

Tromboembolická komplikace jako následek možné lékové interakce

PharmDr. Veronika Müller Závalová, Ph.D., Ústav humánní farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická fakulta, Brno II. chirurgická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

ÚVOD

Léčba aterosklerotických komplikací vyžaduje podávání širokého spektra farmak, u kterých riziko interakcí stoupá úměrně jejich počtu. Proto je potřeba každou indikaci pečlivě zvážit s ohledem na možné ovlivnění farmakokinetiky a dynamiky účinku všech léčiv. Účelem této kazuistiky je popsat riziko interakce mezi nezbytně podávanou antiagregací ve vztahu k podpůrné farmakoterapii.

KAZUISTIKA

V únoru 2012 přichází na základě předchozího rozhodnutí Indikační komise II. chirurgické kliniky Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně pacientka, 74 let, k plánovanému provedení periferní angiografie a eventuálně PTA (perkutánní transluminální angioplastika) pravé dolní končetiny. Pacientka udává bolestivost pravé dolní končetiny přetrvávající přibližně dva roky se subjektivním pocitem progresu a klaudikačním intervalem t. č. 30-40 metrů.

Celková anamnéza pacientky je dána incidencí těchto onemocnění:

- ischemická choroba dolních končetin
- DM II. typu na kombinované terapii perorálních antidiabetik a inzulínu
- hypertenze
- ischemická choroba srdeční
- hyperlipoproteinémie
- vředová choroba gastroduodena
- a osteoporóza

Vzhledem k výskytu rozsáhlých komorbidit je pacientka přijímána s následující medikací:

- metformin 1000 mg 0-0-1
- isosorbid mononitrát 100 mg ½-0-0,
- inzulín aspart 20j-20j-18j
- nitroglycerin 0,5 mg ¼-0-1/2,
- furosemid 40 mg 1-0-0
- atenolol 100 mg 1-0-0
- ASA 100 mg 0-1-0
- kaptopril 25 mg p.p.

- bromazepam 3 mg 0-0-0-1/2
- spironolakton 25 mg 0-1-0
- losartan 50 mg 1-0-0
- omeprazol 20 mg 1-0-1
- naftidofuryl 100 mg 1-0-1

Na základě angiografického vyšetření je pacientce stanovena diagnóza - Ateroskleróza končetinových tepen se stenózou na **a. femoralis dx** a **a. poplitea dx**. Jako následující postup je zvolena dilatace stenotických oblastí metodou PTA vedoucí k výraznému zlepšení plnění periferie s hmatnou pulzací na **a. poplitea** i **a. tibialis**.

Vzhledem k nálezu a chirurgické intervenci je pacientka převedena na duální antiagregační terapii (ASA 100 mg a clopidogrel 75 mg). Při propuštění je pacientka kardiopulmonálně stabilizovaná, cítí se dobře, neguje klidové bolesti a subjektivně udává zlepšení prokrvení pravé dolní končetiny.

Po třech týdnech od propuštění je pacientka akutně přijata na oddělení II. chirurgické kliniky s uzavěrem **a. femoralis** a kritickou ischemií pravé dolní končetiny. Pacientka udává limitace v chůzi s nutností zastavit již po deseti metrech, objevuje se brnění prsů a snížená hybnost a cit v končetině. Angiografickým vyšetřením je pacientce diagnostikován a lokalizován trombotický uzávěr.

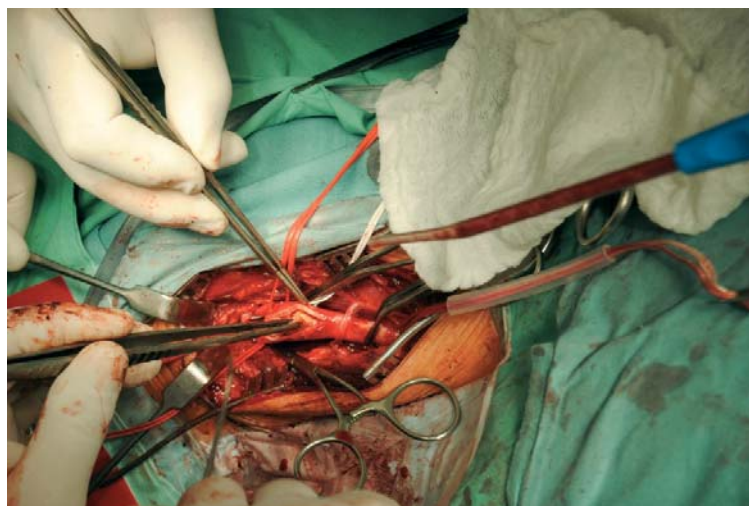
Pacientka je po kompenzaci celkového zdravotního stavu propuštěna do domácí péče s doporučením dostatečné fyzické aktivity a dalších režimových opatření.

V průběhu hospitalizace došlo k optimalizaci a racionalizaci farmakoterapie následujícím způsobem:

- inzulín detemir 24j v 22 hod.,
- inzulín aspart 14j-14j-14j,
- furosemid 40 mg 1-0-0,
- ASA 100 mg 0-1-0,
- losartan 50 mg 1-0-0,
- pantoprazol 20 mg 0-0-1,
- isosorbid mononitrát 100 mg ½-0-0,
- spironolakton 25 mg 0-1-0,
- clopidogrel 75 mg 1-0-0,
- metoprolol ZOK 50 mg 1-0-0,
- rosuvastatin 20 mg 0-0-1,
- sertralin 100 mg 1-0-0,
- glycerol trinitrát spr. p.p..

DISKUZE

Začlenění antiagregačních látek do terapie je indikováno u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, po prodělané perkutánní koronární intervenci (PCI) s implantací stentu a nebo u pacientů s vysokým rizikem vzniku závažných kardiovaskulárních komplikací. V mnoha případech se jedná o duální kombinaci látek - clopidogrelu a acetylsalicylové kyseliny.



Obrázek č. 1: Lokalizace trombu v *a. femoralis dx*.

Literatura

1. Mehta A., Mehta D., Loganathan J., Paladugu N., Bhalodkar N.C.: Clopidogrel With Proton Pump Inhibitors: Safe or Not? *Clin. Cardiol.*, 2011, 34(1): 528-531.
2. Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T., Szmítka P.E., Austin P.C., Tu J.V., Henry D.A., Kopp A., Mamdani M.M.: A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*, 2009, 180(7): 713-718.
3. Yu K.H., Ku J.C., Lin S.L.: Drug Interaction between Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors. *Acta Cardiol. Sin.*, 2010, 26:1-6.
4. Ma T.K., Lam Y.Y., Tan V.P., Yan B.P.: Variability in response to clopidogrel: how important are pharmacogenetics and drug interactions? *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2011, 72(4):697-706.
5. Chen M., Wei J.F., Xu Y.N., Liu X.J., Huang D.J.: A meta-analysis of impact of proton pump inhibitors on antiplatelet effect of clopidogrel. *Cardiovasc Ther.*, 2012, 30(5):227-33.
6. Fernando H., Dart A.M., Peter K., Shaw J.A.: Proton pump inhibitors, genetic polymorphisms and response to clopidogrel therapy. *Thromb. Haemost.*, 2011, 105(6):933-44.
7. Bates E.R., Lau W.C., Angiolillo D.J.: Clopidogrel-Drug Interactions. *JACC*, 2011, 57(11):1251-63.



Obrázek č. 2: Detailní zobrazení trombu odstraněného z a. femoralis.

V souvislosti s touto léčbou signifikantně narůstá riziko krvácivých komplikací (GIT, mozek, močový trakt), které dosahuje incidence až 4,5% pacientů po roční terapii.¹ U predisponovaných pacientů, s vředovou gastroduodenální chorobou v anamnéze apod., je nebezpečí vzniku takovéto komplikace mnohem vyšší. Proto jsou preventivně podávány inhibitory protonové pumpy (PPI - omeprazol,

lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol). Stále větší množství klinických studií však poukazuje na asociaci tromboembolických komplikací a komedikace PPI a clopidogrelu.^{2,3}

Clopidogrel je pro-léčivo, které je konvertováno do formy aktivního metabolitu prostřednictvím cytochromu P450 2C19. Tato isoforma je polymorfní a na základě genetické variability existují v populaci jedinci se schopností různé aktivace léčiv v závislosti na tomto cytochromu⁴ odpovídající nedostatečné/nadměrné inhibici agregace trombocytů. Některé inhibitory protonové pumpy jsou tímto cytochromem P450 2C19 také metabolizovány a navíc vykazují schopnost jeho inhibice. To se ve výsledku projeví jako neefektivita terapie clopidogrelem a incidencí KV komplikací.⁵ Vzhledem k časté komedikaci těmito léčivy je věnována velká pozornost klinického výzkumu studiu právě tohoto vzájemného ovlivnění. Avšak kontroverze získaných výsledků

klinických a biochemických studií nedokládá jednoznačně závažnost vzniklých interakcí. V kategorii inhibitorů protonové pumpy existuje několik látek s rozdílným inhibičním potenciálem biotransformace clopidogrelu do aktivní formy cytochromem P450 2C19. Zatímco lansoprazol a omeprazol disponují výraznější schopností inhibice, pantoprazol s vysokou pravděpodobností nevykazuje interakci s clopidogrelem.^{6,7}

ZÁVĚR

V klinické praxi není indikace současného podání clopidogrelu a inhibitorů protonové pumpy výjimečná. Vzhledem k minimalizaci rizika vzniku kardiovaskulárních komplikací tromboembolického charakteru je v současné době považována kombinace clopidogrel – pantoprazol za nejméně rizikovou.

Novinky z nakladatelství Maxdorf



Jan Škrha

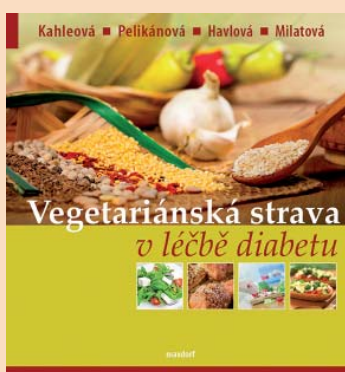
Hypoglykemie

Od patofyziologie ke klinické praxi
Maxdorf 2013, 176 str., edice Jessenius
ISBN: 978-80-7345-319-0
Cena: 495 Kč
Formát: B5, vázaná

Anotace

Monografie je zaměřená na teoretické a praktické informace o současném pohledu na hypoglykemické stavy. V první části jsou uvedena základní fakta o B-buňce, syntéze, sekreci a působení inzulínu na fyziologických podmínkách, dále pak změny, které hypoglykemie vyvolává. Hlavní část knihy je zaměřena na diagnostiku a terapii hypoglyke-

mických stavů. Široká problematika přesahuje rámec diabetologie, i když při diabetu jsou hypoglykemie nejčastější a v současné době jsou středem pozornosti. Diagnostická rozvaha lékaře se má opírat o patogenetický i klinický přístup. Lékař si tak může osvojit algoritmus při vyšetřování zejména v oblasti nediabetických hypoglykemií. V části věnované diabetu jsou uvedeny nejen současné cíle léčby, ale zároveň je zdůrazněn požadavek na individualizovaný přístup k terapii inzulínem i dalšími antidiabetiky. Čtenář tak získává zcela aktuální poznatky v oblasti, kde správná diagnostika, příčiny a léčba mají zásadní význam pro pacienta a perspektivu vývoje jeho dalšího zdravotního stavu. Autor využívá letitých zkušeností s diagnostikou a léčbou těchto stavů a předává je lékařům pro potřeby jejich klinické praxe.



Hana Kahleová, Terezie Pelikánová,
Vladimíra Havlová, Růžena Milatová

Vegetariánská strava v léčbě diabetu

Maxdorf 2013, 326 str.
ISBN: 978-80-7345-344-2
Cena: 395 Kč
Formát: 210 × 220 mm,
plnobarevný tisk na křídě, brožovaná

Anotace

Optimální složení diet pro nemocné s diabetem z hlediska dlouhodobého ovlivnění hmotnosti a metabolických ukazatelů je stále předmětem diskusí. Jednou z variant, která vybočuje z běžně doporučeného schématu konvenčních diabetických diet, je vegetariánská strava. Prevalence diabetu 2. typu je 2x nižší u vegetariánů než u běžné populace, vegetariáni

se dožívají v průměru o 3 roky delšího věku než běžná populace a mají o 25% nižší úmrtnost na nemoci srdce a cév i nižší výskyt maligních nádorů. Vegetariánství však bývá často motivováno jinými než zdravotními okolnostmi a nesprávně sestavený vegetariánský jídelníček může mít značně negativní dopad na zdraví diabetika. Předkládaná kniha vychází ze špičkového českého diabetologického pracoviště a jako první v naší literatuře zpracovává toto téma na solidní odborné úrovni, avšak současně prakticky – jako moderně koncipovanou kuchařku. WHO i Americká dietologická asociace (2009) vydaly oficiální prohlášení, že dobře plánovaná vegetariánská strava může být prospěšná v prevenci i léčbě diabetu 2. typu. V současné době je zvažováno, že vegetariánská strava bude zařazena do doporučení České diabetologické společností ČLS JEP jako dietní alternativa pro pacienty s diabetem.