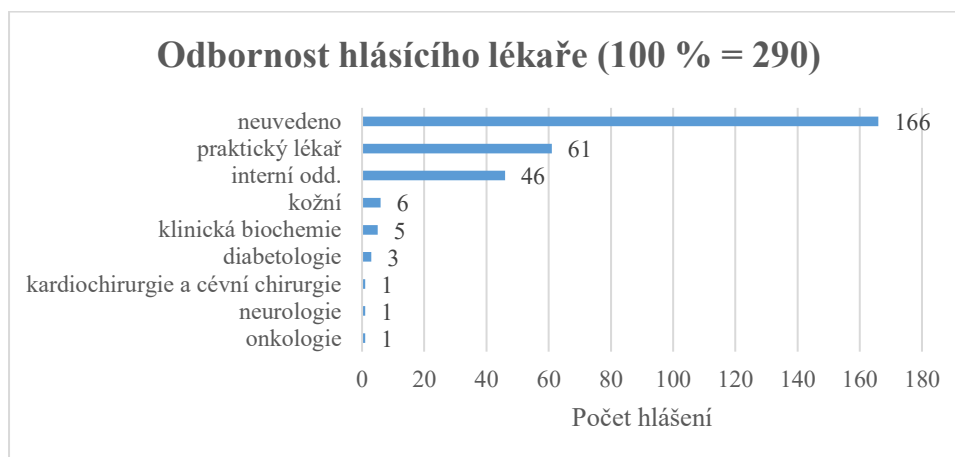
Graf 1: Počet hlášení nežádoucích účinků hypolipidemik v jednotlivých letech

Průměrný věk pacientů byl 64 ± 10 let (medián 65 let). Nicméně u 130 hlášení nebyl konkrétní věk uveden. Nejvíce hlášení se týkalo seniorů (107). Rozložení pacientů do věkových skupin zobrazuje graf č. 2. Nejčastěji se hlášení týkala žen (167; 58 %); u mužů to bylo 119 (41 %) hlášení, u 4 hlášení nebylo pohlaví uvedeno.



Graf 2: Věkové skupiny pacientů v hlášení nežádoucích účinků hypolipidemik

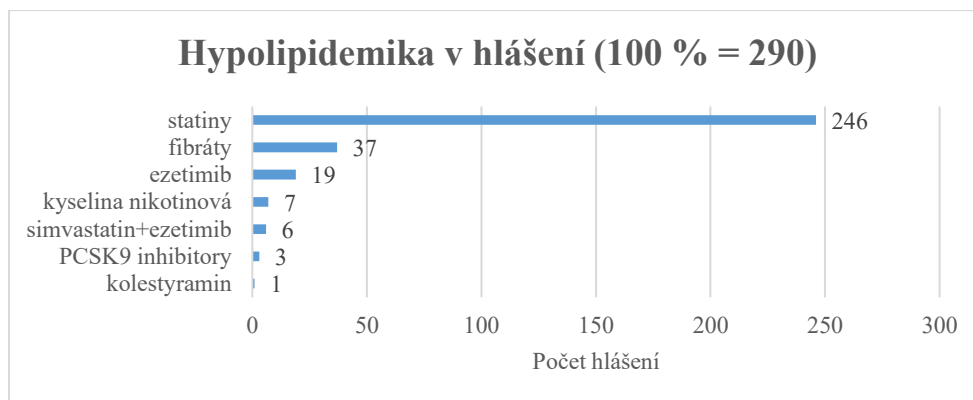
Nejčastěji hlášení podávali lékaři (218; 75 %), dále shodně po 32 (11 %) hlášeních podali pacienti a „jiní zdravotníci“, nejméně hlásili lékárníci (14; 5 %). V některých případech bylo stejné hlášení podáno více osobami, a proto součet hlásitelů přesahuje 100 %. Z lékařů hlásili nejvíce praktičtí lékaři a lékaři interního oddělení. Odbornost hlásícího lékaře demonstruje graf č. 3.



Graf 3: Odbornost hlásícího lékaře

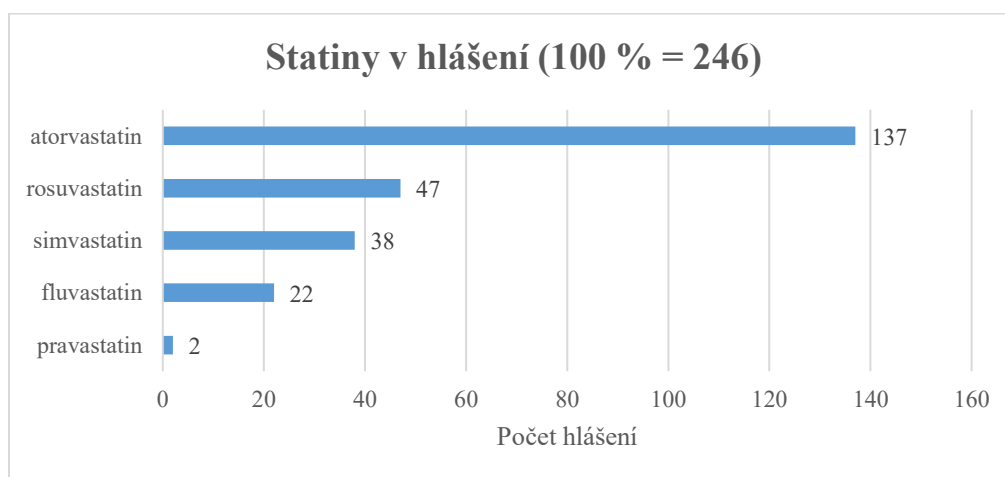
Pozn.: Celkový součet hlásitelů uvedených v tomto grafu může přesahovat 100 %, jelikož v některých případech bylo hlášení podáno více osobami.

Zastoupení jednotlivých hypolipidemik demonstruje graf č. 4. Nejčastěji byly v hlášení evidovány statiny (246; 84,8 %), které celkem způsobily 589 NÚ. Téměř 60 % všech nahlášených statinů tvořil atorvastatin. Zastoupení jednotlivých statinů demonstruje graf č. 5. V 6 případech pacienti užívali 2 a více různých statinů, ve 3 případech měli duplicitní terapii stejným statinem. Šest hlášení obsahovalo jako podezřelá LČ statin + fenofibrát, 4 obsahovalo statin + ezetimib a jedno statin + fibrát + ezetimib.



Graf 4: Hypolipidemika v hlášení

Pozn.: Celkový součet léčiv uvedených v tomto grafu může přesahovat 100 %, jelikož někteří pacienti užívali více hypolipidemik najednou.

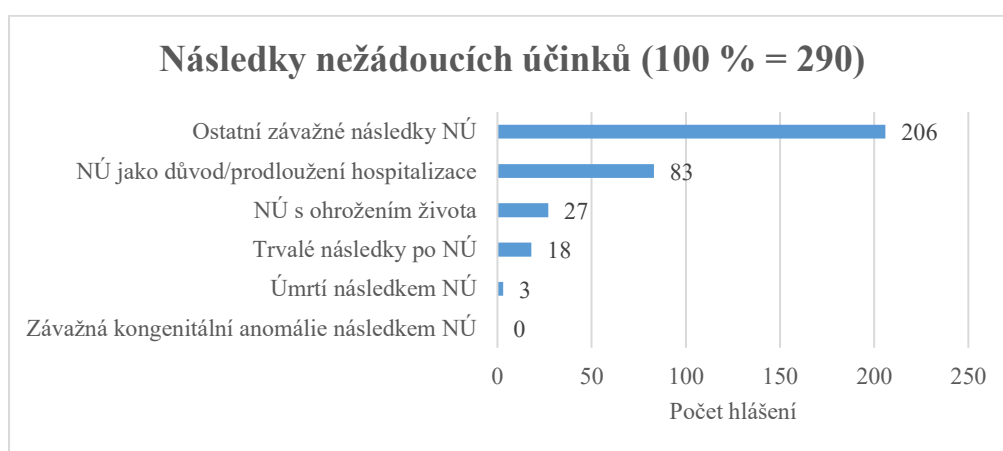


Graf 5: Počet jednotlivých statinů v hlášeních

Závažný NÚ byl přítomen u 255 (88 %) hlášení, ve 3 (1 %) případech způsobil NÚ úmrtí. Ve všech třech smrtelných případech obsahoval užitý LP atorvastatin. V prvním případě se jednalo o ženu s historií abúzu alkoholu, která se úmyslně otráвила 6 různými LP. Kromě arytmie a rhabdomyolýzy se u ní mimo jiné rozvinul kardiogenní šok a multiorgánové selhání, které vedlo ke smrti pacientky. Všechny LP byly označeny jako suspektní, a tak není možné s jistotou říci, jestli bylo příčinou smrti hypolipidemikum. U druhého fatálního případu byla jako NÚ uvedena pouze smrt, další informace o NÚ ani informace o pacientovi, kromě mužského pohlaví, uvedeny nebyly. Kvůli nedostatku informací a nepotvrzení hlášení lékařem není možné prokázat kauzalitu mezi fatálním NÚ a podezřelým LP obsahujícím atorvastatin. Ve třetím případě pacient (muž; 61 let) užíval 10 LP, ale podezřelým

byl pouze jeden, a to LP s obsahem atorvastatinu. Hlášení podával lékař interního oddělení a NÚ zahrnovaly rabdomyolýzou indukované renální selhání a hepatorenální selhání, oboje patřící mezi očekávané, velmi vzácné NÚ atorvastatinu, které v krajním případě mohou smrt způsobit.

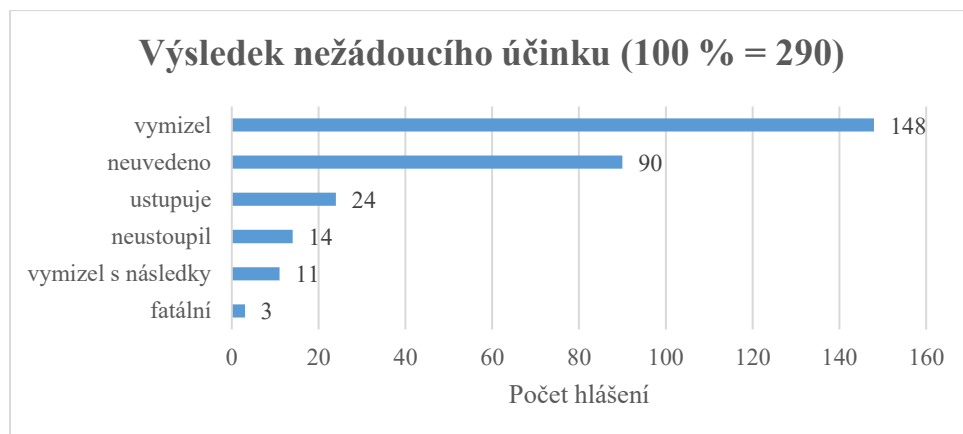
Závažné kongenitální anomálie následkem NÚ hlášeny nebyly. V jednom hlášení bylo u přípravku Lescol XL (fluvastatin) dokonce uvedeno, že byl během těhotenství užíván a novorozenec se narodil normální. U 35 hlášení nebyl NÚ označen hlásitelem jako závažný. Tato hlášení obsahovala NÚ jako například myalgie, bolesti končetin, pruritus, vyrážku, nevolnost a dyspepsie. Následky NÚ demonstruje graf č. 6.



Graf 6: Následky nežádoucích účinků hlášených hypolipidemik

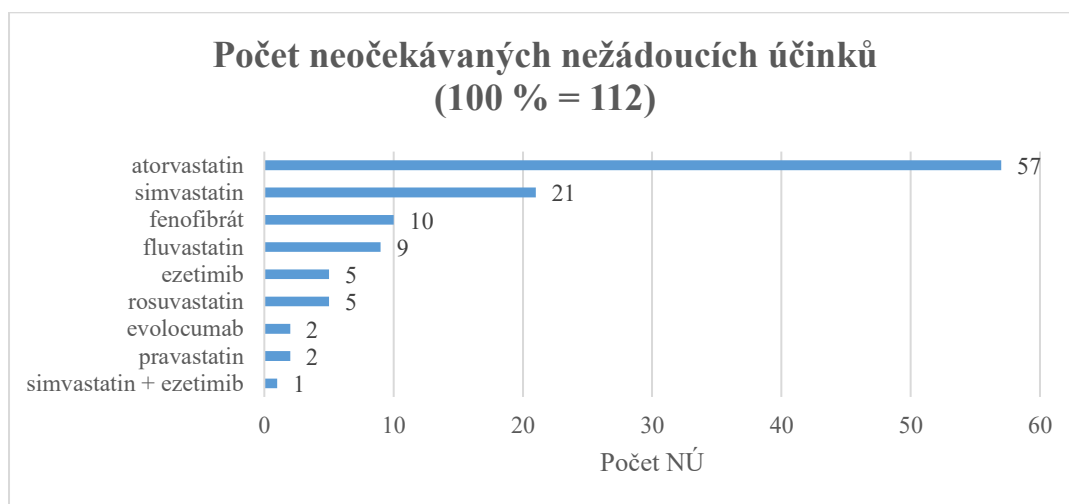
Pozn.: NÚ – nežádoucí účinek; Celkový součet následků může přesahovat 100 %, jelikož hlásitel mohl v jednom hlášení označit více následků NÚ.

V polovině (148; 51 %) případů NÚ vymizel (graf č. 7). V 11 (4 %) případech, kdy reakce vymizela s následky, byly jako NÚ nejčastěji uvedeny myalgie, rabdomyolýza, renální insuficience a úmyslné zneužití LČ. Z těchto hlášení není zřejmé, o jaké konkrétní následky se jednalo. Podezřelými LČ byly především atorvastatin a simvastatin. Ve 14 případech (5 %) reakce neustoupila. V hlášení byly opět zastoupeny NÚ jako rabdomyolýza a myalgie, dále například svalová nekróza, neuropatie, gynekomastie a hyperglykémie. Nejčastěji byl podezřelým LČ atorvastatin a rosuvastatin. V případech, kdy bylo uvedeno více NÚ, není jasné, který konkrétní NÚ neustoupil.



Graf 7: Výsledek nežádoucích účinků hypolipidemik uvedených v hlášení

Z celkového počtu 680 NÚ bylo 112 (16,5 %) neočekávaných. Počet neočekávaných NÚ jednotlivých LL demonstruje graf č. 8. Nejvíce neočekávaných NÚ bylo u atorvastatinu a simvastatinu. Ve většině případů se neočekávaný NÚ vyskytl jen jednou. Nežádoucí účinky, které se u dané LL vyskytly více než jednou demonstruje tabulka č. 8.



Graf 8: Počet neočekávaných nežádoucích účinků jednotlivých léčivých látek

Pozn.: Léčivé látky, které nejsou v grafu uvedené neměly nahlášené neočekávané NÚ.

Tabulka 8: Neočekávané nežádoucí účinky, které se vyskytly více než jednou u dané léčivé látky

Atorvastatin (počet)	Simvastatin (počet)	Fenofibrát (počet)	Fluvastatin (počet)
Arytmie (4)	Kompartment syndrom (3)	Artralgie (2)	Synkopa (2)
Pád (3)	Arytmie (2)		
Synkopa (3)	Úmyslné zneužití léku (2)		
Vaskulární stenóza (3)			
Hematom (2)			
Hypertenze (2)			
Hyponatrémie (2)			
CHOPN (2)			
Infarkt myokardu (2)			
Palpitace (2)			
Pocení (2)			

Pozn.: CHOPN – chronické obstrukční plicní onemocnění

V následující části budou NÚ rozebrány nejprve podle orgánových soustav (tabulka č. 9), a poté podle ATC skupin. Výčet je zaměřen především na nejčastější NÚ a na LL, které NÚ nejvíce vyvolávaly.

Tabulka 9: Nežádoucí účinky jednotlivých skupin hypolipidemik

Skupina nežádoucích účinků	Statiny	Fibráty	Ezetimib	PCSK9 inhibitory	Kolestyramin	Kys. nikotinová	LP simvastatin +ezetimib
Svalová a kosterní soustava	186	17	8	0	1	1	3
Kůže a podkoží	53	20	4	0	1	15	2
Celkové poruchy	51	7	5	1	0	1	0
GIT	48	8	6	0	0	1	1
Nervová soustava	32	1	3	0	0	4	0
Srdce a cévy	27	0	0	1	0	1	1
Vyšetření	24	5	3	0	0	1	0
Ledviny a močové cesty	23	2	2	0	0	0	0
Játra a žlučové cesty	20	5	2	0	0	0	0
Psychiatrické poruchy	19	0	0	0	0	0	0
Krev a lymfa	16	4	1	0	0	0	0
Respirační poruchy	11	1	0	0	0	0	0
Metabolismus a výživa	9	1	1	0	0	0	0
Poruchy ucha	3	0	0	0	0	0	0
Infekce	3	0	0	1	0	0	0
Poruchy reprodukčního systému a prsu	2	0	0	0	0	0	0
Poruchy oka	1	0	0	0	0	0	0
Jiné	61	6	4	2	1	2	1
Celkem	589	77	39	5	3	26	8

Pozn.: Součet NÚ uvedených v této tabulce přesahuje výše zmíněný celkový počet 680 NÚ. Je to proto, že někteří pacienti užívali více hypolipidemik najednou, a tak byl NÚ započítán ke každé uvedené LL. GIT – gastrointestinální trakt, LL – léčivá látka, LP – léčivý přípravek, NÚ – nežádoucí účinek.

Postižení svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Muskuloskeletální potíže tvořily 27 % (182/680) všech NÚ. Nejčastěji se jednalo o myalgie (52/680), rabdomyolýzu (30/680) a svalovou slabost/únavu (29/680). Myalgie a svalová slabost/únava se nejvíce vyskytovaly při užívání atorvastatinu. Rabdomyolýza se vyskytla nejvíce při užívání atorvastatinu, rosuvastatinu a simvastatinu.

Postižení kůže a podkoží

Celkem tvořily kožní potíže 13 % (88/680) všech NÚ. Nejčastěji se vyskytovala vyrážka/exantém (32/680) a pruritus/svědění (17/680) a zarudnutí/erytém (11/680). Zbylých 21 reakcí tvořily méně časté reakce, jako například pálení (4), alopecie (3) a pocení (3). Ve 4 případech byla hlášena fotosenzitivní reakce, a to při použití fenofibrátu. V jednom případě se při použití atorvastatinu objevil Sweetův syndrom. V dalším jednom případě byla při použití atorvastatinu hlášena exfoliativní dermatitida. Nejčastěji byly způsobeny atorvastatinem, rosuvastatinem a fenofibrátem.

Celkové poruchy

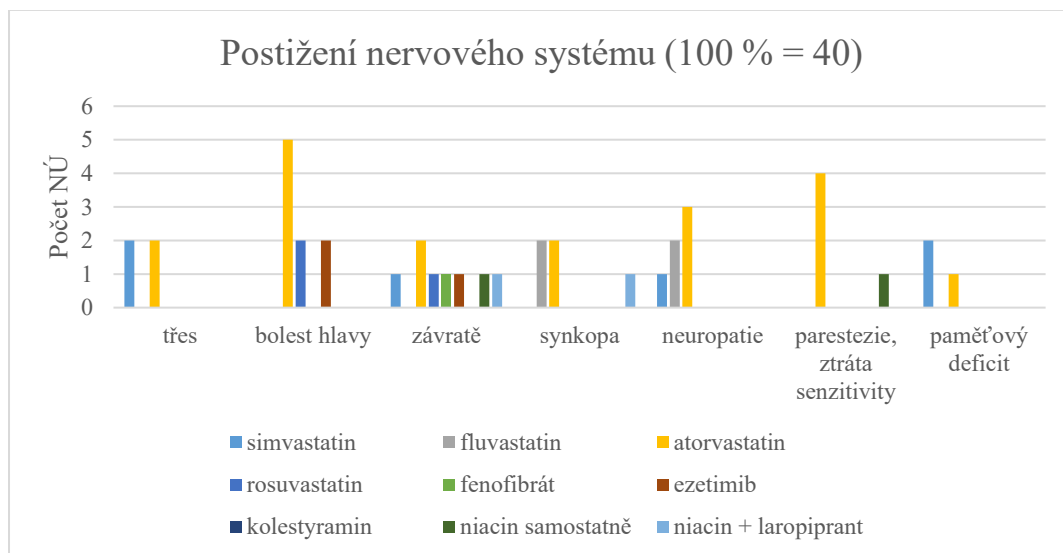
Celkové poruchy tvořily 9 % (60/680) všech nahlášených NÚ. Nejčastěji byly hlášeny edémy (22/680). Pět hlášení edémů se týkalo dolních končetin, 4 kotníku a 4 obličeje. Obecně edémy nejčastěji způsoboval atorvastatin. Další častou celkovou poruchou byla únava (14/680). Způsoboval ji nejčastěji atorvastatin a ezetimib. V 9 případech byla hlášena astenie (slabost), v 8 případech byla hlášena bolest/tlak na hrudi.

Gastrointestinální onemocnění

GIT potíže tvořily 9 % (58/680) NÚ. Nejčastěji se jednalo o nauzeu (11/58), dyspepsii (10/58), průjem (9/58) a zvracení (8/58). V jednom případě se vyskytla pankreatitida, a to při užívání ezetimibu. LL uvedené u těchto potíží byly hlavně atorvastatin, simvastatin a fluvastatin.

Postižení nervového systému

Postižení nervového systému zahrnují 6 % (40/680) všech NÚ. Nejčastěji se vyskytovaly bolesti hlavy (9/680) a závratě (8/680). Ve 3 případech byl hlášen paměťový deficit (dvakrát ve spojitosti se simvastatinem, jednou s atorvastatinem). Další NÚ týkající se nervového systému popisuje graf č. 9.



Graf 9: Hlášená postižení nervového systému

Srdeční a cévní onemocnění

Postižení srdce a cév tvořily 4 % (30/680) všech NÚ. Nejvíce se vyskytovaly arytmie a palpitace (12/680). U 5 pacientů došlo ke změnám tlaku krve, 3x se vyskytla hypotenze, 2x hypertenze. U 2 pacientů se rozvinul infarkt myokardu i přes použití hypolipidemika, v obou případech pacient užíval atorvastatin.

Vyšetření

Abnormální výsledky vyšetření tvořily 4 % (30/680) všech NÚ. Nejčastěji se jednalo o abnormální jaterní testy (13/680) a zvýšenou hladinu kreatinkinázy (13/680). Ve 4 případech byl hlášen zvýšený sérový myoglobin. Abnormální jaterní testy byly hlášeny především při užívání atorvastatinu a fluvastatinu, zvýšená kreatinkináza byla hlášena nejvíce při užívání atorvastatinu.

Onemocnění ledvin a močových cest

Onemocnění ledvin a močových cest tvořily 3 % (22/680) všech NÚ. Nejčastějším postižením ledvin a močových cest byla akutní nebo chronická renální nedostatečnost (14/680). Nejvíce ji způsoboval rosuvastatin (6/14) a simvastatin (6/14). V dalších 3 případech došlo k rhabdomyolýzou navozenému renálnímu selhání (simvastatin, atorvastatin a rosuvastatin).

Postižení jater a žlučových cest

Hepatobiliární postižení byla zastoupena ve 3 % (23/680) případů všech NÚ. Nejčastěji byly označeny jako hepatopatie (8/680) a hepatitidy (6/680). Jaterní selhání se vyskytlo ve 4 případech, cholestáza ve 3 případech. Nejčastěji tyto potíže způsoboval atorvastatin a simvastatin.

Psychiatrická onemocnění

Psychiatrická onemocnění tvořila 3 % (19/680) všech hlášených NÚ. V 7 případech se jednalo o úmyslné zneužití LČ nebo pokus o sebevraždu (ve 3 hlášeních byl podezřelým LČ atorvastatin, ve 2 simvastatin, a poté shodně po jednom hlášení fluvastatin a pravastatin). Dalších 5 případů zahrnovalo poruchy spánku (nejčastěji atorvastatin), 4 případy halucinace/delirium a 3 případy deprese/změny nálad.

Postižení krve a lymfatického systému

Postižení krve a lymfatického systému tvořily 3 % (19/680) všech NÚ. V 8 případech bylo u pacientů zaznamenán snížený počet funkčních krevních elementů (3 anémie, 2 trombocytopenie, 1 neutropenie, 1 agranulocytóza, 1 pancytopenie). Nejčastěji byl podezřelým LČ fenofibrát. V 1 případě došlo k toxickému poškození kostní dřeně při použití fenofibrátu, pacient ale užíval dalších 6 různých LP, které byly také označeny jako suspektní. Dalších 8 NÚ se týkalo výskytu krvácení nebo hematomu. Mezi použitými LČ byl hlášen především atorvastatin a fluvastatin.

Respirační onemocnění

Respirační onemocnění tvořila 2 % (12/680) všech NÚ. Nejčastěji byla hlášena dušnost (7/680), a to především při použití atorvastatinu (5). Ve 3 případech se vyskytl kašel (2 rosuvastatin, 1 atorvastatin), ve 2 případech došlo ke zhoršení CHOPN (oba atorvastatin).

Postižení metabolismu a výživy

Tato postižení tvořila 1,5 % (10/680) všech NÚ. Změna glykémie byla uvedena jako NÚ ve 4 hlášeních, z toho ve 3 byl podezřelým LČ rosuvastatin. V jednom případě byly hlášené zvýšené TG, a to při použití ezetimibu. Dalších 5 NÚ se týkalo poruch elektrolytové rovnováhy, pacient ovšem vždy používal několik LP, které byly všechny označeny jako suspektní.

Postižení oka a ucha

V jednom případě bylo hlášeno rozmazané vidění při použití atorvastatinu. Ušní NÚ zahrnovaly zvuky v uchu, tlak v uchu a jednostranná hluchotu. Ve všech 3 případech byl atorvastatin jediným podezřelým LČ.

Postižení reprodukčního systému a prsu

V jednom případě se při použití atorvastatinu vyskytla impotence. Jednalo se o kombinovaný LP atorvastatin + amlodipin. Také v jednom případě se u muže vyskytla gynekomastie, a to při použití rosuvastatinu.

STATINY

Nežádoucí účinky týkající se statinů spadaly především do kategorie poruch svalové a kosterní soustavy (186/589). Dále se vyskytly poruchy kůže a podkoží (53/589), například vyrážka, pruritus, nebo erytém. Dále se často vyskytovaly celkové poruchy (51/589), jednalo se například o edémy, únavu a celkovou slabost. Objevily se také poruchy GIT (48/589), jako například dyspepsie, nauzea, průjem a zvracení. Celkový přehled NÚ statinů demonstruje tabulka č. 9. Nejčastější NÚ jednotlivých statinů ukazuje tabulka č. 10. Hlášení týkající se pravastatinu byla pouze 2, v obou případech se jednalo o ženu. První pacientka z roku 2009 užívala 9 různých LP, všechny byly považovány za suspektní. Hlášení obsahovalo 6 NÚ (únava, deprese, halucinace, pokus o sebevraždu, vyrážka a eozinofilie). Druhá pacientka z roku 2011 užívala pouze pravastatin a hlášení obsahovalo 1 NÚ (myalgie). Nejčastější NÚ při kombinované nebo duplicitní terapii byly rabdomyolýza, myalgie a renální selhání.

Tabulka 10: Nejčastější nežádoucí účinky jednotlivých statinů

Statin	Nejčastější nežádoucí účinky (počet)		
Atorvastatin	Myalgie (23)	Svalová slabost/únava (21)	Vyrážka (19)
Fluvastatin	Myalgie (6)	Rabdomyolýza (4)	Abnormální jaterní testy (4)
Rosuvastatin	Rabdomyolýza (10)	Myalgie (9)	Akutní/chronická renální nedostatečnost (8)
Simvastatin	Myalgie (12)	Rabdomyolýza (9)	Svalová slabost/únava (8)

FIBRÁTY

Celkový přehled NÚ fibrátů ukazuje tabulka č. 9. Nejčastěji se vyskytly poruchy kůže a podkoží, dále poruchy svalové a kosterní soustavy a poruchy GIT. Fenofibrát byl jako podezřelý LČ označen ve 35 případech. Nejčastěji se při jeho použití vyskytovala vyrážka (8), myalgie (5) a rabdomyolýza (5). Ve 4 případech byla hlášena fotosenzitivní reakce. Ve 3 případech byl nahlášen zvýšený sérový myoglobin, ve 2 případech zvýšená CK.

Ciprofibrát byl jako podezřelý LČ hlášen pouze ve 2 případech. V obou případech se jednalo o závažný NÚ, který vedl k hospitalizaci, nebo k jejímu prodloužení. První případ byl muž v roce 2004, jako NÚ byla nahlášena rabdomyolýza, myalgie a poškození renálních funkcí. Druhý případ byl z roku 2006, jednalo se o ženu, a jako NÚ byla hlášena hepatopatie.

EZETIMIB

Ezetimib byl podezřelým LČ v 19 případech, které dohromady obsahovaly 39 NÚ. Nejčastěji se NÚ při jeho použití týkaly poruch svalů a kostí (8 NÚ, z toho 2x myalgie a 2x rabdomyolýza). Dalších 6 NÚ spadalo do GIT obtíží a 5 NÚ do celkových poruch (3x únava, 2x edém). Shodně po 2 případech se u pacientů vyskytla cholestáza, bolest hlavy, vyrážka a abnormální jaterní testy.

PCSK9 INHIBITORY

LP s obsahem evolokumabu byl uveden ve dvou hlášeních, v obou případech byl jediným podezřelým LČ. Obě hlášení pochází z roku 2016. První pacient byl muž senior (76 let), silný kuřák. Byly nahlášeny 2 NÚ, a to plicní maligní nádorové onemocnění a mozkové metastázy. Lékař podávající hlášení označil NÚ jako závažné s trvalými následky (NÚ neustoupily), a dále označil výskyt „ostatních závažných následků NÚ“. Druhé hlášení podal také lékař. Pacientem byl dospělý muž, u kterého se rozvinula nasofaryngitida. NÚ byl označen jako závažný, a navíc byl uveden výskyt „ostatních závažných následků NÚ“. Výsledkem NÚ bylo jeho vymizení.

V roce 2017 bylo podáno hlášení obsahující 4 podezřelé LP, jedním z nich byl LP s obsahem bococizumabu. U pacienta se rozvinuly 2 NÚ, a to hypotenze a oběhový kolaps. Jednalo se o závažné NÚ, které byly důvodem k hospitalizaci, nebo hospitalizaci prodloužily, ale nakonec vymizely. Hlášení podal lékař.

KOLESTYRAMIN

Kolestyramin byl součástí jednoho hlášení v roce 2017. Spolu s ním pacientka užívala dalších 6 LP obsahujících hypolipidemika. Konkrétně se jednalo o 1 LP obsahující simvastatin, 1 LP obsahující kombinaci simvastatin + ezetimib, 3 různé LP obsahující atorvastatin, 1 LP obsahující ezetimib. Všech 7 LP bylo považováno za suspektní. Hlášení podala samotná pacientka, lékařem ovšem potvrzeno nebylo. Jako NÚ nahlásila záškuby, alergii na zlato a vyrážku. NÚ nebyly označeny jako závažné.

KYSELINA NIKOTINOVÁ

Kyselina nikotinová se v hlášení objevila celkem 7x. Dvakrát v roce 2010 a pětkrát v roce 2011. V 6 případech byla kyselina nikotinová podána v kombinovaném LP s laropiprantem (selektivní antagonist PGD2 receptorů), který měl potlačit zarudnutí. Dohromady bylo nahlášeno 26 NÚ, z toho 14 se týkalo poruch kůže a podkoží, konkrétně nejčastěji erytém (6/14), pruritus (4/14) a pálení (2/14). Dále se vyskytly například závratě, synkopa, hypotenze, pocit horka a nevolnost.

KOMBINOVANÝ LP simvastatin/ezetimib

Tento kombinovaný LP se vyskytl v 6 hlášeních. Jedno z nich bylo již zmíněno výše u kolestyraminu (vyrážka, alergie na zlato, křeče). V ostatních 5 případech byl tento kombinovaný LP jediným suspektním LČ. Uvedené NÚ byly 2x myalgie, dále průjem, edém a tachyarytmie.

5.3 DISKUZE

Hypolipidemika jsou často používanými LČ, a to především kvůli jejich použití v primární i sekundární prevenci KV onemocnění. Pacientům přináší několik benefitů, včetně snížení rizika úmrtí z KV příčin. Jejich užívání ovšem není bez rizik, a proto je potřeba sledovat podezření na NÚ spojené s jejich použitím. NÚ se často projevují během prvních 3–4 měsíců užívání LČ, pacienti ovšem hypolipidemika obvykle užívají dlouhodobě, nebo dokonce doživotně, a tak je potřeba rizika terapie pravidelně přehodnocovat, především pokud pacient užívá více LČ současně.

Tato práce je první podobnou analýzou databáze SÚKL týkající se hypolipidemik. Ve světě již několik obdobných analýz proběhlo. Nejčastěji se sice analýzy zaměřovaly na konkrétní skupinu NÚ, nalezeny byly ovšem i studie, které zkoumaly obecně všechny NÚ se zaměřením na ty nejčastější. Jednalo se například o studii z Koreje [53], která se ovšem zaměřila pouze na statiny, anebo o studii z Austrálie [54], která se zaměřila jen na ezetimib. Autoři z Koreje v národní databázi našli celkem 2161 nahlášených NÚ týkajících se statinů za pětileté období, což je přibližně 432 NÚ/rok. V naší analýze to bylo přibližně 45 NÚ/rok. Nutno podotknout, že Korejská republika má asi 5x více obyvatel než ČR. Navíc asijská populace obecně má geneticky podmíněnou odlišnou farmakokinetiku statinů, která může způsobovat častější výskyt NÚ (některá SPC již doporučují u Asiatů použít nižší počáteční dávky). [12][70][71]

Provedená rešerše nám přinesla nejen bližší informace o častých NÚ, jakými jsou například muskuloskeletální potíže, ale také nás upozornila na méně známé NÚ, jakými jsou například neuropatie a lupus-like syndrom. Ovšem srovnávání dat ze studií s našimi daty bylo obtížné. Data buďto nebyla vzájemně porovnatelná, nebo některé informace chyběly (například počty fatálních případů), nebo byl výsledek analýzy vyjádřen statisticky vypočítanou asociací, která na našich datech provedena nebyla. Do budoucna by ovšem podobná analýza (například pomocí ROR) mohla být provedena. Také bylo obtížné porovnávání studií mezi sebou, protože často používali odlišné asociace pro vyjádření výsledků analýzy. Pro porovnání statinů mezi sebou bylo použito například RR (relativní riziko), naopak pro porovnání statinů a jiných léčiv bylo nejvíce používáno ROR (reporting odds ratio). Zároveň autoři různých studií nepoužívali pro výpočet ROR vždy stejný vzorec, což mohlo způsobit, že

některé hodnoty ROR jsou výrazně vyšší než u jiných studií. Výběr použité asociace mohl být také ovlivněn typem dat, které měli autoři k dispozici a v neposlední řadě také dostupným softwarem.

Co se osob podávajících hlášení na SÚKL týče, nejčastěji byly hlásiteli lékaři, poté jiní zdravotníci, pacienti a nejméně hlásili lékárníci. Zdravotničtí pracovníci mají ze zákona povinnost hlásit podezření na výskyt závažného nebo neočekávaného NÚ, což je pravděpodobně důvodem jejich dominantního postavení mezi hlásiteli na úkor pacientů. [38] Lékaři byli odborností nejčastěji praktičtí lékaři a internisté. Praktičtí lékaři jsou často prvními zdravotníky, kteří výskyt dyslipidemií odhalí, především díky preventivním vyšetřením. Řeší léčbu dyslipidémie, a tím pádem se i více dostávají do kontaktu s pacienty, u kterých se vyskytnou NÚ spojené s touto léčbou. Dle doporučených postupů by pacientovi měli doporučit především nefarmakologickou léčbu (např. dieta, fyzická aktivita, zanechání kouření). V případě potřeby farmakoterapie jsou jako první volba doporučeny statiny, což může být i důvodem jejich vysokého zastoupení mezi nahlášenými LČ. [1] Složitější případy mohou také praktičtí lékaři odkázat do péče lékaře interního oddělení. Internisté se setkávají především s polymorbidními pacienty, což pacienti s dyslipidemií, potažmo KV onemocněním často bývají. Setkávají se také s pacienty, jejichž stav vyžaduje hospitalizaci, jejímž důvodem mohou být právě závažné NÚ způsobené LČ. Zároveň atestaci z vnitřního lékařství mají například i někteří lékaři v metabolických poradnách. Lékárníci byli mezi hlásiteli zastoupeni nejméně. Může to být způsobeno tím, že pacienti případné potíže hlásí přednostně lékařům, protože s ním v rámci kontrolních prohlídek přijdou do kontaktu dříve než s lékárníkem. Zároveň nelze vyloučit nedůslednost lékárníků, která může být způsobena jak nedostatkem času, tak nedostatečnou informovaností o tom, jaké NÚ jsou povinni hlásit, ale také nedostatkem informací o pacientovi. K získání většího množství informací o pacientovi by do budoucna mohl pomoci lékový záznam pacienta, který ovšem momentálně lékárníkům přístupný není. V současné době se ale projednává novela Zákona o léčivech, která by tento přístup lékárníkům měla umožnit. Výhodu mají v této oblasti kliničtí farmaceuti, kteří mají přístup do zdravotnické dokumentace pacienta. [45][72]

Obecně se předpokládá, že NÚ jakéhokoli typu jsou hlášeny pouze v 5 % případů jejich výskytu. Důkladnější hlášení NÚ vede k lepšímu zhodnocení bezpečnostního

profilu LČ, a proto by především zdravotničtí pracovníci měli být obeznámeni s důležitostmi spontánního hlášení. Hlásivost by mohlo podpořit lepší vzdělávání zdravotníků v dané oblasti, které ovšem na druhou stranu nevyřeší problém případného nedostatku času a informací o pacientovi. Také by mohla pomoci osvětová kampaň cílená na pacienty, kteří by pak buďto hlášení podali sami, nebo by vyhledali zdravotníka, který by NÚ nahlásil. Hlášení podaná pacienty s sebou ovšem nesou i určitá úskalí. Může se jednat například o špatný popis NÚ, mylné vyhodnocení jeho závažnosti nebo opomenutí konkomitantní terapie. V neposlední řadě by pro zvýšení hlásivosti mohlo pomoci i důslednější upozorňování na rizika terapie při dispenzaci LČ. [45][72]

Případy, kdy se vyskytl závažný NÚ tvořily více než tři čtvrtiny všech hlášení. Z toho 3 případy skončily úmrtím pacienta. U 2 fatálních případů nelze prokázat kauzalitu mezi úmrtím a použitím LP, jelikož buď chybí potřebná data, anebo se pacient úmyslně předávkoval několika LP. Zároveň se nám nepovedlo porovnat počet úmrtí s články z rešerše. Fatální případy buďto vůbec zmíněné nebyly, anebo bylo uvedeno, že jsou započteny mezi závažné NÚ, konkrétní číslo ovšem dostupné nebylo. Mezi závažné NÚ patří také kongenitální malformace plodu. Hypolipidemika, kromě kolestyraminu, nejsou během těhotenství všeobecně doporučována, resp. jsou kontraindikována, částečně i proto, že cholesterol je důležitou součástí při tvorbě buněčných membrán. [12] V našem souboru dat žádné hlášení neobsahovalo závažnou kongenitální malformaci plodu. Naopak v jednom hlášení bylo u přípravku Lescol XL (fluvastatin) uvedeno, že byl během těhotenství užíván a novorozenec se narodil normální. Kongenitální malformace také nezmiňoval žádný z nalezených článků. Buďto mohly být malformace opět zahrnuty v rámci pojmu závažné NÚ nebo autoři žádné malformace nenalezli, anebo nebyly tyto NÚ předmětem jejich studie. V hlášeních, které neobsahovaly závažný NÚ byly hlášeny NÚ jako například myalgie, artralgie, otok končetin, kožní reakce, nevolnost, anebo dyspepsie. Jedná se o NÚ, které v daném případě hlásitel považoval za nezávažné, ovšem v jiných hlášeních byly stejné NÚ označeny jako závažné. Hodnocení závažnosti NÚ je tak ovlivněno nejen pohledem hlásitele, ale také individualitou pacientů, u kterých se daný NÚ může projevit s odlišnou intenzitou.

Co se neočekávaných NÚ týče, často se mezi nimi vyskytovaly kardiovaskulární NÚ. Vzhledem k tomu, že hypolipidemika jsou používána v KV prevenci, je těžké

posoudit, jestli měl nahlášený NÚ spojitost s užívaným LČ, nebo byl jen projevem daného onemocnění. Jednalo se například o výskyt vaskulární stenózy nebo infarktu myokardu. Hlášení očekávaných NÚ není ze zákona povinné, mohlo se ovšem jednat o očekávaný a zároveň závažný NÚ, na který se povinnost hlášení již vztahuje. Články použité pro rešerši se očekávatelností výskytu NÚ nezabývaly, pouze autoři Petronijevic a kol. zmínili, že většina NÚ byla očekávaných. [38] [58]

Vysoké zastoupení statinů mezi podezřelými LČ může být dáno především tím, že jsou nejpoužívanějšími LČ mezi hypolipidemiky. Jsou LČ volby jak u hypercholesterolemie, tak i hypertriglyceridémie a jsou nedílnou součástí primární i sekundární prevence KV onemocnění, což je důvodem jejich dominantního postavení mezi hypolipidemiky. Pro porovnání, spotřeba statinů v roce 2012 byla přes 300 mil. DDD (přes 6 mil. balení), u fibrátů pouze něco přes 50 mil. DDD (necelých 660 tisíc balení). [6]

Některá LČ nebyla na českém trhu používána po celé analyzované období. Je tedy možné, že pokud by všechna LČ byla používána po celé období, tak by výrazné procentuální zastoupení statinů jakožto podezřelých LČ mohlo být o něco nižší, než jaké bylo touto analýzou zjištěno. Hlášení týkající se kyseliny nikotinové byla pouze z let 2010 a 2011. Později se již neobjevila, a to pravděpodobně proto, že již v ČR LP s obsahem kyseliny nikotinové nejsou registrované. Naopak hlášení týkající se inhibitorů PCSK9 se poprvé objevila až v roce 2016 (registrovány byly v roce 2015).

V literatuře i v našem souboru dat byly muskuloskeletální NÚ nejčastější skupinou NÚ. Na prvních příčkách, avšak v různém pořadí, se ve většině případů vyskytovala myalgie, svalová slabost a rbdomyolýza. Jeden článek zmiňoval na druhém místě NÚ týkající se kloubů a šlach [60], které se ovšem v našem případě řadily až na páté místo muskuloskeletálních NÚ. Shodně s literaturou nám také vyšla nejčastěji podezřelá LČ, a to atorvastatin, simvastatin a rosuvastatin.

Naopak odlišné výsledky oproti nalezené literatuře byly nalezeny v oblasti hepatotoxických reakcí, které tvořily 3 % NÚ způsobených hypolipidemiky. Tato hodnota se výrazně liší od hodnot uvedených v literatuře, které udávaly zastoupení 13-57 %. Shodně s literaturou ovšem byly nejčastěji podezřelými LČ vzhledem k tomuto NÚ atorvastatin a simvastatin. [53][55][56]

V literatuře zmiňovaná spojitost mezi statiny a lupus-like syndromem, nebo polymyalgií rheumatikou se v našem souboru dat neprojevila. Ovšem v SPC některých hypolipidemických LP byly „reakce podobné lupusu“ uvedeny mezi NÚ (např.: SPC Lescol XL). [73]

Jeden z nalezených článků také naznačoval možnost antihypertenzivního účinku při používání některých statinů, konkrétně atorvastatinu a simvastatinu. [8] Námi získaná data tuto teorii nepodpořila. Hypotenze se ve spojení se statinem vyskytla pouze jednou při použití atorvastatinu, na druhou stranu u stejné LL byly hlášeny 2 případy hypertenze. Obecně je velmi těžké relevantně posoudit jakékoli NÚ týkající se srdečních a cévních poruch u pacientů užívající hypolipidemika. Jak již bylo několikrát zmíněno, hypolipidemika se používají v prevenci KV onemocnění, užívají je tedy pacienti, kteří mají predispozice ke KV onemocněním, anebo již nějakým KV onemocněním trpí. Těžko lze tedy s jistotou určit kauzalitu mezi NÚ a užitým LČ.

Překvapivé bylo zvýšení TG u pacienta užívajícího ezetimib, který by naopak měl hladinu TG mírně snižovat. Pacient sice užíval dohromady 13 LP, jako suspektní byl ovšem označen pouze ten s obsahem ezetimibu. Po prostudování SPC všech 13 LP bylo zjištěno, že zvýšení hladiny TG je jako očekávaný NÚ uvedeno u přípravku Lanzul (lansoprazol) a Xados (bilastin), které ovšem, jak už bylo řečeno, v námi obdržených datech jako suspektní označeny nebyly.

Podle databáze UpToDate nebyla spojitost mezi užíváním statinů a zvýšeným rizikem sebevražd, deprese, kognitivního deficitu ani neuropatie zatím jasně prokázána, všeobecně se ovšem předpokládá, že se tyto NÚ vyskytují spíše při použití lipofilnějších statinů (simvastatin, atorvastatin, fluvastatin). [10] V našem případě měl jasné dominantní postavení atorvastatin. Obecně byly v oblasti poruch nervového systému a psychiatrických poruch zaznamenány podobné NÚ jako v dostupné literatuře. Všechny výše zmíněné NÚ, kromě zvýšeného rizika sebevražd, je také možné najít v několika SPC hypolipidemických LP.

Na první pohled zajímavý je také výskyt ušních NÚ při použití atorvastatinu. Tyto NÚ zahrnovaly zvuky v uchu, tlak v uchu a jednostrannou hluchotu. Ve všech 3 případech byl atorvastatin jediným podezřelým LČ. Po přečtení SPC daných LP bylo zjištěno, že tinitus a ztráta sluchu patří mezi očekávané NÚ atorvastatinu. Tyto

poruchy by mohly mít pravděpodobně stejný podklad jako poruchy týkající se nervové soustavy.

Pro srovnání uvádí tabulka č. 11 nejčastější skupiny NÚ statinů obsažené v databázi SÚKL a databázi EV. Shodně byly nejčastější vždy muskuloskeletální NÚ. V databázi SÚKL byly dále časté GIT NÚ, naopak v databázi EV to byl celkové poruchy. V databázi EV však nebylo možné přesně zvolit námi zkoumané období, navíc EV obsahuje hlášení i od držitelů rozhodnutí o registraci, takže by získané výsledky byly pravděpodobně vyšší než počet námi analyzovaných hlášení od SÚKL.

Tabulka 11: Porovnání nejčastějších skupin nežádoucích účinků

Statin	Nejčastější skupiny nežádoucích účinků	
	SÚKL (6/2004–10/2017)	EV (do 8/2019)
Atorvastatin	Muskuloskeletální Celkové poruchy Kůže a podkoží	Muskuloskeletální Metabolické Celkové poruchy
Simvastatin	Muskuloskeletální GIT Ledviny a močové cesty	Muskuloskeletální Celkové poruchy Nervové
Rosuvastatin	Muskuloskeletální GIT Ledviny a močové cesty	Muskuloskeletální Celkové poruchy Nervové
Fluvastatin	Muskuloskeletální GIT Vyšetření	Muskuloskeletální Hepatické Celkové poruchy

Pozn.: EV – EudraVigilance, GIT – gastrointestinální trakt, SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

Analýza hlášení z databáze SÚKL měla několik limitů. Například neobsahovala charakteristiky pacientů kromě pohlaví a věku, ani zde však nebyly informace kompletní. Průměrný věk pacientů v hlášení byl 64 let, a zároveň se nejvíce hlášení týkalo věkové skupiny seniorů (37 %), což odpovídá tomu, že zvýšené hladiny krevních lipidů a aterosklerotická onemocnění se objevují častěji ve vyšším věku. U 130 hlášení ovšem konkrétní věk uveden nebyl, stejně tak věková skupina pacienta nebyla ve 31 % případů uvedena, a tak je možné, že reálný průměrný věk pacientů a zařazení do věkových skupin může být odlišné.

Co se výsledku NÚ týče, u 31 % případů nebyl výsledek NÚ uveden, je tedy možné, že jejich reálný poměr je odlišný, avšak stále budou v nadpoloviční většině NÚ, u kterých reakce vymizela. Opomenutí tohoto údaje může být způsobeno například tím, že si hlásitel nebyl jistý, kam výsledek NÚ zařadit nebo nepovažoval tuto informaci za důležitou.

Limitací databáze byla také duplicitní hlášení, která vznikala například pokud stejné hlášení podalo více lidí, nebo pokud docházelo k aktualizaci výsledku NÚ. V případě že by duplicitní hlášení nebyla sjednocena, došlo by k umělému navýšení počtu NÚ. Zároveň toto sjednocení ale způsobilo, že některé výsledky analýzy přesahují 100 % (například počet hlásitelů).

6. ZÁVĚR

Analýza spontánních hlášení podezření na NÚ hypolipidemik nám poskytla především informace o nejčastěji se vyskytujících NÚ, o jejich závažnosti a očekávatelnosti. Dle očekávání byly nejčastější muskuloskeletální NÚ. Zároveň je pozitivní, že přestože většina NÚ byla závažných a současně necelá pětina NÚ byla neočekávaných, tak více jak polovina NÚ vymizela bez následků, nebo v době podání hlášení NÚ ustupoval.

Jednalo se o první podobnou analýzu hypolipidemik za použití dat z databáze SÚKL. Pro budoucí analýzy tohoto typu by bylo vhodné, aby se všeobecná hlásivost NÚ zvýšila, a aby informace obsažené v hlášení byly více kompletní. Podporovat by se mělo nejen podávání hlášení zdravotnickými pracovníky, ale také samotnými pacienty.

Do budoucna mohou být výsledky této práce doplněny o údaje o spotřebách hypolipidemik. Dále by mohla být provedena analýza kvantifikující sílu asociací mezi daným NÚ a použitým LČ, která by nám poskytla informace o tom, které asociace jsou statisticky signifikantní.

7. SEZNAM GRAFŮ

Graf 1: Počet hlášení nežádoucích účinků hypolipidemik v jednotlivých letech	46
Graf 2: Věkové skupiny pacientů v hlášení nežádoucích účinků hypolipidemik....	46
Graf 3: Odbornost hlásícího lékaře.....	47
Graf 4: Hypolipidemika v hlášení.....	48
Graf 5: Počet jednotlivých statinů v hlášeních	48
Graf 6: Následky nežádoucích účinků hlášených hypolipidemik.....	49
Graf 7: Výsledek nežádoucích účinků hypolipidemik uvedených v hlášení.....	50
Graf 8: Počet neočekávaných nežádoucích účinků jednotlivých léčivých látek	50
Graf 9: Hlášená postižení nervového systému.....	54

8. SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Terapeutické ekvivalenty statinů	12
Obrázek 2: Tabulka SCORE (upravena pro českou populaci)	20

9. SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Doporučené hodnoty krevních lipidů dle rizikovosti pacienta.....	19
Tabulka 2: Klasifikace kardiovaskulární rizika	21
Tabulka 3: Strategie terapie v závislosti na KV riziku a hladině LDL-C v krvi	23
Tabulka 4: Typy nežádoucích účinků.....	25
Tabulka 5: Klasifikace nežádoucích účinků podle četnosti.....	26
Tabulka 6: Charakteristiky zařazených publikací.....	34
Tabulka 7: Přehled psychiatrických nežádoucích účinků při užívání hypolipidemik	39
Tabulka 8: Neočekávané nežádoucí účinky, které se vyskytly více než jednou u dané léčivé látky	51
Tabulka 9: Nežádoucí účinky jednotlivých skupin hypolipidemik	52
Tabulka 10: Nejčastější nežádoucí účinky jednotlivých statinů.....	57
Tabulka 11: Porovnání nejčastějších skupin nežádoucích účinků.....	65

10. ZKRATKY

ADR – adverse drug reaction

ADRAC – Adverse Drug Reactions Advisory Committee

AE – adverse effect

AST – aspartátaminotransferáza

ALT – alanin aminotransferáza

apoB – apolipoprotein B

ATC – anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv

AUS – australská národní databáze

CAN – kanadská národní databáze

CARM – the New Zeland Centre for Adverse Reactions Monitoring

CDNÚ – Centrální databáze nežádoucích účinků

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use

CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc

CK – kreatin kináza

CMDh – Coordination Group of Mutual Recognition and Decentralised Procedures-
humans

CRP – C-reaktivní protein

ČR – Česká republika

DDD – definovaná denní dávka

DILI – drug induced liver injury

DM – diabetes mellitus

ED – erektilní dysfunkce

EMA – Evropská léková agentura

EU – Evropská unie

EV – EudraVigilance

FAERS – the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System

FDA – Food and Drug Administration

GIF – the Italian Interregional Group of Pharmacovigilance

GIT – gastrointestinální trakt

GVP – Good pharmacovigilance practices

HDL – high density lipoproteins

HDL-C – high density lipoproteins-cholesterol

HMG-CoA – hydroxymethylglutaryl-koenzym A

IA – class of recommendation I, level of evidence A

ICHs – ischemická choroba srdeční

IIaB – class of recommendation IIa, level of evidence B

IIbB – class of recommendation IIb, level of evidence B

IIbC – class of recommendation IIb, level of evidence C

KAERS – korejská národní databáze

KV – kardiovaskulární

LČ – léčivo

LDL – low density lipoproteins

LDL-C – low density lipoproteins-cholesterol

LL – léčivá látka

LP – léčivý přípravek

LPL – lipoproteinová lipáza

MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities

MeSH – Medical Subject Headings

NAD⁺ – nikotinamidadeninindinukleotid

NADH – nikotinamidadeninindinukleotid hydrát

NPC – the Netherlands Pharmacovigilance Centre

NPD – national pharmacovigilance database

NSAID – nesteroidní antiflogistika

NÚ – nežádoucí účinek

PCSK9 – proprotein convertase subtilisin kexin type 9

PGD₂ – prostaglandin D₂

PIL – příbalová informace

PMR – polymyalgia rheumatica

PPAR – peroxisome proliferator-activated receptor

PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PRR – proportional reporting rate

PSČ – poštovní směrovací číslo

ROR – reporting odds ratio

RR – relativní riziko

SADRAC – the Swedish Adverse Drug Reaction Advisory Committee

SPC – souhrn údajů o přípravku

SPD – the Serbian Pharmacovigilance Database

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

TG – triacylglyceroly

TGA – the Therapeutic Goods Administration

TK – tlak krve

TSH – tyreotropin

ULN – upper limit of normal

UMC – Uppsala Monitoring Centre

VB – VigiBase

VLDL – very low density lipoproteins

VMK – vyšší mastné kyseliny

WHO – Světová zdravotnická organizace

ŽS – životní styl

11. LITERATURA

1. Češka, R.; Herber, O.; Vrablík, M.; Brát, J. *Dyslipidémie: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře Novelizace 2017*; Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP: Praha, 2017; ISBN 978-80-86998-89-3.
2. Pignone, M. Management of elevated low density lipoprotein cholesterol in primary prevention of cardiovascular disease, UpToDate, 2019. Available online: <https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/management-of-elevated-low-density-lipoprotein-cholesterol-ldl-c-in-primary-prevention-of-cardiovascular-disease> (accessed on Mar 26, 2019).
3. Co je farmakovigilance, Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2010. Available online: <http://www.sukl.cz/leciva/co-je-farmakovigilance> (accessed on Dec 26, 2018).
4. Pharmacovigilance: Overview, European Medicines Agency, 2019. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview> (accessed on Mar 26, 2019).
5. Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku, Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2010. Available online: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> (accessed on Dec 26, 2018).
6. Hodnocení vývoje distribuce vybrané skupiny léčivých přípravků, Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2013. Available online: <http://www.sukl.cz/lecive-pripravky-pro-lecbu-poruch-tukoveho-metabolismu> (accessed on Jul 5, 2019).
7. de Jong, H.J.I.; Cohen Tervaert, J.W.; Saldi, S.R.F.; Vandebriel, R.J.; Souverein, P.C.; Meyboom, R.H.B.; van Loveren, H.; Klungel, O.H. Association Between Statin Use and Lupus-Like Syndrome Using Spontaneous Reports. *Semin. Arthritis Rheum.* **2011**, *41*, 373–381.
8. You, T.; Liu, X. guang; Hou, X. dong; Wang, X. kuan; Xie, H. hui; Ding, F.; Yi, K.; Zhang, P.; Xie, X. dong Effect of statins on blood pressure: Analysis on adverse events released by FDA. *Clin. Exp. Hypertens.* **2017**, *39*, 325–329.
9. Vlček, J.; Fialová, D. *Klinická farmacie I.*; Grada: Praha, 2010.
10. Statins: Action, side effects and administration, UpToDate, 2019. Available

- online: <https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/statins-actions-side-effects-and-administration> (accessed on Mar 26, 2019).
11. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2019. Available online: <http://www.sukl.cz/> (accessed on Apr 25, 2019).
 12. Catapano, A.L.; Graham, I.; De Backer, G.; Wiklund, O. 2016 ESC / EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur. Heart J.* **2016**, *37*, 2999–3058.
 13. SPC Sortis, revize textu 1/2019. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2019. Available online: <http://www.sukl.cz/> (accessed on Feb 11, 2019).
 14. Yuet, W.C.; Khine, H.; Ahmad, Z. Statin-associated adverse events. *Clin. Med. Insights Ther.* **2015**, *7*, 17–24.
 15. Rosenson, R. S.; Baker, S.K. Statin muscle-related adverse events. UpToDate, 2019. Available online: <https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/statin-muscle-related-adverse-events> (accessed on Mar 26, 2019).
 16. Rosuvastatin: Drug information. UpToDate, 2019. Available online: <https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/rosuvastatin-drug-information> (accessed on Jul 4, 2019).
 17. Fenofibrate: Drug information. UpToDate, 2018. Available online: <https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/fenofibrate-drug-information> (accessed on Dec 26, 2018).
 18. Rang, H.P.; Dale, M.M. *Rang and Dale's pharmacology*; Elsevier: Edinburgh, 2012; ISBN 978-0-7020-3471-8.
 19. SPC Lipanor, revize textu 7/2013. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2019. Available online: <http://www.sukl.cz/> (accessed on Feb 11, 2019).
 20. SPC Fenofix, revize textu 1/2017. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2019. Available online: <http://www.sukl.cz/> (accessed on Feb 11, 2019).
 21. Ezetimibe: Drug information. UpToDate, 2018. Available online: <https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/ezetimibe-drug-information> (accessed

- on Dec 26, 2018).
22. SPC Ezetrol, revize textu 2/2018. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2019. Available online: <http://www.sukl.cz/> (accessed on Feb 11, 2019).
 23. Cholestyramin resin: Drug information. UpToDate, 2018. Available online: <https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/cholestyramine-resin-drug-information> (accessed on Dec 26, 2018).
 24. Cholestyramin. IBM Micromedex, 2018. Available online: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#> (accessed on Dec 26, 2018).
 25. SPC Vasosan P, revize textu 2/2015. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2019. Available online: <http://www.sukl.cz/> (accessed on Feb 11, 2019).
 26. Vitamin B3 (niacin): Drug information. UpToDate, 2018. Available online: <https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/vitamin-b3-niacin-drug-information> (accessed on Dec 26, 2018).
 27. EU Register on nutrition and health claims. European Commission, 2016. Available online: http://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=search (accessed on Apr 25, 2019).
 28. Niacin. IBM Micromedex, 2019. Available online: https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/CS/6EEF29/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/4207C5/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=niacin&UserSearchTerm=niacin&SearchFilter=filterNone&navitem=searchGlobal# (accessed on Apr 25, 2019).
 29. Kastelein, J.J.P.; Stroes, E.S.G.; Stiekema, L.C.A.; Rosenson, R.S. PCSK9 inhibitors: Pharmacology, adverse effects and use. UpToDate, 2018. Available online: <https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/pcsk9-inhibitors->

- pharmacology-adverse-effects-and-use (accessed on Dec 26, 2018).
30. Evolocumab. IBM Micromedex, 2019. Available online: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=headerLogout#> (accessed on Apr 25, 2019).
 31. SPC Praluent. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2019. Available online: <http://www.sukl.cz/> (accessed on Mar 23, 2019).
 32. SPC Repatha. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2019. Available online: <http://www.sukl.cz/> (accessed on Mar 23, 2019).
 33. Češka, R.; Herber, O.; Skoupá, J.; Štulc, T.; Býma, S.; Karen, I.; Seifert, B. *Dyslipidémie: Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře*; Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP: Praha, 2004; ISBN 80-903573-4-2.
 34. Býma, S.; Hradec, J. *Prevence kardiovaskulárních onemocnění: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře*; Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP: Praha, 2018; ISBN 978-80-86998-95-4.
 35. Rosenson, R.S.; Hayward, R.A.; Lopez-Sendon, J. Management of low density lipoprotein cholesterol in secondary prevention of cardiovascular disease. UpToDate, 2019. Available online: <https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/management-of-low-density-lipoprotein-cholesterol-ldl-c-in-the-secondary-prevention-of-cardiovascular-disease> (accessed on Mar 26, 2019).
 36. Odhad kardiovaskulárního rizika metodou SCORE, Státní zdravotní ústav, 2009. Available online: <http://www.szu.cz/tema/prevence/score> (accessed on Apr 23, 2019).
 37. Ládová, K.; Matoulková, P. Farmaceutická péče v kardiovaskulární prevenci. *Prakt. lékařství* **2014**, *10*, 180–184.
 38. Zákon č.378/2007 Sb., Zákony pro lidi, 2018. Available online: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378> (accessed on Dec 26, 2018).
 39. Edwards, I.R.; Aronson, J.K. Adverse drug reactions: definition, diagnosis, and

- management. *Lancet* **2000**, 356, 1255–1259.
40. Co jsou nežádoucí účinky léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2010. Available online: <http://www.sukl.cz/> (accessed on Feb 26, 2018).
 41. Koblihová, H.; Vytřísalová, M.; Vlček, J. Role farmakoepidemiologie ve výzkumu léčiv. Summer Course Pharmacoepidemiology and Drug Safety. *Remedia* **2006**, 16, 450–452.
 42. Good pharmacovigilance practices. European Medicines Agency, 2019. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices> (accessed on Feb 26, 2019).
 43. Uppsala Monitoring Centre, 2019. Available online: <http://www.who-umc.org/> (accessed on Jan 30, 2019).
 44. European Medicines Agency, 2019. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en> (accessed on Jan 30, 2019).
 45. Steurbaut, S.; Hanssens, Y. Pharmacovigilance : empowering healthcare professionals and patients. *Int. J. Clin. Pharm.* **2014**, 36, 859–862.
 46. Kopecká, J.; Jirsová, E. Farmakovigilanční signály. Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2014. Available online: <http://www.sukl.cz/> (accessed on Apr 1, 2019).
 47. Zýková, O. Farmakovigilanční signály. Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2012. Available online: <http://www.sukl.cz/> (accessed on Apr 1, 2019).
 48. Medical Dictionary for Regulatory Activities, 2019. Available online: <https://www.meddra.org/> (accessed on Mar 26, 2019).
 49. Nežádoucí účinky léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2010. Available online: <http://www.sukl.cz/nezadouci-ucinky-leciv-1> (accessed on Dec 26, 2018).
 50. Background. EudraVigilance, 2018. Available online: <http://www.adrreports.eu/> (accessed on Dec 26, 2018).
 51. How to report a side effect. EudraVigilance, 2018. Available online: http://www.adrreports.eu/en/report_side_effect.html (accessed on Dec 26, 2018).
 52. Pharmacovigilance. World Health Organization, 2019. Available online:

https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/ (accessed on Mar 26,2019).

53. Kim, H.; Kim, N.; Lee, D.H.; Kim, H.S. Analysis of National Pharmacovigilance Data Associated with Statin Use in Korea. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2017**, *121*, 409–413.
54. Hollingworth, S.A.; Ostino, R.; David, M.C.; Martin, J.H.; Tett, S.E. Ezetimibe: Use, costs, and adverse events in Australia. *Cardiovasc. Ther.* **2017**, *35*, 40–46.
55. Björnsson, E.; Jacobsen, E.I.; Kalaitzakis, E. Hepatotoxicity associated with statins: Reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J. Hepatol.* **2012**, *56*, 374–380.
56. Conforti, A.; Magro, L.; Moretti, U.; Scotto, S.; Motola, D.; Salvo, F.; Ros, B.; Leone, R. Fluvastatin and hepatic reactions: A signal from spontaneous reporting in Italy. *Drug Saf.* **2006**, *29*, 1163–1172.
57. Kwon, H.; Lee, S.H.; Kim, S.E.; Lee, J.H.; Jee, Y.K.; Kang, H.R.; Park, B.J.; Park, J.W.; Hong, C.S. Spontaneously reported hepatic adverse drug events in Korea: Multicenter study. *J. Korean Med. Sci.* **2012**, *27*, 268–273.
58. Petronijevic, M.; Ilic, K.; Suzuki, A. Drug induced hepatotoxicity: data from the Serbian pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2011**, *20*, 416–423.
59. Ekhardt, C.; de Jong, L.; Gross-Martirosyan, L.; van Hunsel, F. Muscle rupture associated with statin use. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2016**, *82*, 473–477.
60. Hoffman, K.B.; Kraus, C.; Dimbil, M.; Golomb, B.A. A survey of the FDA's AERS database regarding muscle and tendon adverse events linked to the statin drug class. *PLoS One.* **2012**; *7*(8):e42866.
61. Marie, I.; Delafenêtre, H.; Massy, N.; Thuillez, C.; Noblet, C. Tendinous disorders attributed to statins: A study on ninety-six spontaneous reports in the period 1990-2005 and review of the literature. *Arthritis Care Res.* **2008**, *59*, 367–372.
62. Tatley, M.; Savage, R. Psychiatric Adverse Reactions with Statins, Fibrates and Ezetimibe. *Drug Saf.* **2007**, *30*, 195–201.

63. Moulis, G.; Béné, J.; Sommet, A.; Sailler, L.; Lapeyre-Mestre, M.; Montastruc, J.-L. Statin-induced lupus: a case/non-case study in a nationwide pharmacovigilance database. *Lupus* **2012**, *21*, 885–889.
64. de Jong, H.J.I.; Saldi, S.R.F.; Klungel, O.H.; Vandebriel, R.J.; Souverein, P.C.; Meyboom, R.H.B.; Passier, J.L.M.; van Loveren, H.; Tervaert, J.W.C. Statin-associated polymyalgia rheumatica. An analysis using WHO global individual case safety database: A case/non-case approach. *PLoS One*. **2012**; *7*(7):e41289.
65. de Langen, J.J.; van Puijenbroek, E.P. HMG-CoA-reductase inhibitors and neuropathy: Reports to the Netherlands Pharmacovigilance Centre. *Neth. J. Med.* **2006**, *64*, 334–338.
66. Do, C.; Huyghe, E.; Lapeyre-Mestre, M.; Montastruc, J.L.; Bagheri, H. Statins and erectile dysfunction: Results of a casenon-case study using the French pharmacovigilance system database. *Drug Saf.* **2009**, *32*, 591–597.
67. Roberto, G.; Biagi, C.; Montanaro, N.; Koci, A.; Moretti, U.; Motola, D. Statin-associated gynecomastia: Evidence coming from the Italian spontaneous ADR reporting database and literature. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2012**, *68*, 1007–1011.
68. Carnovale, C.; Pellegrino, P.; Perrone, V.; Gentili, M.; Brusadelli, T.; Antoniazzi, S.; Speziali, A.; Borsadoli, C.; Pozzi, M.; Clementi, E.; et al. Establishing the correlation between statins and cough: case series report and analysis of adverse drug reactions in the international databases. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2014**, *70*, 1529–1531.
69. Mizranita, V.; Pratisto, E.H. Statin-associated ocular disorders: the FDA and ADRAC data. *Int. J. Clin. Pharm.* **2015**, *37*, 844–850.
70. Jižní Korea. Wikipedie, 2019. Available online: https://cs.wikipedia.org/wiki/Jižní_Korea (accessed on Aug 20, 2019).
71. SPC Crestor, revize textu 4/2019. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2019. Available online: www.sukl.cz (accessed on Aug 5, 2019).
72. Ministerstvo zdravotnictví České republiky, 2019. Available online: <http://www.mzcr.cz/> (accessed on Sep 3, 2019).
73. SPC Lescol XL, revize textu 12/2018. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu

léčiv, 2019. Available online: www.sukl.cz (accessed on Aug 2, 2019).