Lékové interakce antihypertenziv s ostatními léčivy používanými v kardiologii

Marek Lapka

Kardiovaskulární onemocnění představují dlouhodobě jednu z hlavních příčin morbidity a mortality dospělé populace v Evropě, potažmo i v České republice. V počtech distribuovaných a předepisovaných balení léčivých přípravků tvoří preference ATC (Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv) právě léčiva kardiovaskulárního systému z celkového objemu vydaných léčiv. Lékové interakce (LI) jsou závažnou příčinou toxicity a komplikací z nežádoucích účinků léků. Jejich rozpoznání je často diferenciálně diagnostickým problémem a vyžaduje alespoň základní znalosti farmakologie. Výskyt takovýchto rizik je přímo závislý na množství současně podávaných léků a s rostoucím počtem užívaných léčiv i narůstají pravděpodobnost a dopady LI. Tento článek přinese základní přehled LI mezi základními antihypertenzivy a ostatními léčivy, která se obecně předepisují v léčbě kardiovaskulárních onemocnění.

Úvod

Globální prevalence hypertenze je vysoká a mezi dospělými v západních zemích představuje léčba hypertenze jeden z nejčastějších důvodů návštěv v ordinaci a chronického užívání předepisovaných léků. Situaci neulehčuje fakt, že zhruba polovina hypertoniků nemá adekvátní kontrolu krevního tlaku.[1] Evropská doporučení se k definici hypertenze stavějí jinak než americká doporučení ACC/AHA (Americká kardiologická společnost / Americká kardiologická asociace). Evropská kardiologická společnost a Evropská společnost pro hypertenzi (ESC/ESH), Mezinárodní společnost pro hypertenzi (ISH) a také pokyny Národního institutu pro zdraví a péči (NICE) definují hypertenzi pomocí krevního tlaku v ordinaci jako systolický tlak ≥ 140 mm Hg nebo diastolický tlak ≥ 90 mm Hg.[2] Při individuálním hodnocení pacienta je stanovení diagnózy hypertenze složité a vyžaduje integraci opakovaných měření krevního tlaku za použití vhodné techniky v ordinaci i mimo ni, nicméně schéma pro stanovení diagnózy hypertenze v tomto článku nebude diskutováno.

Farmakologická léčba – antihypertenziva

Celá řada doporučení a metaanalýz dospívá k závěru, že hlavním určujícím faktorem snížení kardiovaskulárního rizika u pacientů s hypertenzí je míra snížení krevního tlaku, nikoli volba konkrétního antihypertenziva. Doporučení pro použití skupin léčiv jsou založena na důkazech klinických studií s ohledem na

benefity, bezpečnost a snášenlivost. Většina pacientů s hypertenzí potřebuje k dosažení cílového krevního tlaku případné kombinace léčiv a rozdílné skupiny umožňují individualizovat terapii na základě individuálních charakteristik a preferencí pacienta.[1–7]

Pokud neexistují žádné specifické indikace pro konkrétní medikaci na základě komorbidit, většina pokynů, včetně doporučení ACC/AHA z roku 2017, doporučuje, aby byla počáteční terapie vybrána z následujících čtyř skupin antihypertenziv:

- thiazidová diuretika nebo diuretika thiazidového typu,
- dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů (nejčastěji dihydropyridin, jako je amlodipin),
- inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI),
- blokátory receptoru pro angiotenzin II (ARB) (sartany).[8]

Systematický přehled dostupných údajů publikovaných ve spojení s doporučeními ACC/AHA z roku 2017 neprokázal žádný významný rozdíl v kardiovaskulární mortalitě mezi pacienty léčenými výše zmíněnými skupinami.[8]

Další úvahy při výběru počáteční terapie:

- Inhibitor ACE nebo ARB by měl být preferován k úvodní monoterapii u pacientů s diabetickou nefropatií nebo nediabetickým chronickým onemocněním ledvin, zvláště je-li komplikováno proteinurií.
- Betablokátory (BB) se již nedoporučují jako iniciální monoterapie při absenci specifické indikace pro jejich použití, jako je ischemická choroba srdeční nebo srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí,[9] nicméně je i tak do tohoto textu zahrneme.

Alfablokátory (doxazosin, terazosin) a centrálně působící látky (α-methyldopa, klonidin, moxonidin, rilmenidin) se používají především pro kombinační léčbu, přesto zde budou také uvedeny. U skupin vhodných pouze pro kombinační léčbu jsou postrádány evidence-based důkazy (EBM) o jejich účinnosti v monoterapii.

Interakční potenciál

Farmakoterapie postupně proniká i do oblasti preventivní medicíny, obzvláště u rizikových osob s metabolickým syndromem. V praxi se může jednat o kombinaci dvou a více léků a odtud vyplývá význam a dopad potenciálních rizik lékových interakcí (LI). Počet dosud popsaných LI je obrovský a může se značně lišit. Farmakokinetické LI se vyznačují převážně změnou koncentrace účinného léčiva na úrovni absorpce, distribuce, metabolismu nebo exkrece. Farmakodynamické LI zahrnují interakce látek na cílovém místě klinického efektu na úrovni receptoru nebo cílové struktury.

Posouzení závažnosti LI, analýza negativního působení a případné dopady, možná potenciace rizika, poměr benefit vs. riziko a management (eliminace rizika, úprava medikace s lékařem aj.) jsou pak nutným zásahem v rámci minimalizace rizik.

V textu se budeme věnovat nejčastějším LI na úrovni zmíněných antihypertenziv s jinými oblíbenými skupinami u farmakoterapie kardiovaskulárního systému.

Potenciální interakce antihypertenziv s ostatními skupinami léčiv v rámci kardiologie

Kombinovaná léčba arteriální hypertenze (AH) je klasickým příkladem racionálního využití pozitivní farmakodynamické LI, kterou zde z jasných důvodů nebudeme blíže rozvádět. Cílem tohoto článku je shrnout případná rizika negativních LI a upozornit na ně.

Inhibitory ACE a antagonisté receptoru pro angiotenzin II

Inhibitory ACE zabraňují produkci angiotenzinu II z angiotenzinu I. Antagonisté receptoru angiotenzinu II jsou selektivnější a zaměřují se na receptor typu I (AT_1), který je zodpovědný za presorické působení. Angiotenzin II se podílí na aktivitě renin-angiotenzin-aldosteronového systému, který reguluje krevní tlak, homeostázu sodíku a vody v ledvinách a kardiovaskulární funkce. Angiotenzin II stimuluje syntézu a sekreci aldosteronu a zvyšuje krevní tlak přímým vazokonstrikčním účinkem.

Vzhledem ke svému účinku na aldosteron mohou ACEI a antagonisté receptoru pro angiotenzin II zvyšovat koncentrace draslíku a mít aditivní hyperkalemické účinky s jinými léčivy. Sklon k hyperkalemii je u těchto látek asi nejčastěji zmiňovaným rizikem a důvodem ke zvýšené opatrnosti při preskripci. Dále léky, které ovlivňují funkci ledvin, mohou zesilovat nežádoucí účinky těchto antihypertenziv.[10] V **tabulce 1** diskutujeme mimo jiné i riziko LI mezi nesteroidními antiflogistiky (NSAID) a sartany.

Pro účely tohoto přehledu použijeme ACEI jakožto skupinu zahrnující kaptopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril a trandolapril a sartany jako skupinu, která zahrnuje kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan a valsartan.

Thiazidová diuretika

U thiazidových diuretik rozlišujeme účinek renální prostřednictvím inhibice reabsorpce NaCl (chlorid sodný) epiteliálními buňkami distálního tubulu a v distálním tubulu zvýšení reabsorpce Ca^{2+} (ionizované kalcium), a účinek extrarenální, k němuž dochází v postkapilárním řečišti vazodilatací, která snižuje návrat krve k srdci a následně i srdeční výdej. K problematickým LI patří podávání thiazidů s digoxinem, kde způsobená hypokalemie může potencovat toxicitu digitalisu. V rámci thiazidových diuretik zde budeme zmiňovat hydrochlorothiazid a chlorthalidon.[11]

V **tabulce 1** jsou prezentovány nejčastěji zmiňované LI u souběžného užití perorálních antikoagulancií a antidiabetik.

Dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů

Blokátory kalciových kanálů snižují tok kalcia do buňky blokem L-typu vápníkového kanálu, čímž dochází k dilataci hladké svaloviny. Nejcitlivější je svalovina cévní, přičemž její uvolnění vede ke snížení cévní rezistence. Blokádou kalciového kanálu klesá vodivost a inotropie myokardu, kdy se snižuje minutový srdeční výdej. Kombinace kalciového blokátoru typu verapamilu a diltiazemu s BB, dále s amiodaronem nebo digoxinem mohou vést k významné bradykardii až srdeční zástavě.[12] Blokátory kalciového kanálu navíc ovlivňují farmakokinetické profily

Tab. 1 **Přehled základních lékových interakcí, jejich rizika a případné řešení**

Skupiny látek	Statiny	PCSK9i	Antiagregancia	Antikoagulancia	Antidiabetika	Digitalisové glykosidy	Antiarytmika
ACEI	Žádná riziková LI A	Žádná riziková LI A	Nízké dávky ASA (≤ 100 mg denně) nemění antihypertenzní účinnost kaptoprilu a enalaprilu.[16] Zvýšené riziko zhoršení renálních funkcí nebo akutního renálního selhání se vyskytuje vzácně[17] B	Žádná riziková LI A	PAD i inzulin Mohou se objevit hypoglykemické reakce. Doporučuje se monitorování hladiny glukózy v krvi	Žádná riziková LI A	Žádná riziková LI A
Antagonisté receptoru pro angiotenzin II (sartany)	Žádná riziková LI A	Žádná riziková LI A	Nízké dávky ASA nemusejí měnit antihypertenzní účinek losartanu. Kombinace všech NSAID a sartanů může zvýšit riziko poškození ledvin a hyperkalemie[18]	Žádná riziková LI A	Žádná riziková LI A	Žádná riziková LI A	Žádná riziková LI A
Thiazidová diuretika	Žádná riziková LI A	Žádná riziková LI A	Žádná riziková LI A	Thiazidy mohou působit proti účinku perorálních antikoagulancií[19]	Thiazidy mohou ovlivnit glukózovou toleranci s možnou úpravou dávky antidiabetika. Metformin je nutno používat opatrně kvůli riziku laktátové acidózy navozenému možným funkčním selháním ledvin souvisejícím s hydrochlorothiazidem[20]	Při současném podávání hydrochlorothiazidu lze očekávat změny hladin sérového draslíku (obzvláště při léčbě digoxinem)	
Blokátory kalciového kanálu	Může dojít ke zvýšení sérové koncentrace statinů Možnost omezit dávku statinů. Při současném podávání je doporučeno sledovat známky rhabdomyolýzy[21] B	Žádná riziková LI A	Žádná riziková LI A	Blokátory kalciových kanálů nezvýšily v klinických studiích farmakokinetiku antikoagulancií	Žádná riziková LI A	Blokátory kalciových kanálů nezvýšily v klinických studiích farmakokinetiku digoxinu	Riziko významné hypotenze Kombinace může vyžadovat sledování nebo úpravu dávky souběžné medikace[22]
Betablokátory (BB)	Žádná riziková LI A	Žádná riziková LI A	Žádná riziková LI A	Žádná riziková LI A	Existuje riziko maskovaných příznaků hypoglykemie, jako je tachykardie nebo pocení[23] B	Zvýšené riziko klinicky relevantní bradykardie[24] B	Zvýšené riziko klinicky relevantní bradykardie[25] B
Alfablokátory	Žádná riziková LI A	Žádná riziková interakce A	Informace o případné LI jsou velice limitované a pravděpodobně k žádné klinicky významné interakci nedochází[26]	Žádná riziková LI A	Žádná riziková LI A	Žádná riziková LI A	Existuje zvýšené riziko klinicky relevantní hypotenze, posturální hypotenze a synkopy[27]
Centrálně působící látky	Žádná riziková LI A	Žádná riziková LI A	Žádná riziková LI A	Žádná riziková LI A	Žádná riziková LI A	Žádná riziková LI A	Riziko významné hypotenze Doporučeno pečlivé pozorování pacientů léčených zvolenou kombinací[28]

A – podle dostupných vědeckých údajů neprobíhá žádná negativní léková interakce; **B** – doporučen monitoring při souběžném užívání

ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; **ASA** – kyselina acetylsalicylová; **LI** – lékové interakce; **NSAID** – nesteroidní antiflogistika; **PAD** – perorální antidiabetika; **PCSK9i** – inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9

celé řady léčiv a vykazují významné LI na úrovni antiarytmik (**tab. 1**).

Betablokátory

Betablokátory (β-blokátory) blokují β-adrenergní reakce a tlumí účinek sympatiku na β-adrenergních receptorech. Odpovědí v rámci kardiovaskulárního systému je negativně inotropní, dromotropní, chronotropní a bathmotropní účinek na srdeční tkáň.

Betablokátory se mohou podílet na farmakodynamických interakcích s jinými léky, které jsou založeny na zesílení nebo antagonismu farmakologických účinků (jako je aditivní snížení krevního tlaku). Kombinace BB s léky zpomalujícími srdeční frekvenci, například blokátory kalciového kanálu, amiodaronem nebo digoxinem, mohou vést k bradykardii až k případným komplikacím. BB mohou zesílit účinek inzulinu a perorálních antidiabetik, kdy mohou zakrýt příznaky nízké hladiny krevního cukru v krvi. **Tabulka 1** se však obecně zabývá léky v souladu s cíli toho článku.[13]

Alfablokátory

Hlavní LI alfablokátorů jsou farmakodynamické, konkrétně ty, které se týkají zvýšeného rizika hypotenze. Brzy po zavedení selektivních alfablokátorů bylo zjištěno, že u některých pacientů mohou způsobit rychlé snížení krevního tlaku na začátku léčby. Toto riziko může být vyšší u pacientů, kteří užívají jiná antihypertenziva. Některé alfablokátory (alfuzosin, doxazosin, tamsulosin) jsou metabolizovány systémem cytochromu CYP3A4 (a minoritně také CYP2D6), a tak silné inhibitory mohou případně zvýšit jejich plazmatické hladiny.[14]

Centrálně působící látky

Centrální antihypertenziva se v rutinní léčbě arteriální hypertenze nedoporučují. Dříve byly tyto přípravky více rozšířeny právě z důvodu nedostatečného výběru mezi jednotlivými antihypertenzivy, nicméně aktuální odklon od jejich užití vychází zejména z jejich horší tolerance a nedostatečného benefitu. Látky se běžně kombinují s ostatními antihypertenzivy, v klinické praxi vídáme všechny možné kombinace.[15]

Závěr

Lékové interakce představují závažný problém související s farmakoterapií a jsou příčinou mnoha hospitalizací, přičemž riziko LI stoupá s počtem souběžně užívaných léčiv. Důvodů, možných vysvětlení a řešení je celá řada a každý systém má svá specifika. Přestože je problematika LI řádně popsána, bývají často nerozpoznány. Cílem tohoto článku bylo přinést zjednodušený přehled o možných LI na úrovni základních antihypertenziv s ostatními léčivy užívanými v léčbě kardiovaskulárních chorob. LI nejsou pouze teoretickým rizikem, ale představují reálný problém, který bývá často zanedbáván.

Léčiva používaná v kardiologii mají velmi různorodé mechanismy působení a z principu ovlivňují perfuzi tkání a orgánů. Takto mohou způsobit změny ve farmakokinetických parametrech léčiv, ale mohou vyvolat i synergické (případně toxické) účinky a zesílit nežádoucí účinky.

Pomoci identifikovat rizika a rozpoznat jejich závažnost může i vydávající farmakolog se znalostí základních mechanismů a s využitím podpůrných nástrojů určených k těmto účelům.

PharmDr. Marek Lapka, Ph.D.
Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha
E-mail: marek.lapka@lf3.cuni.cz

Literatura

1. Muntner P, Carey RM, Gidding S, et al. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. Circulation 2018;137:109–118.
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens 2023;41:1874–2071.
3. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Stroke 2007;38:1655–1711.
4. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2008;336:1121–1123.
5. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009;338:b1665.
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31:1281–1357.
7. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation 2007;115:2761–2788.
8. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, et al. Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension 2018;71:e116–e135.
9. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014;311:507–520.
10. Li EC, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2014;2014:CD009096.
11. Akbari P, Khorasani-Zadeh A. Thiazide Diuretics. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Mar 23]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532918/
12. McKeever RG, Hamilton RJ. Calcium Channel Blockers. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Mar 23]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482473/
13. Blaufarb I, Pfeifer TM, Frishman WH. Beta-blockers. Drug interactions of clinical significance. Drug Saf 1995;13:359–370.
14. Sever PS. α-Blockers in Hypertension. Curr Med Res Opin 1999;15:95–103.
15. Sica DA. Centrally Acting Antihypertensive Agents: An Update. J Clin Hypertens (Greenwich) 2007;9:399–405.
16. Bouvy ML, Heerdink ER, Hoes AW, Leufkens HGM. Effects of NSAIDs on the incidence of hospitalisations for renal dysfunction in users of ACE inhibitors. Drug Saf 2003;26:983–989.

17. Zanchetti A, Hansson L, Leonetti G, et al. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy. J Hypertens 2002;20:1015–1022.
18. Fogari R, Zoppi A, Carretta R, et al., Italian Collaborative Study Group. Effect of indomethacin on the antihypertensive efficacy of valsartan and lisinopril: a multicentre study. J Hypertens 2002;20:1007–1014.
19. Launbjerg J, Egeblad H, Heaf J, et al. Bleeding complications to oral anticoagulant therapy: multivariate analysis of 1010 treatment years in 551 outpatients. J Intern Med 1991;229:351–355.
20. Gao M, Lin W, Ma T, et al. The Impact of Different Antihypertensive Drugs on Cardiovascular Risk in Isolated Systolic Hypertension with Type 2 Diabetes Patients. J Clin Med 2022;11:6486.
21. Wang YC, Hsieh TC, Chou CL, et al. Risks of Adverse Events Following Coprescription of Statins and Calcium Channel Blockers: A Nationwide Population-Based Study. Medicine (Baltimore) 2016;95:e2487.
22. Lesko LJ. Pharmacokinetic drug interactions with amiodarone. Clin Pharmacokinet 1989;17:130–140.
23. Dungan K, Merrill J, Long C, Binkley P. Effect of beta blocker use and type on hypoglycemia risk among hospitalized insulin requiring patients. Cardiovasc Diabetol 2019;18:163.
24. Katz A, Maor E, Leor J, Klempfner R. Addition of beta-blockers to digoxin is associated with improved 1- and 10-year survival of patients hospitalized due to decompensated heart failure. Int J Cardiol 2016;221:198–204.
25. Grandi E, Ripplinger CM. Antiarrhythmic mechanisms of beta blocker therapy. Pharmacol Res 2019;146:104274.
26. Rao GH, Escolar G, Zavoral J, White JG. Influence of Adrenergic Receptor Blockade on Aspirin-induced Inhibition of Platelet Function. Platelets 1990;1:145–150.
27. Spanakis M, Patelarou A, Patelarou E, Tzanakis N. Drug Interactions for Patients with Respiratory Diseases Receiving COVID-19 Emerged Treatments. Int J Environ Res Public Health 2021;18:11711.
28. Cushing DJ, Cooper WD, Gralinski MR, Lipicky RJ. The hypotensive effect of intravenous amiodarone is sustained throughout the maintenance infusion period. Clin Exp Pharmacol Physiol 2010;37:358–361.