

Lékové interakce vybraných léků užívaných pacienty s diabetes mellitus

M. Prokeš, J. Suchopár

INFOPHARM a.s., Praha, ředitel PharmDr. Josef Suchopár

Souhrn: Značná část pacientů s diabetes mellitus užívá řadu různých léků, což v některých případech může vést k lékové interakci. V tomto článku jsou souhrnně popsány lékové interakce antidiabetik a dále jsou stručně zmíněny nejvýznamnější lékové interakce dalších léků, které jsou diabetikům často předepisovány, a to léků ovlivňujících osu renin-angiotenzin a statinů.

Klíčová slova: léková interakce – antidiabetika – pacienti s diabetes mellitus

Drug Interactions of Selected Drugs Used by Patients with Diabetes Mellitus

Summary: Many patients with diabetes mellitus are treated by various medicinal products, which can in some cases lead to drug interaction. In this paper drug interactions of antidiabetics are summarised and most important drug interactions of other drugs frequently prescribed to diabetics are mentioned: drugs acting on the renin-angiotensin system and statins.

Key words: drug interactions – antidiabetics – patients with diabetes mellitus

Úvod

Pacienti s diabetes mellitus často užívají další, přidružená onemocnění, a tedy užívají více léků než jiní, proto jsou více ohroženi vznikem lékových interakcí. Lékové interakce se zpravidla projevuje zvýšením či snížením účinku jednoho z léků nebo vznikem zcela nového, nežádoucího účinku. Tento článek přináší přehlednou informaci o lékových interakcích antidiabetik a dále upozorňuje na nejzávažnější interakce léků ovlivňujících osu renin-angiotenzin a hypolipidemik ze skupiny statinů, neboť tyto léky jsou často diabetikům předepisovány. V diskuzi jsou pak zmíněny metody, kterými lze rizika lékových interakcí snížit. Riziko, které lékové interakce pacientům přináší, bývá obvykle podceňováno, podobně jako bývá podceňováno riziko vzniku lékových příhod obecně. Jak často dochází k postižení pacientů léky, ukazuje studie autorů Pirmohamed et al [1], ve které tým odborníků ve dvou britských nemocnicích po dobu 6 měsíců zkoumal důvody k hospitalizaci u všech přijatých pacientů (n = 18 820). Poškození léky bylo příčinou 6,5% hospitalizací,

z toho 16,6% bylo zapříčiněno lékovou interakcí. Přepočteno na poměry v ČR by to znamenalo zhruba 40 000 hospitalizací z důvodu poškození léků za rok, z čehož 6 500 poškození pacientů by bylo způsobeno lékovou interakcí. Z toho je zřejmé, že ke klinicky významným lékovým interakcím dochází v míře, kterou není radno podceňovat. Stejně jako podcenění však může škodit i přecenění závažnosti lékových interakcí, neboť hrozí, že pacientovi nebudou předepsány léky, které by mu přinesly užitek, např. beta-blokátory (BB) u některých skupin diabetiků [2]. Informace o jednotlivých lékových interakcích jsme získali z primární literatury, vyhledané za pomoci elektronické publikace Kompendium lékových interakcí INFOPHARM (která kromě jiného přináší rešerše dostupné odborné literatury) a v některých případech i publikace Stockley's Drug Interactions, Pharmaceutical Press 2008 (publication date: 1. 10. 2007).

Lékové interakce antidiabetik

Lékové interakce antidiabetik mívají v zásadě tyto následky: zvýšení účinku

antidiabetik – hypoglykemie, nebo naopak snížení jejich účinku, a tedy dekompenzaci diabetu, nebo mohou (spolu s podáním některých perorálních antidiabetik – PAD) vyvolat poškození jater nebo ledvin. Přehled interakcí antidiabetik je uveden v tab. 1.

Lékové interakce inzulinu s beta-blokátory (BB)

Hypoglykemie

V minulosti byl propranolol spojován s výskytem epizod hypoglykemie u ne-diabetiků [3]. V jedné studii u pacientů s diabetem léčeným dietou nebo PAD [4] bylo zjištěno, že propranolol a acebutolol potencují hypoglykemický účinek inzulinu a prodlužují hypoglykemii. Tento účinek však nebyl zjištěn u atenololu. Hypoglykemické koma bylo v minulosti popsáno u diabetiků léčených propranololem [3,5,6], pindololem [6] nebo očními kapkami obsahujícími timolol [7]. Ve studii u 11 zdravých dobrovolníků [8] bylo zjištěno, že hypoglykemie vyvolaná inzulinem v dávce 0,1 UI/kg byla potencována propranololem i metoprololem, v menší míře též acebutololem. Zajímavé je, že pro-

Tab. 1. Lékové interakce antidiabetik.

Antidiabetikum	Interagující lék	Důsledek	Mechanismus	Komentář + doporučení pro terapii	Zdroj
inzulin i PAD	beta-blokátory (BB)	1. prohloubení a prodloužení hypoglykemie 2. setření některých příznaků hypoglykemie 3. zvýšení TK při hypoglykemii u neselektivních BB	snížení schopnosti organismu reagovat na hypoglykemii	1. místo neselektivních BB podávat selektivní BB, u nichž tato interakce zřejmě nemá klinický význam 2. pacienty poučit o varovných příznacích hypoglykemie	[3–14]
deriváty suflonylurey	některé BB (viz tab. 2)	teoreticky nižší účinnost některých derivátů suflonylurey	zhoršení uvolňování inzulinu z pankreatu	klinický význam interakce nebyl ve velké populační studii potvrzen; tak jako u jiných diabetiků je třeba sledovat kompenzaci diabetu	viz tab. 2, [15]
inzulin i PAD	ACE-inhibitory	v některých studiích zaznamenán vyšší výskyt hypoglykemií než u BB	mechanismus je nejasný, existence interakce je sporná	je sporné, že ke klinicky významné interakci dochází, velké studie výskyt hypoglykemií neprokázaly; tak jako jiné diabetiky je třeba pacienty poučit o problematice hypoglykemií	[10,11, 15]
inzulin	kyselina acetylsalicylová (ASA)	zvýšení hypoglykemického účinku	?	klinický význam je prokázán až při maximálních dávkách ASA, pacienty je třeba poučit	[17,18]
glibenklamid, tolbutamid	kyselina acetylsalicylová, ibuprofen	zvýšení hypoglykemického účinku	zřejmě snížení vazby PAD na plazmatické bílkoviny	klinický význam je pravděpodobně malý, pacienty je však vhodné o riziku poučit	[19,20]
inzulin i PAD	glukokortikoidy	zhoršení kompenzace diabetu	diabetogenní účinek glukokortikoidů	u systémově podávaných glukokortikoidů pečlivě zvážit přínos a riziko léčby; inhalačně nebo topicky podávané glukokortikoidy jsou příčinou dekompenzací diabetu jen vzácně	[21–24]
glibenklamid	ciprofloxacin a gatifloxacin	hypoglykemie (kazuistiky)	?	po nasazení uvedených léčiv častěji monitorovat glykemii, upozornit pacienty na riziko hypoglykemie	[25,26]
inzulin i PAD	fluoxetin, sertralin	hypoglykemie (kazuistiky)	?	klinický význam nejasný; po nasazení uvedených léčiv častěji monitorovat glykemii	[27–29]
tolbutamid	alkohol	„flush-fenomén“ (tzv. antabusová reakce) se vyskytuje u 30 % pacientů	?	pacienty užívající tolbutamid varovat před požíváním alkoholu, neboť hrozí projevy intolerance alkoholu až anafylaktický šok	[30,31]
tolbutamid	ketokonazol	zvýšení plazmatických koncentrací tolbutamidu o 77 %	?	po nasazení ketokonazolu častěji monitorovat glykemii, upozornit pacienty na riziko hypoglykemie	[40]
tolbutamid	flukonazol	zvýšení plazmatických koncentrací tolbutamidu o 50 %	zpomalení biotransformace tolbutamidu způsobené inhibicí CYP2C9 flukonazolem	po nasazení flukonazolu častěji monitorovat glykemii, upozornit pacienty na riziko hypoglykemie	[41]
glimepirid	flukonazol	zvýšení plazmatických koncentrací glimepiridu o 2,5násobek	zpomalení biotransformace tolbutamidu způsobené inhibicí CYP2C9 flukonazolem	po nasazení flukonazolu častěji monitorovat glykemii, upozornit pacienty na riziko hypoglykemie	[42]

Tab. 1. Lékové interakce antidiabetik – pokračování.

Antidiabetikum	Interagující lék	Důsledek	Mechanismus	Komentář + doporučení pro terapii	Zdroj
metformin	RDG kontrastní látky s obsahem jódu	snížení funkce ledvin: 18 kazuistik	?	podávání metforminu musí být ukončeno 48 hod před aplikací RTG kontrastních látek s obsahem jódu	[32,33]
repaglinid	sulfamethoxazol a trimetoprim	hypoglykemie	zpomalení biotransformace repaglinidu způsobené inhibicí CYP2C8 sulfamethoxazolem	po nasazení uvedených léčiv častěji monitorovat glykemii, upozornit pacienty na riziko hypoglykemie	[34]
repaglinid	klarithromycin	zvýšení plazmatických koncentrací repaglinidu o 40 %	zpomalení biotransformace repaglinidu způsobené inhibicí CYP3A4 klarithromycinem	po nasazení uvedených léčiv častěji monitorovat glykemii, upozornit pacienty na riziko hypoglykemie	[35]
repaglinid	gemfibrozil	28násobné zvýšení plazmatických koncentrací repaglinidu	zpomalení biotransformace repaglinidu způsobené inhibicí CYP2C8 gemfibrozilem	současné podání je kontraindikované pro riziko vzniku těžké hypoglykemie	[36,37]
rosiglitazon	třezalka (čaj, extrakt)	snížení plazmatických koncentrací rosiglitazonu o 26 %	třezalka indukcí CYP2C8 urychluje biotransformaci rosiglitazonu	poučit pacienty, že současné podání extraktů z třezalky není vhodné pro možnost snížení účinku rosiglitazonu	[38]
akarbóza	digoxin	snížení biologické dostupnosti digoxinu o 40 %	?	klinicky sledovat pacienty a v případě potřeby upravit dávky digoxinu	[39]

pranolol u 11 zdravých dobrovolníků [9] snížil rychlost absorpce inzulínu podaného podkožně téměř o 50 %, avšak klinický význam tohoto zjištění je nejasný.

Jiné, vesměs novější studie popisující reálnou klinickou praxi však rizika hypoglykemie u diabetiků léčených BB nepotvrzují.

V retrospektivní studii u 13 tisíc diabetiků-seniorů, z nichž 559 prodělalo epizodu hypoglykemie, bylo zkoumáno, zda současná antihypertenzní terapie zvýšila riziko vzniku takové příhody [10]. Inzulinem bylo léčeno 38 % pacientů, 62 % bylo léčeno deriváty sulfonylurey. Bylo zjištěno, že nejvyšší počet hypoglykemických epizod se vyskytl u pacientů s ACE-inhibitory (2,47 na 100 paciento-roků) a nejnižší s kardioselektivními beta-blokátory (1,23 na 100 paciento-roků). Tyto rozdíly však nebyly statisticky významné. Podobné výsledky přinesla i jiná studie [11].

Hypoglykemie u pacientů léčených některými BB může být komplikovaná výrazným vzestupem TK, což bylo zjištěno u propranololu, atenololu [12] a metoprololu [13], u jednoho pacienta s propranololem byl zjištěn vzestup TK na 258/144 mm Hg [6]. Nutno dodat, že v jiné studii provedené u diabetiků závislých na inzulínu léčených metoprololem se při hypoglykemii vzestup TK nepodařilo vyvolat [14], kdežto u alprenololu ano (neselektivní BB).

Mechanismus lékové interakce

Organismus reaguje na hypoglykemii tím, že uvolňuje glukózu z jaterního glykogenu. Uvolňování glukózy je zprostředkováno adrenalinem a je blokováno neselektivními BB (jako je např. propranolol nebo u nás dříve hojně užívaný metipranolol). Proto neselektivní BB mohou prohloubit a prodloužit hypoglykemii. BB zamezí též vzniku tachykardie, kterou adrenalin

jinak u hypoglykemie též vyvolává. Vzestup TK je způsoben tím, že BB blokují účinek adrenalinu vyvolávající vazodilataci, který je zprostředkován β_2 -receptory, avšak neblokují účinek na α -receptory, který má za následek vazokonstrikci.

Zvláštní opatření

Současné podávání inzulínu a BB může probíhat bez nežádoucích účinků, ale existuje určité riziko, že v případě, že dojde k hypoglykemii, může být intenzita hypoglykemie vyšší i doba hypoglykemie může být prodloužena. Toto riziko je vyšší u neselektivních BB. Během epizody hypoglykemie může dojít k značnému vzestupu TK. Pacienty je třeba informovat, že některé varovné příznaky hypoglykemie (tachykardie a svalový třes) mohou chybět, a upozornit, že by se měli soustředit na rozpoznání příznaků, které nejsou BB ovlivněny (pocení, hlad, nevolnost, iritabilita).

Tab. 2. Vliv beta-blokátorů na účinek derivátů sulfonylurey u diabetiků.

Beta-blokátor	Derivát sulfonylurey	Účinek antidiabetika	Zdroj*
propranolol	glibenklamid	snížen	Zaman R et al. Br J Clin Pharmacol 1982; 13: 507–512.
	chlorpropamid	snížen	Holt RJ, Gaskins JD. Drug Intell Clin Pharm 1981; 15: 599–600.
	tolbutamid	snížen	Massara F et al. Diabetologia 1971; 7: 287–289.
	tolbutamid	nezměněn	Tötterman KJ, Groop LC. Ann Clin Res 1982; 14: 190–193.
acebutolol	glibenklamid	snížen	Zaman R et al. Br J Clin Pharmacol 1982; 13: 507–512.
	tolbutamid	nezměněn	Ryan JR. Am Heart 1985; 109: 1131–1136.
	gliklazid	snížen	Girardin E et al. Ann Med Interne (Paris) 1992; 143: 11–17 (dvě kazuistiky).
	chlorpropamid	snížen	Girardin E et al. Ann Med Interne (Paris) 1992; 143: 11–17 (dvě kazuistiky).
metoprolol	tolbutamid	nezměněn	Tötterman KJ, Groop LC. Ann Clin Res 1982; 14: 190–193.
betaxolol	glibenklamid	nezměněn	Sinclair AJ et al. Br J Clin Pharmacol 1990; 30: 699–702.
	metformin	nezměněn	Sinclair AJ et al. Br J Clin Pharmacol 1990; 30: 699–702.

*Jedná se o klinické studie, není-li uvedeno jinak.

Lékové interakce derivátů sulfonylurey s BB

Beta-blokátory byly v minulosti podezřívány z toho, že by mohly snižovat účinek derivátů sulfonylurey tím, že inhibují uvolňování inzulínu z pankreatu. U pacientů léčených některými staršími BB bylo snížení účinku určitých PAD skutečně zaznamenáno (tab. 2), avšak klinický význam tohoto jevu u současně užívaných BB je zřejmě minimální, jak vyplývá z následujícího: v rozsáhlé populační studii provedené ve 2. polovině 90. let 20. století ve Velké Británii byl sledován osud pacientů léčených atenololem v dávkách 50 mg denně nebo kaptopilem v dávkách 25–50 mg denně. U obou skupin pacientů byl zjištěn stejný preventivní efekt a také počet pacientů s hypoglykemickým komatem byl stejný [15], z čehož lze usuzovat, že klinický význam této i jiných interakcí antidiabetik s atenololem (a zřejmě i s ostatními kardioselektivními BB) je malý.

Zvláštní opatření

Diabetiky léčené BB a zároveň PAD je třeba upozornit, že případná hypoglykemie může být prohloubena a že určité její příznaky mohou být potlačeny. Kontrolu diabetu je třeba pečlivě sledovat, stejně jako u ostatních diabetiků.

Na závěr zmiňujeme hypotetickou možnost, že vazokonstrikční účinky neselektivních BB by mohly zhoršit peri-

ferní cirkulaci, která je u řady diabetiků poškozena [16].

Lékové interakce ACE-inhibitorů a antidiabetik

Současné užívání ACE-inhibitorů a antidiabetik je zpravidla bezpečné, existují však náznaky, že výskyt hypoglykemií by mohl být zvýšen [10,11], a to u diabetiků léčených inzulinem a/nebo deriváty sulfonylurey spolu s kaptopilem, enalapilem, lisinopilem nebo perindopilem. Ve velkých studiích však tato tendence pozorována nebyla [15]. Klinický význam této interakce (pokud existuje) je sporný, přínos ACE-inhibitorů (stejně jako blokátorů receptorů pro angiotenzin i beta-blokátorů) je naopak prokazatelný. Žádná zvláštní opatření není třeba provádět, neboť každý diabetik léčený inzulinem i PAD je jistě poučen o riziku hypoglykemie, ať užívá ještě další léky, či nikoli.

Lékové interakce antidiabetik a kyseliny acetylsalicylové (ASA) a nesteroidních antiflogistik (NSA) Inzulin

Malé dávky ASA (užívané jako antiagregans) a střední dávky užívané jako analgetikum (do 2 400 mg denně, užívané 7 dní) [17] neměly žádný klinický význam, avšak dávky ASA 3 500 až 7 500 mg denně významně snížily potřebu podávání inzulínu [18].

Glibenklamid

Ve studii u 16 zdravých dobrovolníků byla podávána ASA 3 900 mg denně, což vedlo ke snížení plazmatických koncentrací glibenklamidu o 41 % a ke snížení glykemie o 14,5 %. Ibuprofen v dávce 2 400 mg denně zvýšil hypoglykemický efekt glibenklamidu o necelých 10 % [19]. Mechanismus interakce pravděpodobně spočívá ve vytěsnění glibenklamidu z vazby na plazmatické bílkoviny.

Tolbutamid

Ve studii u 21 zdravých dobrovolníků ASA v dávce 3 200 mg denně zvýšila jeho hypoglykemický účinek [20].

Klinický význam je u běžných dávek kyseliny acetylsalicylové a NSA sporný, u maximálních terapeutických dávek však již může být významný.

Zvláštní opatření

Riziko je malé, pacienty léčené inzulinem a/nebo PAD je však vhodné upozornit, že excesivní dávky kyseliny acetylsalicylové i nesteroidních antiflogistik by mohly zvýšit riziko hypoglykemie.

Lékové interakce antidiabetik a glukokortikoidů

Není pochyb o tom, že účinek antidiabetik je snižován glukokortikoidy, které jsou podávány systémově [21]. Zajímavé je, že zcela výjimečně mohou zhoršit kompenzaci diabetu i glu-

Tab. 3. Metabolismus statinů jednotlivými cytochromy P-450 a léky, které metabolismus statinů významně ovlivňují.

Cytochrom P-450	Statin	Inhibitory cytochromu	Induktory cytochromu
CYP3A4	simvastatin lovastatin atorvastatin	klarithromycin, amiodaron, diltiazem, verapamil, flukonazol, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, grapefruitová šťáva	dexametason, metylprednisolon, fenytoin, karbamazepin, omeprazol, rifampicin
CYP2C9	fluvastatin (rosuvastatin)	amiodaron, fenytoin, flukonazol (slabě též itraconazol)	fenytoin, rifampicin

kokortikoidy podávané inhalačně nebo v masti. Je popsán případ 67letého pacienta léčeného glibenklamidem 5 mg denně a metforminem 1 700 mg denně [22], u něhož došlo ke zhoršení kompenzace diabetu 3 týdny po nasazení inhalačního flutikazonu 2 mg denně. S odstupem byl nasazen budesonid 2 mg denně, což opět vedlo k dekompenzaci diabetu [23]. Nižší dávky inhalačních glukokortikoidů pacient toleroval (flutikazon 0,5 mg denně i budesonid 0,8 mg denně). Dále jsou popsány případy 2 pacientů s porušenou glukózovou tolerancí a s generalizovanou psoriázou, u kterých halcinoid ve formě 0,1% masti, resp. betametazon ve formě 0,1% krému, vyvolal postprandiální hyperglykémii a u jednoho z pacientů dokonce glykosurii [24]. Oba topické přípravky byly podávány 2krát denně v okluzi po dobu 15 dnů.

Další lékové interakce antidiabetik (viz tab. 1)

Hypoglykémie může nastat při kombinaci:

- některých derivátů sulfonylurey a azolových antimykotik podaných systémově [40,41]
- glibenklamidu s ciprofloxacinem nebo gatifloxacinem [25,26]
- repaglinidu s klaritromycinem nebo se sulfametoxazolem a trimetoprimem [34,35]
- repaglinidu s gemfibrozilem [36,37]

Akarbóza může snížit biologickou dostupnost digoxinu zhruba o 40% [39].

Podání jódových RTG kontrastních látek s metforminem může vyvolat renální selhání, proto je třeba metformin

48 hod před takovým RTG vyšetřením vysadit [32,33].

Alkohol u 30% pacientů léčených tolbutamidem vyvolává „flush-like phenomenon“ (disulfiramovou, resp. antibusovou reakci), což může vést v šokový stav [30,31].

Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*, bývá požívaná ve formě čaje nebo extraktů) může snížit účinnost léčby rosiglitazonem [38].

Vybrané klinicky významné lékové interakce léčiv ovlivňujících renin-angiotenzinový systém (RAS)

Do této skupiny patří ACE-inhibitory a blokátory receptoru pro angiotenzin II (ARB).

Kyselina acetylsalicylová

ASA snižuje antihypertenzivní účinnost ACE-inhibitorů u některých pacientů v dávkách 300 mg ASA denně a více, nižší dávky účinnost ACE-inhibitorů neovlivňují [42].

Nesteroidní antiflogistika

U většiny nesteroidních antiflogistik (NSA) existují důkazy, že snižují účinky antihypertenziv, což platí i o léčivech ovlivňujících RAS [43]. Tato léková interakce sice nemusí být u všech pacientů klinicky vyjádřena, je však vhodné pacienty před neuváženým užíváním NSA varovat a při neúspěchu antihypertenzní terapie po nadužívání NSA pátrat.

Kombinace NSA a léčiv ovlivňujících RAS může zvýšit riziko poškození ledvin [44] a způsobit hyperkalemii [45].

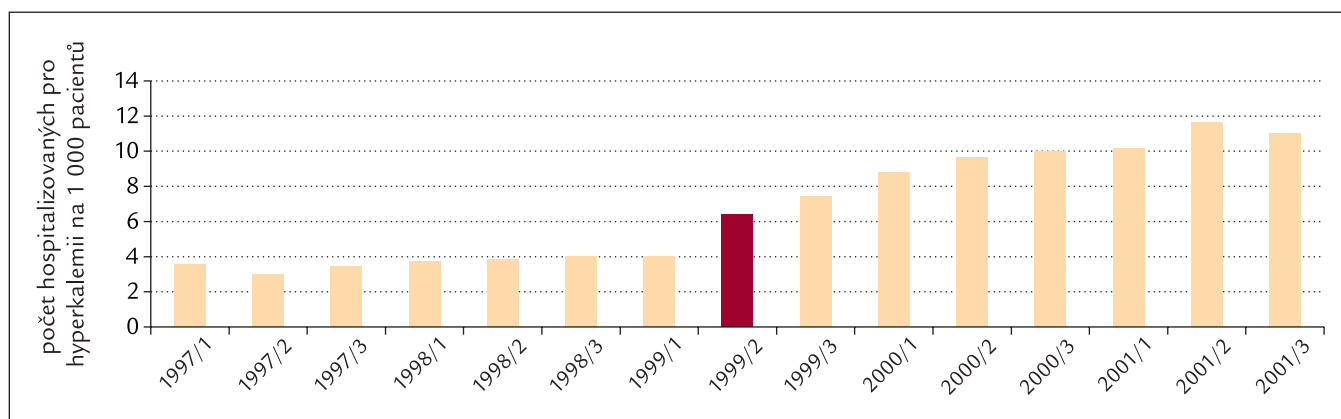
Spironolakton

Spironolakton zvyšuje plazmatické koncentrace kalía. Léky ovlivňující RAS též

zvyšují plazmatické koncentrace kalía, je prokázáno, že u určitého procenta pacientů, kteří užívají kombinaci těchto léčiv, dochází ke klinicky významné hyperkalemii, jak vyplývá z následujícího textu. V klinické studii RALES, zveřejněné v roce 1999, bylo zjištěno, že kombinace spironolaktonu a ACE-inhibitorů snížila relativní riziko úmrtí pacientů se srdečním selháním o 30% [46]. Brzy po publikaci těchto povzbudivých výsledků lékaři v běžné klinické praxi výrazně zvýšili preskripci této kombinace, avšak podcenili riziko hyperkalemie. To vedlo k dramatickému zvýšení hospitalizovanosti pacientů pro hyperkalemii (graf 1) a úmrtí těchto pacientů, jak dokládá kanadská studie z roku 2004 [47]. Zvláště rizikovou skupinou pro vznik hyperkalemie jsou pacienti s renálním selháním a diabetici, a to i diabetici s normální renální funkcí. Sérii 44 kazuistik pacientů hospitalizovaných pro závažnou hyperkalemii popsali ve svém článku Wrenger et al již v roce 2003 [48]. Celkem 35 ze 44 pacientů mělo diabetes mellitus 2. typu. Zajímavé je, že 40 pacientů hospitalizovaných pro hyperkalemii současně užívalo i kličková diuretika, která naopak zvyšují vylučování kalía z organismu, tento účinek však byl „přeregulován“ kombinací spironolaktonu s ACE-inhibitory (resp. s ARB) do hyperkalemie, která v uvedených případech nebyla včas rozpoznána.

Vybrané klinicky významné lékové interakce statinů

Účinky jednotlivých statinů na léčbu dyslipidemie jsou srovnatelné, avšak jejich lékové interakce nikoliv, neboť statiny se díky své odlišné chemické struktuře metabolizují rozdílným způ-



Graf 1. Míra hospitalizací pro hyperkalemii před a po zveřejnění studie RALES v roce 1999 (Juurlink, 2004).

sobem. Tab. 3 ukazuje, jakými izoenzymy cytochromu P-450 jsou jednotlivé statiny metabolizovány. V dalším sloupci jsou uvedeny léky, které jsou inhibitory příslušného izoenzymu a které při současném podání zvyšují plazmatické koncentrace statinu, čímž zvyšují riziko vzniku myopatie a rhabdomyolýzy. V posledním sloupci jsou uvedeny induktory příslušného izoenzymu, které naopak snižují plazmatické koncentrace statinu, a mohou tedy potlačit jeho účinky.

Na vzniku nejzávažnějších lékových interakcí se podílí **simvastatin**, proto je jeho současné podávání s řadou léků kontraindikované, např. s klaritromycinem [49], ketokonazolem [50], itrakonazolem [51]. Při současném podání těchto léků dochází k mnohonásobnému navýšení plazmatických koncentrací simvastatinu, jsou popsány případy závažného poškození pacientů i úmrtí. Velmi významné jsou interakce s verapamilem [49] a dalšími inhibitory CYP3A4 (tab. 3). Podobně nebezpečné interakce vyvolávají inhibitory CYP3A4 u lovastatinu [52].

Atorvastatin klinicky významně interaguje s týmiž léky, plazmatické koncentrace atorvastatinu přitom stoupají poněkud menší měrou než se simvastatinem [49]. Kombinace těchto léků proto zpravidla lze podávat, ovšem za podmínek dodržování určitých opatření: nepodávání maximálních dávek atorvastatinu, nepožívání grapefruitové šťávy (která též plazmatické koncentrace atorvastatinu zvyšuje), poučení pacienta o příznacích

rhabdomyolýzy, pečlivé kontroly stavu pacienta.

Fluvastatin je metabolizován na CYP2C9, interaguje s menším počtem příslušných léků než simvastatin nebo atorvastatin, přičemž tyto interakce jsou pouze nevýznamné [53] nebo středně závažné. U všech statinů je třeba mít na paměti, že současné podání fibrátů u řady pacientů přispěje k léčbě dyslipidemie, ale též zvyšuje riziko rhabdomyolýzy (viz souhrny údajů o příslušných přípravcích – SPC).

Diskuze

Z uvedeného vyplývá, že pacient s diabetes mellitus může být ohrožen lékovými interakcemi antidiabetik a jiných léků, které nezdědka užívá pro přidružené choroby. Samotný fakt, že dva léky spolu interagují, většinou neznamena, že by zásadně neměly být současně podávány, většinou stačí zachovávat určitá opatření (např. sledovat kalemii, poučit pacienta o riziku a upozornit jej na varovné příznaky, snížit dávky léků apod.). Předepisující lékař by měl pro konkrétního pacienta vždy porovnat přínos a riziko a zvážit, kdy je další podávání určité kombinace nevhodné. Typickým příkladem, že riziko bývá podceňováno a že rozhodování není jednoduché, jsou rozdílné výsledky podávání kombinace spironolaktonu a ACE-inhibitoru v klinické studii (snížení úmrtí) [46] a v reálné klinické praxi (zvýšení úmrtí) [47]. Aby lékař mohl riziko odpovědně posoudit,

měl by znát jednak pacienta (včetně jeho medikace) a jednak povahu rizika, kterou léková interakce přináší. Lékař může nalézt potřebné informace v dokumentu Souhrn údajů o přípravku (dále SPC, lze je získat např. v programu AISLP nebo bezplatně na www.sukl.cz). Problém je v tom, že takových informací o lécích je velké množství a že jsou průběžně pozměňovány. Čas lékaře potřebný ke kontinuálnímu vzdělávání má své reálné hranice, navíc lidská paměť není neomezená, nikdo není schopen si zapamatovat ani 2 900 kontraindikovaných lékových interakcí, které jsou tč. v ČR výrobci léků stanoveny. Existuje několik způsobů, jak dilema řešit:

- poskytnout lékaři dostatečné odborné informace o konkrétní lékové interakci v čase, kdy je preskripce prováděna; toto lze za pomoci počítačových programů, které „hlídají“ preskripci a v případě předpisu dvou interagujících léků lékaře na toto upozorní a nabídnou podrobné informace.
- lékárník může identifikovat lékovou interakci i v případě, že oba léky předepsali dva rozdílní lékaři.
- zdravotní pojišťovna může jednotlivým lékařům pravidelně (např. 1krát ročně) poskytovat informace, jaké závažné lékové interakce se v preskripci jejich pacientů vyskytují.
- informace o rizicích farmakoterapie (včetně lékových interakcí) by měly být součástí kontinuálního vzdělávání lékařů.

Optimální pro bezpečnost pacientů by bylo tyto metody vzájemně kombinovat, neboť každá z nich má určité výhody i nedostatky. Diskuze k těmto metodám by byla zajímavá, avšak překročila by rámec této publikace. Autoři této práce se též domnívají, že bližší spolupráce lékařů s lékárníky a lékařů navzájem by byla přínosem ke zvýšení bezpečnosti, a tedy i kvality poskytování zdravotní péče.

Literatura

- Pirmohamed M, James S, Meakin S et al. Adverse drug reactions as a cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15–19.
- Sawicki PT, Siebenhofer A. Betablocker treatment in diabetes mellitus. *J Intern Med* 2001; 250: 11–17.
- Kotler MN, Berman L, Rubenstein AH. Hypoglycaemia precipitated by propranolol. *Lancet* 1966; 2: 1389–1390.
- Deacon SP, Karunanayake A, Bernett D. Acebutolol, atenolol, and propranolol and metabolic responses to acute hypoglycaemia in diabetics. *Br Med J* 1977; 2: 1255–1257.
- McMurtry RJ. Letter: Propranolol, hypoglycemia, and hypertensive crisis. *Ann Intern Med* 1974; 80: 669–670.
- Samii K, Ciancioni C, Rottembourg J et al. Letter: Severe hypoglycaemia due to beta-blocking drugs in haemodialysis patients. *Lancet* 1976; 1: 545–546.
- Angelo-Nielsen K. Timolol topically and diabetes mellitus. *JAMA* 1980; 244: 2263.
- Newman RJ. Comparison of propranolol, metoprolol, and acebutolol in insulin-induced hypoglycaemia. *Br Med J* 1976; 2: 447–449.
- Veenstra J, van der Hulst JP, Wildenborg IH et al. Effect of antihypertensive drugs on insulin absorption. *Diabetes Care* 1991; 14: 1089–1092.
- Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR et al. Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *JAMA* 1997; 278: 40–43.
- Herings RM, de Boer A, Stricker BH et al. Hypoglycaemia associated with the use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet* 1995; 345: 1195–1198.
- Ryan JR, LaCorte W, Jain A et al. Hypertension in hypoglycemic diabetics treated with beta-adrenergic antagonists. *Hypertension* 1985; 7: 443–446.
- Shepherd AM, Lin MS, Keeton TK. Hypoglycemia-induced hypertension in a diabetic patient on metoprolol. *Ann Intern Med* 1981; 94: 357–358.
- Ostman J, Arner P, Haglund K et al. Effect of metoprolol and alprenolol on the metabolic, hormonal, and haemodynamic response to insulin-induced hypoglycaemia in hypertensive, insulin-dependent diabetics. *Acta Med Scand* 1982; 211: 381–385.
- Efficacy of atenolol and capropril in reducing risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabets Study Group. *BMJ* 1998; 317: 713–720.
- McMurtry RJ. Letter: Propranolol, hypoglycemia, and hypertensive crisis. *Ann Intern Med* 1974; 80: 669–670.
- Kaye R, Athreya BH, Kunzmann EE et al. Antipyretics in patients with juvenile diabetes mellitus. Comparison of salicylate and a salicylate substitute (experimental preparation PAJ-102). *Am J Dis Child* 1966; 112: 52–55.
- Reid J, Lightbody TD. The insulin equivalence of salicylate. *Br Med J* 1959; 1: 897–900.
- Kubacka RT, Antal EJ, Juhl RP et al. Effects of aspirin and ibuprofen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in healthy subjects. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 20–26.
- Cattaneo AG, Caviezel F, Pozza G. Pharmacological interaction between tolbutamide and acetylsalicylic acid: study on insulin secretion in man. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990; 28: 229–234.
- David DS, Cheigh JS, Braun DW Jr et al. HLA-A28 and steroid-induced diabetes in renal transplant patients. *JAMA* 1980; 243: 532–533.
- Faul JL, Tormey W, Burke C et al. High dose inhaled corticosteroids and dose dependent loss of diabetic control. *BMJ* 1998; 317: 1491.
- Faul JL, Cormican LJ, Tormey VJ et al. Deteriorating diabetic control associated with high-dose inhaled budesonide. *Eur Respir J* 1999; 14: 242–243.
- Gomez EC, Frost P. Induction of glycosuria and hyperglycemia by topical corticosteroid therapy. *Arch Dermatol* 1976; 112: 1559–1562.
- Roberge RJ, Kaplan R, Frank R et al. Glyburide-ciprofloxacin interaction with resistant hypoglycemia. *ANN Emerg Med* 2000; 36: 160–163.
- Menzies DJ, Dorsainvil PA, Cunha BA et al. Severe and persistent hypoglycemia due to gatifloxacin interaction with oral hypoglycemic agents. *Am J Med* 2002; 113: 232–234.
- Prozac (fluoxetine). Eli Lilly and Company Ltd. UK Summary of product characteristics, March 2007.
- Sawka AM, Burgart V, Zimmerman D. Loss of hypoglycemia awareness in an adolescent with type 1 diabetes mellitus during treatment with fluoxetine hydrochloride. *J Pediatr* 2000; 136: 394–396.
- Takhar J, Williamson P. Hypoglycemia associated with high doses of sertraline and sulphonylurea compound in a noninsulin-dependent diabetes mellitus patient. *Can J Clin Pharmacol* 1999; 6: 12–14.
- Lao B, Czyzyk A, Szutowski M et al. Alcohol tolerance in patients with non-insulin-dependent (type 2) diabetes treated with sulphonylurea derivatives. *Arzheim Forsch* 1994; 44: 727–734.
- Souhrn údajů o přípravku: Dirastan (tolbutamid), Zentiva, 2004 (AISLP 2006/1).
- McCartney MM, Gilbert FJ, Murchison LE et al. Metformin and contrast media – a dangerous combination? *Clin Radiol* 1999; 54: 29–33.
- Souhrn údajů o přípravku: Metformin Léčiva (metformin). Zentiva 2004 (AISLP 2005/2).
- Niemi M, Kajosaari LI, Neuvonen M et al. The CYP2C8 inhibitor trimethoprim increases the plasma concentrations of repaglinide in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 57: 441–447.
- Niemi M, Neuvonen PJ, Kivistö KT. The cytochrome P450A4 inhibitor clarithromycin increases the plasma concentrations and effects of repaglinide. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 58–65.
- Niemi M, Backman JT, Neuvonen M et al. Effects of gemfibrozil, intraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia* 2003; 46: 347–351.
- Souhrn údajů o přípravku: Novonorm (repaglinid). Novo Nordisk 2004 (AISLP, 2005/2).
- Miura T, Ueno K, Tanaka K et al. Impairment of absorption of digoxin by acarbose. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 654–657.
- Hruska MW, Cheong JA, Langaee Ty et al. Effect of St. John's wort (Hypericum perforatum) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: P1–104 (abstract).
- Krishnaiah YS, Satyanarayana S, Visweswaram D. Interaction between tolbutamide and ketoconazole in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 205–207.
- Lazar JD, Wilner KD. Drug interactions with fluconazole. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (Suppl 3): S327–S333.
- Niemi M, Backman JT, Neuvonen M et al. Effects of fluconazole and fluvoxamine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 194–200.
- Guazzi MD, Campodonico J, Celeste F et al. Antihypertensive efficacy of angioten-

sin converting enzyme inhibition and aspirin counteraction. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 79–86.

44. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289–300.

45. Bouvy ML, Heerding ER, Hoes AW et al. Effects of NSAIDs on the incidence of hospitalisations for renal dysfunction in users of ACE inhibitors. *Drug Saf* 2003; 26: 983–989.

46. Kurata C, Uehara A, Sugi T et al. Syncope caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Jpn Circ J* 1999; 63: 1002–1003.

47. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation*

Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717.

48. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543–551.

49. Wrenger E, Müller R, Moesenthin M et al. Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. *BMJ* 2003; 327: 147–149.

50. Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1140–1146.

51. Souhrn údajů o přípravku: Nizoral (ketokonazol). Janssen Cilag 2006 (AISLP, 2006/4). Souhrn údajů o přípravku Zocor (simvastatin). MSD 2008 (AISLP, 2008/2).

52. Neuvonen PJ, Kantola T, Kivistö KT. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with CYP3A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 332–341.

53. Neuvonen PJ, Jalava KM. Itraconazole drastically increases plasma concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 54–61.

54. Kivistö KT, Kantola T, Neuvonen PJ. Different effects of itraconazole on the pharmacokinetics of fluvastatin and lovastatin. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 49–53.

MUDr. Michal Prokeš

www.drugagency.cz

e-mail: prokes@drugagency.cz

Doručeno do redakce: 24. 11. 2008