

Szymon Dągowski, Beata Naumnik

I Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku



Interakcje lekowe — tikagrelor z rozuwastatyną przyczyną masywnej rhabdomyolizy

Drug interactions — massive rhabdomyolysis caused by the combination of ticagrelor and rosuvastatin

ABSTRACT

In the modern world, widespread availability of drugs and dietary supplements is the main reason for dangerous interactions. This article presents a case report of acute kidney injury in the course of rhabdomyolysis. It is the effect of interaction between ticagrelor and rosuvastatin. It presents drug's

pharmacokinetics in the liver and metabolic processes at the cytochrome P-450 level. It shows the variety of complex relations between different drug's metabolism. It also advice how to minimize this risk of interactions.

Forum Nefrol 2020, vol 13, no 4, 207–213

Key words: rhabdomyolysis, acute kidney injury, rosuvastatin, ticagrelor

WSTĘP

W świecie, w którym dostępność do leków oraz suplementów diety stała się tak łatwa, lekarze coraz częściej spotykają się z szeregiem interakcji oraz działań niepożądanych. Część z nich jest dobrze znana i przewidywalna. Niestety bywają też takie, które przynajmniej w teorii nie powinny się zdarzyć.

INTERAKCJE

Obecnie, w 2020 roku, konieczność stosowania podwójnej terapii przeciwplatek, czyli połączenia kwasu acetylosalicylowego i jednego z inhibitorów receptora purynergicznego P2Y12, po przeszklonych interwencjach wieńcowych stała się niepodważalnym dogmatem. Pierwsze randomizowane badanie potwierdziło jej skuteczność już prawie 25 lat temu [1]. Kolejne lata przynosiły dowody na jeszcze większą efektywność nowszych generacji leków

przeciwplatek. Tak właśnie klopidoogrel, wieloletni Święty Graal kardiologii, został zdezonizowany przez tikagrelor [2]. Wraz z pojawieniem się tych informacji aktualizowane wytyczne kardiologiczne zaczęły rekomendować, przy braku takich przeciwwskazań, jak przebyte krwawienie wewnątrzczaszkowe lub czynne krwawienie, włączanie tikagreloru jako leku pierwszego rzutu [3–5]. Doustne inhibitory receptora P2Y12 dla adenylo-5'-difosforanu dzielimy na pochodne tienopirydyny (klopidoogrel i prasugrel) oraz cyklopentylo trazolopyrydyny (tikagrelor) [6]. Podział ten będzie miał znaczenie przy zamianie poszczególnych leków w obrębie grupy [7], ale o tym w dalszej części tekstu.

Drugą grupą leków, która stanowi jeden z trzech filarów współczesnej kardiologii, są statyny. Ten inhibitor reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA) doczekał się pokaźnej grupy przedstawicieli. Zaczynając od mevastatyny [8], następnie lo-

Adres do korespondencji:

lek. Szymon Dągowski
I Klinika Nefrologii i Transplantologii
z Ośrodkiem Dializ
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Żurawia 14, 15–540 Białystok
e-mail: szymondragowski1985@gmail.com

wastatyny — historia jej wprowadzenia do terapii w Polsce sięga już zgoła 30 lat [9], poprzez simwastatynę, atorwastatynę, fluwastatynę, rozuwastatynę czy prawastatynę. Poszczególne substancje różnią się nie tylko siłą redukcji stężenia cholesterolu, lecz także sposobem ich metabolizmu i wydalania. Liczne randomizowane badania dostarczyły twardych dowodów na redukcję epizodów wieńcowych, udaru mózgu, zmniejszenie zgonów wieńcowych i z przyczyn tak zwanych ogólnych [10–12]. Natomiast pojęcie plejotropowego działania nigdy nie było tak powszechne w użyciu, jak przy omawianiu tej grupy leków [13].

CEL PRACY

Przesłaniem niniejszego opracowania, a jednocześnie przestrożą jest to, że mieszanie różnych leków, nawet tych uznawanych za najbezpieczniejsze w danej grupie, może mieć katastrofalne skutki.

METABOLIZM I WYDALANIE LEKÓW

Metabolizm i wydalanie są to dwie z kilku składowych budujących pojęcie farmakokinetyki leków. To, co okaże się kluczowe w opisywanym przypadku, to przejście przez wątrobę przedstawicieli wymienionych powyżej dwóch grup leków, a następnie sposób ich eliminacji z organizmu. Podstawą większości procesów związanych z metabolizmem leków i toksyn są monoooksygenazy cytochromu P 450 [14]. Występują one we wszystkich komórkach organizmu, ale znacząca ich większość mieści się w hepatocytach, stąd tak duża rola wątroby w tym procesie.

Doustne inhibitory receptora P2Y₁₂, jak wspomniano wcześniej, dzielimy na pochodne tienopirydyny (klopidogrel i prasugrel) oraz cyklopentylo trazol pirymidyn (tikagrelor). Pierwszą grupę stanowią proleki, zaś tikagrelor to substancja aktywna. Klopidogrel, zanim powstanie czynna pochodna, musi ulec dwukrotnemu przekształceniu w wątrobie, najpierw utlenieniu do 2-oksyo-klopidogrelu, a następnie hydrolizie. Etap utleniania jest regulowany przez izoenzym CYP2C19, CYP3A4 oraz CYP2B56 w mniejszym stopniu CYP1A1, CYP1A2. Silne powiązanie z pierwszym izoenzymem powoduje olbrzymią zmienność działania tego leku. Wśród pacjentów obserwuje się oporność na klopidogrel sięgającą od 5 do 44%, wynikającą z mutacji genu kodującego CYP2C19 (allel*2 oraz*3 — *poor metabolizers*) [15]. To przekłada się na zmniejszoną

aktywność enzymu, a co za tym idzie — niską konwersję do aktywnej postaci leku. Wykazano, że częstość tej mutacji w populacji kaukaskiej sięga 17%, a azjatyckiej — 30% [16]. Inaczej wygląda sytuacja w przypadku prasugrelu, którego konwersja w wątrobie jest procesem jednoetapowym. A co ważniejsze, głównym enzymem na etapie utleniania są CYP3A4 i CYP2B6, w mniejszym stopniu CYP2C9 i CYP2C19, co znacząco zmniejsza ryzyko zmienności osobniczej [17]. Nowszym lekiem wiążącym się z receptorem P2Y₁₂ w sposób bezpośredni i odwracalny, w przeciwieństwie do dwóch poprzednich, jest tikagrelor. W literaturze spotyka się dwa różne stanowiska dotyczące aktywności tej substancji. Pierwsze podaje, że jest to lek aktywny po przyjęciu doustnym i stąd wynika jego tak szybkie działanie: blokowanie płytek już po 30 minutach od zastosowania. Dopiero w dalszych procesach dezaktywacji staje się on substratem dla wątrobowego CYP3A4. Natomiast część publikacji dostarcza danych jakoby wyżej wspomniany CYP3A4 odpowiadał za powstanie aktywnego metabolitu. Patrząc po ocenach inhibicji aktywności tego leku na skutek współprzyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4, bardziej prawdziwa wydaje się być ta druga teza. Niezależnie od miejsca enzymu CYP3A4 w szlaku przemian tikagreloru nie ulega wątpliwości, że jest to inny element cytochromu P-450 aniżeli w przypadku dwóch poprzednich leków. Ma to niewątpliwie znaczenie w procesach interakcji tego leku z innymi preparatami.

Omawiając przemiany metaboliczne dwóch najpopularniejszych statyn: simwastatyny i atorwastatyny, napotykamy głównie enzym CYP3A4 [18]. W przeciwieństwie do tikagreloru, metabolizm klopidogrelu i prasugrelu daje potencjalną niezależność przy ich stosowaniu z lekami hipolipemizującymi. Na ratunek przyszła rozuwastatyna — lek nie tylko z doskonałą siłą hipolipemizującą, ale również, jak wykazano w przełomowym badaniu, zmniejszający ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych przez redukcję procesu zapalnego (za marker przyjęto hs-CRP) [19]. Najważniejsze jednak, że punkt uchwytu metabolizmu rozuwastatyny znajduje się w szlaku cytochromu P-450 głównie na poziomie enzymu CYP2C9 — poboczne znaczenie mają 2C19, 3A4 i 2D6. Tak oto nowe generacje leków z dwóch filarów kardiologii, teoretycznie bez wzajemnych interakcji, stały się podstawą zaleceń terapeutycznych. Jednak, jak to często bywa w praktyce lekarskiej, praktyka i teoria w parze nie idą.

►►Najważniejsze jednak, że punkt uchwytu metabolizmu rozuwastatyny znajduje się w szlaku cytochromu P-450 głównie na poziomie enzymu CYP2C9 — poboczne znaczenie mają 2C19, 3A4 i 2D6◀◀

OPIS PRZYPADKU

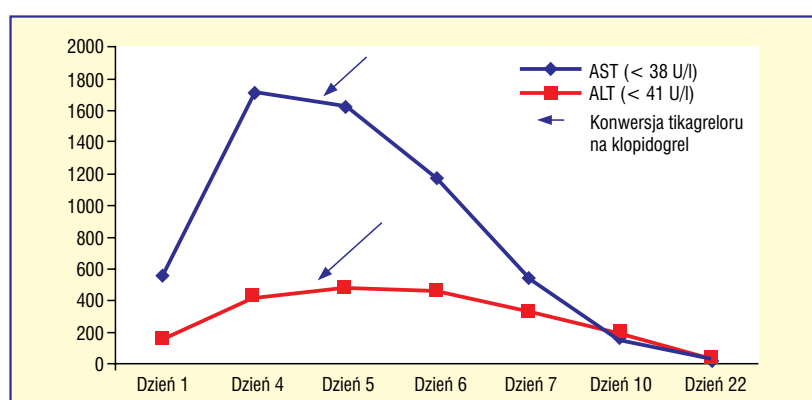
Siedemdziesięcioletni mężczyzna został przekazany do Kliniki Nefrologii ze Szpitalnego Oddziału Ratunkowego (SOR) szpitala powiatowego z powodu wysokich parametrów przemiany azotowej oraz redukcji diurezy. W wywiadzie pacjent zgłaszał chudnięcie, pogorszenie apetytu, bóle brzucha o charakterze nawracających kurczy z towarzyszącymi nudnościami i okresowymi wymiotami, bez zatrzymania gazów czy stolca. Chory zauważył także postępujące osłabienie siły mięśniowej z ich zanikiem w obrębie kończyn. Pojawiły się trudności z chodzeniem oraz szybkim wstawaniem. Co ciekawe, chory od wielu lat zajmował się amatorsko kulturystyką, stąd określał aktualny stan swoich mięśni jako fatalny. Dzień przed hospitalizacją miał wykonaną ambulatoryjnie gastroskopię z pobraniem materiału na test urazowy. Badanie zlecił lekarz rodzinny, wysuwając podejrzenie raka żołądka, stwierdzono jednak nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy oraz zapalenie przelyku w stopniu A według klasyfikacji Los Angeles. W historii choroby zwraca uwagę fakt rozpoznania przed laty zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa — co właśnie skłoniło pacjenta do amatorskiego zajęcia się kulturystyką, przebyty przed miesiącem zawał serca typu STEMI, leczony przezskórną angioplastyką (PCI, *percutaneous coronary intervention*) prawej tętnicy wieńcowej (PTW) z implantacją stentu typu DES, nadciśnienie tętnicze (AH, *arterial hypertension*) leczone — jak niżej — od incydentu sercowego, wieloletni nikotynizm. Mężczyzna od miesiąca przyjmował tikagrelor: 2 × 90 mg, kwas acetylosalicylowy: 1 × 75 mg, pantoprazol: 1 × 20 mg, bisoprolol: 1 × 2,5 mg, ramipryl: 1 × 2,5 mg, rozuwastatynę: 1 × 40 mg. W badaniu przedmiotowym stwierdzono cechy wyniszczenia, trudności z poruszaniem się, miarową czynność serca, średniogłośne tony serca bez patologicznych szmerów, osłuchowo nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy z wydłużonym wydechem, bez cech zastojów, bez obrzęków obwodowych, dyskretne cechy odwodnienia, cewnik Foley'a w pęcherzu moczowym ze śladową ilością ciemnego moczu w worku — pacjent twierdził, że do godzin porannych oddawał normalnie mocz. W badaniu per rectum żyłki odbytu ze świeżą krwią, stolec prawidłowej barwy. W wykonanej w SOR tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy mniejszej bez kontrastu stwierdzono w nerkach pojedyn-

cze złogi (do 4 mm) bez poszerzenia układu kielichowo-miedniczkowego, dwie torbiele średnicy 30 mm w nerce lewej, poza tym bez widocznych odchyłań w obrębie innych narządów. W badaniach laboratoryjnych wykazano wysokie wskaźniki stanu zapalnego, przemiany azotowej oraz wykładniki biochemiczne ciężkiej rhabdomyolizy (tab. 1). Wykluczono autoimmunologiczne tło rhabdomyolizy. W leczeniu odstawiono statynę, zastosowano intensywną płynoterapię z alkalizacją wodorowęglanem. Po sześciogodzinnej obserwacji stwierdzono anurię. Założono ostry cewnik dializacyjny do prawej żyły udowej i wykonano pierwszy zabieg hemodializy. W związku z narastającą prokalcytoniną włączono, po pobraniu posiewów krwi, antybiotykoterapię empiryczną. Zdecydowano o podaniu ceftazydymu jako szerokowachlarzowego antybiotyku niemetalizowanego w wątrobie. Mimo zaprzestania podawania rozuwastatyny i codziennej hemodializy, przy stopniowym powrocie diurezy, obserwowano dalsze narastanie wskaźników rhabdomyolizy (ryc. 1–3). W 5. dobie hospitalizacji, po zapoznaniu się z dostępną literaturą o skuteczności takiego działania, zdecydowano o konwersji tikagreloru na kłopidogrel [20, 21]. Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami [7] po 24 godzinach od ostatniej dawki tego pierwszego podano dawkę wysycającą (600 mg) kłopidogrelu, następnie kontynuowano dawkę 75 mg na dobę. Już po niespełna 48 godzinach uzyskano stopniowy spadek aktywności enzymów oraz kliniczną redukcję dolegliwości z zakresu mięśni.

W 4. dobie hospitalizacji pacjent zgłosił oddawanie w trakcie poprzedniego dnia smolistych stolców. W badaniu per rectum stwierdzono stolec prawidłowy, obecność świeżej krwi w obrębie żyłaków odbytu. W kontrolnej morfologii ujawnił się spadek stężenia hemoglobiny z 11,5 do 8,5 g/dl. Podejrzewano krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Zgodnie z zaleceniami konsultującego endoskopisty włączono dożylną terapię inhibitorem pompy protonowej, zastosowano dietę zero oraz przetoczono 3 j. KKCZ. W odroczonej gastrokopii wykonanej po 16 godzinach nie stwierdzono cech aktywnego krwawienia. Wysunięto podejrzenie przebytego krwawienia po pobraniu wycinka do testu ureazowego przeprowadzonego na podwójnej terapii przeciwplytkowej. W 11. dobie zaprzestano dializoterapii, usunięto cewnik dializacyjny, obserwowano stopniową poprawę parametrów laboratoryjnych i samopoczucia pacjen-

Tabela 1. Wyniki badań laboratoryjnych przy przyjęciu oraz w trakcie hospitalizacji

Morfologia	WBC –20,07 ($\times 10^3/\mu\text{L}$), RBC –4,1($\times 10^6/\mu\text{L}$), Hgb –11,6 (g/dL), HCT –34,3(%), MCV 83,7 (fL), PLT 388 ($\times 10^3/\mu\text{L}$) WBC –10,87 ($\times 10^3/\mu\text{L}$), RBC –2,79($\times 10^6/\mu\text{L}$), Hgb –8,0 (g/dL), HCT –23,0(%), MCV 824 (fL), PLT 206 ($\times 10^3/\mu\text{L}$) WBC –8,71 ($\times 10^3/\mu\text{L}$), RBC –3,48($\times 10^6/\mu\text{L}$), Hgb –10,2 (g/dL), HCT –29,9(%), MCV 85,7 (fL), PLT 434 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
Czas protrombinowy	13,7 s, INR 1,19
APTT	33,2 s, Ratio 1,07
Fibrynogen	857; 461 (mg/dL)
Sód	144; 139; 150; 143 (mmol/L)
Potas	4,23; 3,12; 2,63; 3,55; 4,01 (mmol/L)
Mocznik	232; 82; 79,6; 24,5 (mg/dL)
Kreatynina	9,17 (mg/dL) GFR 6,1 (ml/min); 3,24 (mg/dL) GFR 20 (ml/min); 1,46 (mg/dL) GFR 50,8 (ml/min)
Cholesterol całkowity	140 (mg/dL)
HDL-cholesterol	37 (mg/dL)
LDL-cholesterol	69 (mg/dL)
Triglicerydy	167 (mg/dL)
CRP	62; 140; 112; 54; 25 (mg/L)
Albuminy	2,27 (g/dL)
Bilirubina całkowita	0,25 (mg/dL)
Wapń	1,85(mmol/L)
Magnez	2,08; 1,12 (mg/dL)
Prokalcytonina	1,31; 5,1; 3,32; 0,41 (ng/mL)
Równowaga k-z żylna	Ph –7,2; pCO2 –34,6; pO2 –26,4; HCO3 –13,2; BE –13,4
ALT	157; 425; 480; 461; 329; 196; 31 (U/l)
AST	564; 1719; 1630; 1183; 539; 154; 18 (U/l)
Kinaza kreatynowa	42940; 72289; 1002238; 72637; 16005; 2700; 328; 165 (U/l)
LDH	1214; 2045; 3917; 1889; 953; 745; 463; 411; 387; 254 (U/l)



Rycina 1. Profil stężenia aminotransferazy alaninowej i asparaginowej we krwi pacjenta podczas hospitalizacji. ALT — aminotransferaza alaninowa; AST — aminotransferaza asparaginowa

ta. Hospitalizacja powikłana była biegunką w przebiegu infekcji *Clostridium difficile* — po włączeniu leczenia doustną wankomycyną uży-

skano ustąpienie dolegliwości. Zgodnie z zaleceniami konsultującego kardiologa utrzymano terapię klopidogrelem, kwasem acetylosalicylowym oraz dołączono ezetymib. Kontynuowano podawanie bisoprololu, lacydypiny, ramiprylu oraz preparatów potasu.

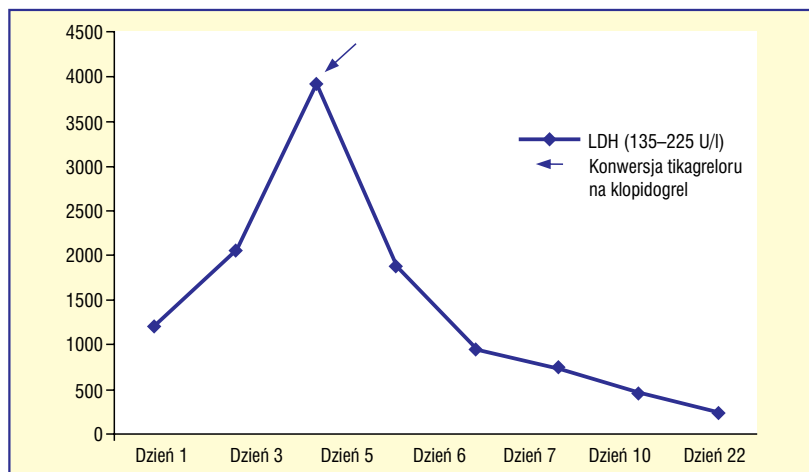
DYSKUSJA

Rabdomioliza jest to zespół objawów klinicznych wynikających z uszkodzenia mięśni poprzecznie prążkowanych. Na poziomie komórkowym dochodzi do lizy błon miocytów z wtórnym wydostaniem się ich zawartości: mioglobiny, kinazy kreatynowej (CK, *creatine kinase*), aldolazy, dehydrogenazy, aminotransferaz oraz elektrolitów do płynu pozakomórkowego oraz krwiobiegu [22]. W definicję tego procesu, zgodnie z zaleceniami Agencji Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), wpisuje się podwyższona, ponad

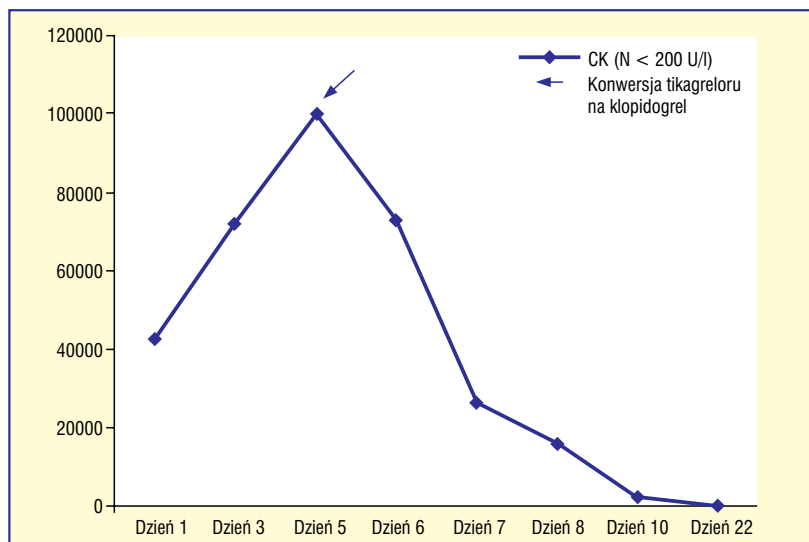
10 000 U/L aktywność CK z cechami uszkodzenia narządowego, czego najczęstszą prezentacją jest ostre uszkodzenie nerek [23].

Jedną z najbardziej popularnych grup leków pod względem powszechności ich przepisywania oraz niekorzystnych działań na mięśnie są statyny. Trzeba pamiętać, że rabdomioliza to najgroźniejsza prezentacja tego powikłania. Do łżejszych postaci należy miopatia, mialgia czy miositis (tab. 2) [24]. W trakcie syntetyzowania kolejnych przedstawicieli tej grupy zmieniano ich lipofilność jak również miejsce metabolizmu w obrębie cytochromu P-450, w nadziei na większą skuteczność i minimalizację działań niepożądanych. Nowszym przedstawicielem tej grupy: rozuwastatynie oraz prawastatynie nadano właściwości hydrofilne, co sprawiło, że stały się one w dużej mierze hepatoselektywne, a co za tym idzie zmniejszono ich kumulację w mięśniach [25, 26].

Rozpatrując przypadek rabdomiolizy u opisywanego pacjenta, wydawałoby się, że połączenie rozuwastatyny i tikagreloru jest bezpieczne ze względu na odmienny punkt uchwytu tych leków w szlaku cytochromu P-450. Jednak w literaturze spotyka się już kilkanaście przypadków indukcji rabdomiolizy na skutek włączenia tikagreloru [27–34]. Jeden z opisanych pacjentów rozwinął objawy po dodaniu tego leku przy jednoczesnym wieloletnim, dotychczas bezobjawowym, stosowaniu rozuwastatyny [21]. Analizując te przypadki, można zaobserwować pewne powtarzające się punkty styczne z sytuacją opisywanego chorego, oczywiście nie każdy z nich prezentował je wszystkie. Mianowicie objawy uszkodzenia mięśni pojawiały się około miesiąc po włączeniu terapii. Spadek stężenia CK obserwowany był tuż po odstawieniu tikagreloru, mimo wcześniejszego braku takiej reakcji po zaprzestaniu stosowania statyny. Pacjenci zazwyczaj otrzymywali od początku duże dawki rozuwastatyny (40 mg) oraz dodatkowo włączano



Rycina 2. Profil stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi pacjenta podczas hospitalizacji. LDH — dehydrogenaza mleczanowa



Rycina 3. Profil stężenia kinazy kreatynowej we krwi pacjenta podczas hospitalizacji. CK (creatine kinase) — kinaza kreatynowa

inhibitor enzymu konwertującego (ACEI, *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*). Należy także wspomnieć o trzech znanych czynnikach

▶▶ Jedną z najbardziej popularnych grup leków pod względem powszechności ich przepisywania oraz niekorzystnych działań na mięśnie są statyny◀◀

Tabela 2. Charakterystyka chorób mięśni oraz powikłań mięśniowych [24]

Nazwa choroby lub powikłania	Charakterystyka
Miopatia	Choroba mięśni nabyta lub wrodzona
Mialgia	Bóle lub osłabienie mięśni charakteryzujące się brakiem wzrostu stężenia CK, najczęściej występujące powikłanie po statynach, ustępuje 2–3 tyg. po odstawieniu leku
Miositis	Objawy mięśniowe przebiegające ze wzrostem stężenia CK
Rabdomioliza	Objawy mięśniowe charakteryzujące się wzrostem stężenia CK przekraczającym 10-krotnie normę, towarzyszy jej mioglobulinuria (ciemny moczu), bez leczenia stanowi zagrożenie życia

CK (creatine kinase) — kinaza kreatynowa

►► **Najważniejsze jednak postępowanie zwiększające bezpieczeństwo tej terapii to, przy włączeniu tikagreloru, podanie małej dawki rozuwastatyny i dopiero późniejsze jej stopniowe zwiększanie** ◀◀

ryzika rozwoju uszkodzenia mięśni, jakimi są: płeć żeńska, przewlekła choroba nerek oraz zaawansowany wiek [35].

Dokładny mechanizm doprowadzający do rabdomiolizy w przypadku tego połączenia tych leków nie jest znany. Rozpatruje się kilka możliwych ścieżek wpływu tikagreloru na pojawienie się działań niepożądanych ze strony rozuwastatyny, chociaż niewykluczona jest możliwość wzajemnego zaszczepiania się tych teorii. Pierwsza z nich to powstanie niewydolności nerek po zastosowaniu tikagreloru, skutkującej zmniejszeniem wydalania statyny [36]. W trakcie badania klinicznego PLATO zaobserwowano wzrost stężenia kreatyniny nawet o 30%, jednak dokładny mechanizm tego procesu nie został poznany. Należy pamiętać także o tym, że większość pacjentów stosujących owe połączenie przyjmuje także ACEI, co dodatkowo może nasilać kumulację rozuwastatyny.

Druga teoria wskazuje na wzajemną inhibicję leków na poziomie transporterów błonowych (P-glikoproteina, AOATP1B1), których zadaniem jest eliminacja substancji obcych z komórek. Właśnie na zasadzie wzajemnego blokowania tikagrelor oraz jego metabolity mogą powodować zmniejszenie eliminacji rozuwastatyny do żółci [37]. Należy pamiętać, że zasób substan-

cji mających wpływ na transportery jest olbrzymi.

Ostatni opisywany mechanizm, wspomniany już przy omawianiu różnicy w skuteczności klopidogrelu, to polimorfizm genów kodujących enzymy metabolizujące (z zakresu cytochromu P-450 oraz glukuronylotransferaz). Dokładna znajomość alleli poszczególnych enzymów umożliwiłaby skonstruowanie właściwej terapii z uniknięciem wzajemnej kumulacji podawanych substancji [20].

PODSUMOWANIE

Na podstawie przedstawionego pacjenta oraz innych opisywanych w literaturze przypadków wyraźnie widać, że skojarzenie w terapii tikagreloru oraz rozuwastatyny — mimo ich udowodnionej skuteczności — nie jest połączeniem bezwarunkowo bezpiecznym, co jednak absolutnie nie skreśla ich z codziennej terapii. Ważniejsze wydaje się być dokładne monitorowanie pacjenta, funkcji jego nerek oraz stanu klinicznego, co powinno przełożyć się na szybsze rozpoznanie powikłań. Najważniejsze jednak postępowanie zwiększające bezpieczeństwo tej terapii to, przy włączeniu tikagreloru, podanie małej dawki rozuwastatyny i dopiero późniejsze jej stopniowe zwiększanie.

STRESZCZENIE

We współczesnym świecie, przy tak dużej dostępności leków i suplementów diety, złożoność interakcji wynikającej z polipragmatyzacji jest olbrzymia. Niniejszy artykuł, przygotowany na podstawie opisu przypadku pacjenta z ostrym uszkodzeniem nerek w przebiegu rabdomiolizy w wyniku połączenia tikagreloru i rosuwastatyny, opisuje farmakokinetykę tych leków oraz procesy metaboliczne

zachodzące w wątrobie związane z cytochromem P-450. Ukazuje również złożoność mechanizmów nasilających potencjalne działania niepożądane oraz nakreśla wnioski mogące pomóc zmniejszyć częstość powikłań wynikających z jednoczesnego stosowania tych powszechnie przepisywanych w kardiologii leków.

Forum Nefrol 2020, tom 13, nr 4, 207–213

Słowa kluczowe: rabdomioliza, ostre uszkodzenie nerek, rozuwastatyna, tikagrelor

Piśmiennictwo

1. Schömig A., Neumann F.J., Kastrati A. i wsp. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334(17): 1084–1089.
2. James S.K., Roe M.T., Cannon C.P. i wsp. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised platelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Br. Med. J.* 2011; 342: d3527.
3. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. i wsp. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST w 2015 roku. *Kardiol. Pol.* 2015; 73(12): 1207–1294.
4. Ibanez B., James S., Agewall S. i wsp. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Kardiol. Pol.* 2018; 76(2): 229–313.
5. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R. i wsp. Uaktualnione stanowisko ESC dotyczące stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej w chorobie wieńcowej w 2017 roku, przygotowane we współpracy z EACTS. *Kardiol. Pol.* 2017; 75(12): 1217–1299.
6. Siller-Matula J.M., Krumpalhuber J., Jilma B. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical profile of novel antiplatelet drugs targeting vascular diseases. *Br. J. Pharmacol.* 2010; 159(3): 502–517.

7. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. i wsp. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2018 39(3): 213–260.
8. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* 2010; 86(5): 484–493.
9. Sznajd G., Idzior-Waluś B., Rywik S. i wsp. Lovastatin w leczeniu hipercholesterolemii. I. Efektywność leczenia lovastatinem hiperlipoproteinemii pierwotnej. *Prz. Lek.* 1991; 48: 595–602.
10. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
11. Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
12. The Long term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1349–1357.
13. Gąsior M., Czekaj A., Przybylska K. i wsp. Plejotropowe działanie statyn. *Choroby Serca i Naczyni* czasopismo lekarzy praktyków 2008; 5(3): 141–145.
14. Kandel S., Lampe J. Role of Protein–Protein Interactions in Cytochrome P450-Mediated Drug Metabolism and Toxicity. *Chem. Res. Toxicol.* 2014; 27: 1474–1486.
15. Piechota W. Oporność na leki przeciwplytkowe u pacjentów z chorobami układu krążenia i cukrzycą. *Postępy Nauk Medycznych* 2013; 3: 233–238.
16. Pereira N.L., Rihal C.S. i wsp. Clopidogrel Pharmacogenetics. *Circ. Cardiovasc. Inter.* 2019; 12(4): e007811.
17. Siller-Matula J.M. i wsp. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical profile of novel antiplatelet drugs targeting vascular diseases. *Br. J. Pharmacol.* 2010; 159(3): 502–517.
18. Hukkanen J., Puurune J. i wsp. The Effect of Atorvastatin Treatment on Serum Oxysterol Concentrations and Cytochrome P450 3A4 Activity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015; 80(3): 473–479.
19. Liao J.K. Rosuvastatin to pre-vent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2195–2207.
20. Kirhmajer M.V., Sarini V.M., Simi L. i wsp. Rosuvastatin-Induced Rhabdomyolysis — Possible Role of Ticagrelor and Patients' Pharmacogenetic Profile. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2018; 123: 509–518.
21. van Vuren A.J., de Jong B. i wsp. Ticagrelor-induced renal failure leading to statin-induced rhabdomyolysis. *Neth. J. Med.* 2015; 73: 136–138.
22. Torres P.A., Helmstetter J.A., Kaye A.M. Rhabdomyolysis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Ochsner J. Spring.* 2015; 15(1): 58–69.
23. Antons K.A., Williams C.D., Baker S.K. i wsp. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. *Am. J. Med.* 2006; 119: 400–409.
24. Pasternak R.C., Smith S.C., Bairey-Merz C.N. i wsp. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Stroke* 2002; 33: 2337–2341.
25. Bitzur R., Cohen H., Kamari Y., Harats D. Intolerance to Statins: Mechanisms and Management. *Diabetes Care* 2013; 36(2): 325–330.
26. Banach M., Rizzo M., Toth P.P. i wsp. Statin intolerance — an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch. Med. Sci.* 2015; 11(1): 1–23.
27. Kido K., Wheeler M.B., Seratnaehaei A. i wsp. Rhabdomyolysis precipitated by possible interaction of ticagrelor with high-dose atorvastatin. *Journal of the American Pharmacists Association.* 2015 May-Jun; 55(3): 320–323.
28. Mrotzek S.M., Rassaf T., Totzeck M. Ticagrelor Leads to Statin-Induced Rhabdomyolysis: A Case Report. *Am. J. Case Rep.* 2017; 18: 1238–1241.
29. Samuel G., Atanda A.C., Onyemeh A. i wsp. A Unique Case of Drug Interaction between Ticagrelor and Statin Leading to Acute Renal Failure. *Cureus* 2017; 9(8): e1633.
30. Banakh I., Haji K., Kung R. i wsp. Severe rhabdomyolysis due to presumed drug interactions between atorvastatin with amlodipine and ticagrelor. *Case Rep. Crit. Care* 2017; 2017: 3801–3819.
31. Mrotzek S.M., Rassaf T. i wsp. Ticagrelor Leads to Statin-Induced Rhabdomyolysis: A Case Report. *Am. J. Case Rep.* 2017; 18: 1238–1241.
32. New J., Le K., Wong K.A. i wsp. A Case of Acute Renal Failure and Rhabdomyolysis associated with the Concomitant Use of Ticagrelor, Rosuvastatin, and Losartan. *JSM Intern. Med.* 2017; 2(1): 1004.
33. Park I.S., Lee S.B., Song S.H. i wsp. Ticagrelor-induced acute kidney injury can increase serum concentration of statin and lead to concurrence of rhabdomyolysis. *Anatol. J. Cardiol.* 2018 3; 19(3): 225–226.
34. Danielak D., Karażniewicz-Łada M. i wsp. Assessment of the Risk of Rhabdomyolysis and Myopathy During Concomitant Treatment with Ticagrelor and Statins. *Drugs* 2018; 78(11): 1105–1112.
35. Stroes E.S., Thompson P.D., Corsini A. i wsp. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European atherosclerosis society consensus panel statement on assessment, Aetiology and management. *Eur. Heart J.* 2015; 36: 1012–1022.
36. Thompson P.D., Clarkson P., Karas R.H. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289(13): 1681–1690.
37. Dobesh P.P., Oestreich J.H. Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety. *Pharmacotherapy* 2014; 34: 1077–1090.