

ZNÁMÝ CIMETIDIN V NOVÝCH NEZNÁMÝCH INDIKACÍCH

Mgr. Jana Gregorová
Nemocniční lékárna
FN Na Bulovce, Praha

V rubrice „Lékové interakce“ si v dnešním čísle připomeneme léčivo, se kterým už se v běžné klinické praxi nesetkáme – je jím cimetidin.

DRUHÝ PŘÍPAD

Lékařka chtěla cimetidin pro syna „...práve kvůli imunomodulačním účinkům, protože venku se používá a funguje...“ Cimetidin jí byl doporučen dětskou lékařkou pro syndrom PFAPA (Marshallův syndrom).

Syndrom PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis) byl popsán v roce 1989. Vyskytuje se u dětí mladších než 5 let a manifestuje se teplotami trvajících 3–6 dní, které jsou doprovázeny dalšími celkovými symptomy (nachlazení, pocení, bolesti hlavy, svalové a kostní bolesti...), aftózní stomatitidou a/nebo faryngitidou, poté následuje různě dlouhé období bezpříznakové (nejčastěji 2–8 týdnů).

Léčba tohoto syndromu je sporná vzhledem k nedostatku epidemiologických informací o jeho prevalenci a vzhledem k absenci kontrolovaných studií. Používají se kortikosteroidy systémově i lokálně, bylo hlášeno několik případů tonsilektomie a/nebo adenoidektomie s kurativním záměrem.

Bylo popsáno podávání cimetidinu v dávce 150 mg 1–2x denně (20–40 mg/kg/den) ve skupině 28 pacientů, u 8 pacientů trvalo bezpříznakové období po nejméně 6 měsících. Použití bylo opřeno o popisované imunomodulační účinky cimetidinu.

(Poznámka: nedovedu posoudit dopad blokady androgenních receptorů cimetidinem u chlapců a pokládám toto podávání za rizikové.)

ZÁVĚREM

Jako odborníci na léčiva bychom měli být připraveni na to, že některá léčiva mohou mít i jiné farmakodynamické účinky, než které máme zažité.

Měli bychom být schopni posoudit váhu některých tvrzení o lécích i tím, že si některé studie pozorně přečteme nebo vzneseme dotaz na léková informační střediska, a na základě těchto údajů zhodnotíme poměr přínos/riziko pro každého pacienta jednotlivě.

Pro naši pacientku pravděpodobně užívání cimetidinu nebude představovat žádné větší riziko a podle výsledků některých studií, přestože malých, může mít z podávání cimetidinu prospěch. Avšak některé pacienty s jinou lékovou anamnézou by mohla neuvážená aplikace závěrů těchto studií ohrozit významnými lékovými interakcemi.

Podávání cimetidinu malému chlapci bych považovala za rizikové, protože nikdo není schopen odhadnout riziko jeho antianrogenního účinku.

Literatura u autorů

Cimetidin je nejstarším zástupcem H₂-blokátů. Postupně byl nahrazen novějšími látkami ranitidinem a famotidinem – látkami s menšími nežádoucími účinky a menším interakčním potenciálem. Připomenou jenom některé vlastnosti cimetidinu.

Cimetidin:

- inhibuje izoenzymy 1A2, 2C19, 2D6, 3A4, proto může docházet k lékovým interakcím s léčivými, která jsou těmito enzymy metabolizována a nejsilněji je inhibován izoenzym 2D6;
- je substrátem Pgp a z toho vyplývá možnost dalších lékových interakcí s léčivými, která jsou substráty, inhibitory nebo induktory tohoto transportního proteinu;
- snižuje pH žaludku, a tím může být ovlivněna (snižena) biologická dostupnost léčiv, jejichž vstřebávání je závislé na dostatečné kyselosti žaludeční šťávy (ketokonazol, itraconazol).

Cimetidin blokuje androgenní receptory (slabý antiandrogenní účinek), proto se po jeho podávání může vyskytnout u mužů gynekomastie nebo reverzibilní impotence. U seniorů může ve vyšších dávkách (více než 900 mg) vyvolat stavy zmatenosti v důsledku nežádoucího působení v CNS. Vylučuje se ze 70% v nezměněné formě ledvinami.

Cimetidin už není v ČR registrován, může být dovezen v rámci mimořádného dovozu (Cimetac 400 mg 50 tbl asi 1 500 Kč) a jeho použití podléhá všem podmínkám pro použití neregistrovaného přípravku (hlášení SÚKL atd.). (Původně registrovaný přípravek Primamet 200 mg 100 tbl – cena asi 100 Kč.)

PROČ TEDY O CIMETIDINU PSÁT?

V poslední době jsem se setkala se dvěma případy požadavku na podávání cimetidinu.

PRVNÍ PŘÍPAD

Onkologická pacientka, nar. 1951, karcinom intrahepatálních žlučových cest, cholangioepitelární karcinom jater.

Léková anamnéza (pacientka si přála chronickou medikací užívat sama):

Flavobion 3x 1 tbl

Essentiale 3x 2 tbl

Primamet (cimetidin 200 mg v tableti) 3x 2 tbl

Selen 3 – 3 – 2

Wobenzym 3x 4

K použití cimetidinu v lékové anamnéze jsem měla připomínky – jednak mi nebyla jasná diagnóza a jednak jsem se domnívala, že by bylo vhodnější nahradit ho třeba právě famotidinem, látkou ze stejné skupiny s možností jednoduššího dávkování a s interakčně bezpečnějším výhledem, pokud by bylo potřeba do terapie zařadit další léčivo (což u onkologické nemocny není nic výjimečného).

Od praktického lékaře pacientky mi přišla odpověď, že „... je u pacientky velmi vhodná léčba cimetidinem ve vysoké dávce 1 200 mg denně, kde je jednoznačně v zahraničí prokázán antineoplastický účinek – tlumí adhezi nádorových buněk k endotelu a zabraňuje diseminaci metastáz, v dlouhodobé terapii H₂-antagonisté blokují supresorové T-lymfocyty, mají imunomodulační účinky a zlepšují imunoregulační index. To je již dlouho známo, v ČR však bylo málo zkušeno, tento efekt byl zatím prokázán pouze u cimetidinu v klinických studiích na chirurgických pacientech v SRN. Bohužel cimetidin působí největší inhibici cytochromu P-450, ale to je jistá daň za účinnost...“

Výsledky několika studií opravdu naznačují, že cimetidin (nikoli ranitidin a famotidin) má další farmakodynamické účinky, tedy nejen blokádu H₂-receptorů.

Cimetidin podle těchto studií má pravděpodobně určitý potenciál k antitumorózní aktivitě, která je zprostředkována třemi rozdílnými účinky:

1. přímým inhibičním účinkem na růst nádoru a inhibiční angiogeneze;
2. imunomodulačním účinkem – zlepšením imunitní odpovědi hostitele proti nádorovým buňkám;
3. inhibičním účinkem na migraci a adhezi nádorových buněk k endoteliálním buňkám, snížením exprese povrchových adhezivních molekul nádorových buněk (popsáno např. u nádorových buněk slinných žláz, které napadají nervové tkáně).

Většina těchto studií je *in vitro* nebo na zvířecích modelech.

V jedné malé studii na skupině 64 pacientů po kurativní operaci kolorektálního karcinomu byla demonstrována prodloužená doba přežití a snížení počtu metastáz u skupiny pacientů užívajících po dobu jednoho roku fluorouracil + 800 mg cimetidinu denně oproti skupině, která užívala samotný fluorouracil. Ve skupině s cimetidinem byl pozorován přínos pouze u pacientů s vysokou expresí určitých antigenů (sL-x a sL-a) na povrchu nádorových buněk (antigeny sL-x a sL-a jsou ligandy pro E-selektin endoteliálních buněk, byla popsána snížená exprese E-selektinu po podávání cimetidinu). Zmiňované antigeny exprimují i další tumory (karcinom ezoesofagu, žaludku, plic, pankreatu, ovaria, prsu, biliárního traktu).

