

Problematika potenciálních lékových interakcí v kardiologii očima farmaceuta při výdeji léčiv

MUDr. PharmDr. Kamil Rudolf,
Mgr. Josef Malý, doc. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Kardiovaskulární choroby svou incidencí, závažností orgánových postižení a důsledky pro zdravotní stav obyvatelstva představují jeden z nejvíce diskutovaných problémů naší populace. Naneštěstí pouze výjimečně postačuje k terapeutickému efektu jedno konkrétní léčivo, mnohem častěji je jich třeba dvou a více.

S rostoucím počtem užívaných léčiv potom stoupá incidence lékových interakcí, které jsou spolu s nežádoucími účinky léčiv dosud podceňovaným zdrojem nemoci populace.

Klíčová slova: kardiovaskulární onemocnění, potenciální léková interakce, intervence farmaceuta.

Kardiovaskulární choroby svou incidencí, závažností orgánových postižení a důsledky pro zdravotní stav obyvatelstva představují jeden z nejvíce diskutovaných problémů naší populace. V České republice se kardiovaskulární onemocnění podílejí na celkové mortalitě více než 50%. Zlepšení prognózy kardiovaskulárních onemocnění bylo dosaženo nebyvalým rozvojem nových patogenetických poznatků, diagnostických a terapeutických metod, využitím znalostí genetiky, molekulární biologie, a také díky pokroku v bioinženýrství a zdravotnické technice.

Velmi důležitý je vzhledem k chronicitě kardiovaskulárních onemocnění samotný výběr terapie, který v podobě pravidelně užívaných léčiv tvoří neododdělitelnou součást života pacientů. Naneštěstí pouze výjimečně postačuje k terapeutickému efektu jedno konkrétní léčivo, mnohem častěji je jich třeba dvou a více. S rostoucím počtem užívaných léčiv potom stoupá incidence lékových interakcí (LI), které jsou spolu s nežádoucími účinky léčiv dosud podceňovaným zdrojem nemoci populace. Počet známých lékových interakcí přitom převyšuje číslo 10 000.

V následujícím příspěvku se zabýváme vybranými případy potenciálních lékových chyb tak, jak byly zaznamenány praktikujícími lékárníky při expedici léčiv v lékárně. Každý případ je opatřen stručným odborným komentářem, který reflektuje nejen teoretický rozbor předkládaného, ale zároveň nabízí možnost řešení.

Případ 1

70letý pacient, muž s chronickou medikací analgetickou (Alnagon tbl., Algifen Neo gtt.), neurologickou (Rivotril tbl. 0,5 mg, Madopar tbl. 250 mg, Permax tbl. 1 mg) a kardiologickou (Nitroglycerin tbl.), navíc sledovaný pro chronickou infekci močových cest (Gyralblock tbl., dříve Ofloxin tbl.). Dlouhodobě užívá při obtížích nitráty, není sledován internistou ani kardiologem, lék mu předepisuje praktický lékař (PL). Obtíže charakteru bolestí na hrudi a dechové tísně mívá nepravidelně, někdy 1x týdně, jindy 2x denně, vždy jsou však vázány na větší fyzickou aktivitu nebo psychický stres. Ostatní léky užívá pravidelně, třes rukou je nyní mírný a stabilizovaný. Chronické močové infekce si není vědom, je poučen o nutnosti dodržování pitného režimu. Negativně vnímá časté nutkání na močení, pálení a řezání při močení je pouze zřídka a dobře reaguje na Algifen gtt. Nyní nově přichází do lékárny s receptem na Cialis tbl. 20 mg, dávkování 1/2 tablety při potížích. Lékárník identifikuje kontraindikaci souběžné medikace nitrátů a tadalafilu, která je nebezpečná při současném užití obou léčiv. Zjišťuje, že pacient není poučen o riziku potenciace účinků obou léčiv při souběžném podání. Na receptech je dávkování Cialisu i Nitroglycerinu předepsáno při potížích. Následně telefonicky kontaktuje PL, kterého informuje a doporučuje řešení.

Komentář: Případ nastoluje otázku vhodnosti podávání inhibitorů fosfodiesterázy V u pacienta užívajícího nitráty. Glycerol trini-

tras (Nitroglycerin) je vazodilatans s rychlým nástupem a krátkou dobou účinku. Je indikován k přerušení, případně krátkodobé profylaxi jednotlivých záchvatů anginy pectoris a u stavů s rizikem záchvatů anginy pectoris např. při stresu nebo fyzické zátěži. Tableta se nechá rozpustit v ústech, pokud nedojde k přerušení anginózního záchvatu, může se dávka za 10 minut zopakovat.

Tadalafil (Cialis) je selektivní a reverzibilní inhibitor fosfodiesterázy typu V (PDE V) specifické pro cGMP. Zvýšením cGMP v corpus cavernosum dochází k uvolnění hladkého svalstva, zvýšení přítoku krve do tkání penisu a následně k erektile. Indikací podání je léčba erektilní dysfunkce, tableta se užívá p.o. nejpozději 30 minut před předpokládanou sexuální aktivitou, maximální doporučené podávání je 1x denně.

V uvedeném případě lékárník postupoval od identifikace lékové interakce, přes analýzu daného rizika (zhodnocení potenciální LI) a snahu o jeho zmírnění (rizikové chování pacienta vzhledem k interakční problematice) až po eliminaci rizika. Postup vychází z algoritmu SAZE, který byl publikován jako pomůcka lékárníka v systémovém řešení rizik farmakoterapie včetně lékových interakcí.

Prvním předpokladem je samozřejmě zaznamenání rizikové kombinace léčiv. Tato potenciální LI patří mezi dobře známé, lékárník s její identifikací neváhal. Ne vždy tomu tak je, proto je třeba hledat nástroje, které mohou lékárníkovi při identifikaci LI pomoci. Může jimi být vlastní lékárenský program, který obvykle dovoluje nastavit upozornění LI u konkrétního pacienta i s kontrolou již dříve vydaných léčiv. Jako vhodné se jeví využití např. piktogramy, které mohou lékárníka spolehlivě upozornit a nemusí přitom znamenat velké zpomalení výdeje. Ideální je jistě stav, kdy si pacient vyžaduje své léčivo pouze v jedné lékárně. Jestliže je identifikována LI, může lékárník konzultovat další kroky s databázemi orientovanými na LI nebo AISLPem, které má lékárník k dispozici přímo na výdejním místě nebo např. v konzultační místnosti, kde může s pacientem rizika LI dále posoudit. Na co by se měl zaměřit? Jaké jsou předpoklady pro projev této LI (vyvolání vazodilatace dané současným podáním obou léčiv); sumarizovat faktory, které mohou LI potencovat (nestabilní AP, non-compliance, vyšší věk, polypragmázie, stav eliminačních orgánů); existují okolnosti, za kterých lze tuto kombinaci léčiv tolerovat (nepravidelné podávání nitrátů, pacient s od-



povídající compliance); máme k dispozici jiné alternativy farmakoterapie (jiná léčiva k léčbě erektilní dysfunkce nebo další antianginóza)?

Základním problémem je samotná indikace tadalafilu v uvedeném případě. Absolutní kontraindikací je současné podávání nitrátů nebo donorů NO v jakékoliv formě. Relativní kontraindikací je dále podávání léčiva pacientům s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním např. nestabilní anginou pectoris nebo anginózními bolestmi v průběhu pohlavního styku. Větší opatrnosti je třeba u pacientů se sníženou funkcí ledvin nebo jater. Důvodem je riziko až letálního hypotenzivního účinku. Projevy zahrnují bolest hlavy, malátnost, ortostatické poruchy, tachykardie/bradykardie, křeče, nauzeu a zvracení.

V současné době nejsou k dispozici potvrzené údaje o bezpečném odstupu při podávání obou léčiv. Recentní doporučení připouštějí možnost podání nitrátu z vitální indikace při předchozím užití tadalafilu, ovšem s odstupem minimálně 48 hodin a pod lékařským dohledem. U pacienta se pravděpodobně vyskytuje zátěžová forma AP (pacient užívá nitráty jen při potížích nebo před námahou), záchvaty se objevují nepravidelně. S přihlédnutím k delšímu poločasu eliminace tadalafilu (17,5 hod.), který může být prodloužen i díky očekávanému zhoršení funkcí eliminačních orgánů vyplývajících z věku pacienta, nelze ani intermitentní podávání obou léčiv doporučit.

Incidence méně výrazného poklesu krevního tlaku byla zaznamenána v případě podání sublinguálních forem glycerol trinitrátu v návaznosti na předchozí aplikaci sildenafilu, jako dalšího léčiva ze skupiny inhibitorů PDE V. Ani přes tento fakt ale nebylo současné užívání obou léčiv doporučeno. Vzhledem k nepravidelným záchvatům AP a výše uvedeným skutečnostem se jeví celá skupina inhibitorů PDE V u pacienta jako nevhodná. Ani vysoká compliance či pečlivé monitorování by pravděpodobně nemohly zabránit nežádoucím projevům.

Velice obtížně bychom hledali alternativu k nitrátům, jestliže pacientův stav nevyžaduje profylaktickou terapii (interakční potenciál ostatních antianginóz je však malý). Pozornost bychom proto měli zaměřit na další léčiva indikovaná k léčbě erektilní dysfunkce. Jedním z nich je apomorfin, agonista dopaminergních D2 receptorů, u kterého není riziko hypotenze zdaleka tak výrazné a i přes svoji nižší účinnost je alternativou k inhibitorům fosfodiesterázy V. V současné době není bo-

hužel toto léčivo na našem trhu, přestože je nadále registrované. Vedle konzervativních metod (psychoterapie) jsou nadále k dispozici centrální alfa-2 adrenergní antagonisté označované za sexuální tonika (magistraliter přípravky s yohimbinem). Erektilní dysfunkce má širokou etiologii (včetně některých léčiv), odhalení příčin by proto mělo být nezbytnou součástí léčby.

Výsledkem intervence musí být informování předepisujícího lékaře a pacienta o riziku kombinace s doporučením úprav terapie. Léčba erektilní dysfunkce u pacienta s KV onemocněním patří do rukou odborného lékaře, nejlépe kardiologa. Součástí intervence by proto mělo být i doporučení k vyšetření u odborného lékaře.

Případ 2

71letý polymorbidní pacient, muž s anamnézou ischemické choroby srdeční (stav po aortokoronárním bypassu), chronické srdeční insuficience s intermitentní fibrilací síní (trvalá antikoagulační léčba), CHOPN a diabetu mellitu. Dlouhodobě užívá Digoxin tbl. 0,125 mg (1 × 1), Prestarium tbl. 4 mg (1 × 1), Furosemid Forte tbl. (1 × 1/2), Verospiron tbl. 25 mg (1 × 1), Warfarin tbl. 5 mg (1 × 1), Euphyllin CR N tbl. 200 mg (2 × 1), Diaprel MR tbl. (2 × 1). Pacient je těžce omezený ve fyzické činnosti, obtížně se pohybuje. Je dispenzarizován v kardiologické poradně. Na kontroly k praktickému lékaři (PL) nechodí, pouze mu předepisuje léčiva. S recepty do lékárny přichází dcera. Do medikace byl tč. nově nasazen Atram tbl. 6,25 mg (2 × 1/2), dávkování Verospironu tbl. 25 mg bylo zvýšeno na 2 × 1 tbl., vše předepsal PL. Lékárník identifikuje lékovou interakci digoxin – karvedilol, kdy souběžné podávání obou léčiv může vést ke zvýšení hladiny digoxinu a nebezpečí jeho předávkování. Uvedenou interakci konzultoval s AISLPem, poskytl informační servis o riziku a dcera se domluví na odborném pracovišti na pravidelných kontrolách hladiny digoxinu.

Komentář: V medikaci pacienta se vyskytuje několik potenciálních lékových interakcí. Stejně jako lékárník budeme reagovat na kombinaci digoxin vs. karvedilol. Rovněž se vyjádříme v praxi k velice frekventním kombinacím: ACE inhibitor vs. kalium šetřící diuretikum a ACE inhibitor vs. kličkové diuretikum.

Digoxinum je srdeční glykosid z digitálové skupiny. Svým přímým (na myokard a hladký sval cév) a nepřímým (vagomimetic-

kým) účinkem působí pozitivně inotropně, tj. zvyšuje sílu kontrakce myokardu a negativně chronotropně, tj. zpomaluje srdeční frekvenci. Navíc působí antiarytmicky. Indikací je srdeční selhávání u hypertrofických a dilatovaných srdcí při chronickém tlakovém a objemovém přetížení, zvláště je-li přítomna fibrilace síní s rychlou odpovědí komor. Dávkování je přísně individuální, obvyklá udržovací denní dávka u starších pacientů je 0,125–0,250 mg jednou denně.

Karvedilol (Atram) je neselektivní beta-blokátor bez vnitřní sympatomimetické aktivity (ISA) s významným vazodilatačním účinkem (sympatolytické působení na alfa-1 receptorech). Je indikován v léčbě esenciální hypertenze, chronické stabilní anginy pectoris a dále chronického středně těžkého až těžkého stabilizovaného srdečního selhání. Dávkování v léčbě srdečního selhání je individuální, nutná je postupná titrace dávek za pečlivé kontroly pacienta. Doporučená počáteční dávka je 3,125 mg 2 × denně s postupným zvyšováním v intervalu minimálně 2 týdnů.

Účinky digoxinu mohou ovlivnit léky, které mění jeho farmakokinetiku nebo farmakodynamiku. Karvedilol snižuje při současném podání s digoxinem jeho clearance, a zvyšuje tak hladinu digoxinu. V současnosti je doporučováno sledování hladiny digoxinu při zahájení souběžné léčby karvedilem. Podezření na intoxikaci digoxinem máme při výskytu bigeminie, srdeční bradykardie, síňo-komorového bloku a polytopních extrasystol, zejména ve spojení s centrálními, respektive gastroduodenálními příznaky. Uvedené příznaky potvrzuje stanovení sérových koncentrací nad 2,3 ng/ml.

Samostatnou kapitolou je nasazení a titrace karvedilolu u pacienta s chronickým srdečním selháním. Pacient by měl být klinicky stabilní a základní terapie (diuretika, ACE inhibitory, digoxinem, anebo vazodilatačními přípravky) musí být stabilizovaná alespoň 4 týdny před nasazením doplňkové léčby.

Také v tomto případě postupoval lékárník podle algoritmu SAZE, především v části změření rizika (pacient a jeho kontroly – nekontroly u PL, odběry krve na minerály při diuretické terapii a na INR při antikoagulaci). Eliminovat riziko se snaží informačním servisem rodiny pacienta a doporučením následných pravidelných laboratorních kontrol pacienta na odborném pracovišti.

Uvedený případ rovněž evokuje v praxi velmi často vídané potenciální lékové interakce:

ACE inhibitor – kalium šetřící diuretikum (riziko hyperkalemie) a ACE inhibitor – kličkové diuretikum (riziko posturální hypotenze, zhoršení renálních funkcí). V obou případech zároveň stoupá riziko toxicity digoxinu. První uvedená LI je považována při monitorování draslíku a renálních funkcí za bezpečnou. Kombinace je doporučována u pacientů se srdečním selháváním za předpokladu, že je podávána nízká dávka spironolaktonu (25 mg) – studie RALES. Vznikající hyperkalemie se může projevit jako slabost, únava, parestézie, zvracení, průjmy, spazmy, arytmie, AV bloky apod. Při kombinaci ACE inhibitoru a kličkového diuretika je s výhodou využíváno omezení rizika hypokalemie a aktivace renin-angiotenzinového systému vyvolaného diuretikem. Pravidelné monitorování draslíku je v obou případech vzhledem k současnému užívání digoxinu nezbytné.

Pro úplnost uvádíme, že pacient by neměl ve zvýšené míře měnit stravovací návyky u potravin s vyšším obsahem draslíku (banány, rajčata, meruňky apod.). Závěrem však můžeme konstatovat, že klinické změny hladin draslíku související s těmito LI jsou z důvodu kombinace hyper i hypokalemizujících léčiv nepravděpodobné, proto se jimi lékárník nezabýval.

Literatura

1. Jackson G, Montorsi P, Cheitlin MD. Cardiovascular safety of sildenafil citrate (Viagra): an updated perspective. *Urology*. 2006; 68(3 Suppl): 47–60.
2. Klener P et al. Vnitřní lékařství. Třetí, přepracované a doplněné vydání. Praha: Galén, 2006.
3. Kolektiv autorů. Farmakoterapie erektilní dysfunkce – 1. a 2. část. *Farmakoterapeutické informace* 3, (4) 2004; SUKL 2004.
4. Štejfa M et al. Kardiologie. Třetí, přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada, 2007.
5. Thomson MICROMEDEX®, DRUGDEX® System.
6. Thomson MICROMEDEX®, MARTINDALE® System.
7. SPC Cialis 10 mg, Lilly Icos Limited, London.
8. Vítovec J et al. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Druhé, přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada, 2004.
9. Webb DJ. Sildenafil citrate potentiates the hypotensive effects of nitric oxide donor drugs in male patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jul; 36(1): 25–31.

Pouze na okraj zmiňme vhodnost kontroly hladiny teofylinu a pravidelné kontroly INR a glykémie.

MUDr. PharmDr. Kamil Rudolf

II. interní klinika FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
kamil.rudolf@faf.cuni.cz