

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra sociální a klinické farmacie

LÉKOVÉ INTERAKCE LÉČIV
KARDIOVASKULÁRNÍHO SYSTÉMU A JEJICH
ANALÝZA U PACIENTŮ VEŘEJNÉ LÉKÁRNY

DRUG INTERACTIONS OF CARDIOVASCULAR DRUGS
AND THEIR ANALYSIS IN THE PATIENTS OF
COMMUNITY PHARMACY

Diplomová práce

Vedoucí katedry: Prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Hradec Králové 2014

Zuzana VÁVROVÁ

Prohlášení:

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

Dne.....

Podpis.....

Poděkování:

Tímto bych ráda poděkovala všem, kteří přispěli k vytvoření této diplomové práce. Především vedoucímu diplomové práce PharmDr. Josefu Malému, PhD. za cenné připomínky, rady a čas, který mi věnoval. Dále bych chtěla poděkovat celému kolektivu Lékárny Na Vráži u Svatého Kryštofa v Černošicích za pomoc při sběru dat v lékárně a Ondřeji Procházkovi za pomoc se stylistickou úpravou práce.

Abstrakt

Lékové interakce léčiv kardiovaskulárního systému a jejich analýza u pacientů veřejné lékárny

Autor: Zuzana Vávrová¹

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Josef Malý, Ph.D.¹

¹Katedra sociální a klinické farmacie, Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Úvod: Lékové interakce představují závažný zdravotní problém a jsou důvodem mnoha hospitalizací. Přestože je jejich identifikaci a dokumentaci věnována značná pozornost, zůstávají u řady pacientů nerozpoznány.

Cíl práce: Cílem práce bylo provést rešerši zaměřenou na lékové interakce léčiv kardiovaskulárního systému a popsat jejich management v klinické praxi, využitelný při dispenzaci léčiv. Dále analyzovat výskyt těchto lékových interakcí u pacientů navštěvujících vybranou veřejnou lékárnu.

Metodika: Informace byly vyhledávány a porovnávány z několika databází a následně byl vytvořen management jednotlivých lékových interakcí u léčiv ze skupiny betablokátoru a blokátorů kalciových kanálů („velmi závažné“ a „závažné“). Na vzorku pacientů veřejné lékárny byla provedena analýza těchto lékových interakcí. Data byla zpracována frekvenční analýzou.

Výsledky: V teoretické části bylo zpracováno 94 lékových interakcí. Celkový počet pacientů, kterým byl v daném období vydán některý z betablokátorů či blokátorů kalciových kanálů byl 525. Přičemž u 22 z nich (4,2 %) byla objevena některá z lékových interakcí popsanych v teoretické části této diplomové práci.

Diskuze a závěr: Lékové interakce nejsou pouze teoretickým rizikem, ale skutečně se vyskytujícím problémem, který není při výdeji léčiv v lékárně často adekvátně řešen. Farmaceut je však schopen velkou část z nich nejen zachytit, ale může přispět i k jejich eliminaci. U každého pacienta je nutné zhodnotit jeho individuální riziko dle jeho další medikace, velikosti dávek léčiv, odbornosti předepisujícího lékaře a cílenými otázkami se zajímat o jeho další rizikové faktory a subjektivní příznaky. Informace o jejich managementu je nutné čerpat vždy z více zdrojů.

Klíčová slova: Léčiva kardiovaskulárního systému, rizika farmakoterapie, farmaceutická péče

Abstract

Drug interactions of cardiovascular drugs and their analysis in the patients of community pharmacy

Author: Zuzana Vávrová¹

Tutor: PharmDr. Josef Malý, Ph.D.¹

¹Department of Social and Clinical Pharmacy, Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Introduction: Drug interactions represent a serious health problem and they cause many hospitalizations. Although their identification and documentation received a considerable attention, they remain unrecognized for many patients.

Objectives: The goal of the thesis was to analyze serious drug interactions between cardiovascular drugs, to describe their management in clinical practice, which is useful during dispensation, and to evaluate occurrence of these drug interaction in a community pharmacy.

Methodology: The information was gained from several databases and compared, and afterwards management of major drug interactions of betablockers and calcium channel blockers was created. Patients of a community pharmacy were screened for these drug interactions. The data were processed by frequency analysis.

Results: In the theoretical part, 94 drug interactions were analysed. The total number of patients who received betablockers or calcium channel blockers in the community pharmacy was 525. Serious drug interactions described in this thesis were found in 22 of them (4,2 %).

Conclusion: Drug interactions are not only a theoretical risk, but actually an occurring problem that is not often adequately solved at the pharmacy. Pharmacists are not only capable of capturing a large part of them, but they can also contribute to their elimination. For each patient, it is necessary to evaluate the individual risk combined with other medication, dosage of drugs and prescribing physician's specialization, and by targeted questions about associated risk factors and subjective symptoms. Information about their management must always draw from multiple sources.

Keywords: Cardiovascular drugs, drug interactions, pharmaceutical care

Zkratky

ACEI	inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu
AP	angina pectoris
AUC	plocha pod křivkou (area under the curve)
AV	atrio-ventrikulární
BB	betablokátory
BKK	blokátory kalciových kanálů
Cmax	maximální plazmatická koncentrace
CYP	cytochrom
DRPs	lékové problémy (drug-related problems)
EKG	elektrokardiogram
FEV1	usilovný výdech vitální kapacity za 1 s
GIT	gastrointestinální
LI	léková interakce
<i>i. v.</i>	intravenózně
IVI	interakce Vademecum Infopharm®
LL	léčivá látka
LP	léčivý přípravek
NÚ	nežádoucí účinek
SSRI	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
OTC	volně prodejné léčivo (over the counter)
OATP	organické anionické transportní peptidy
PC20	koncentrace metacholinu, při které poklesla FEV1s o 20%
<i>p. o.</i>	perorálně
SPC	souhrn údajů o přípravku (Summary of Product Characteristics)
SS	srdeční selhání
TMD	Thompson Micromedex Drugdex®
SD	směrodatná odchylka

Obsah

1.	Úvod a cíl práce	10
2.	Teoretická část	11
2.1.	Metodika řešení	11
2.1.1	Používané informační databáze	11
2.2.	Farmaceutická péče	13
2.3.	Lékové interakce	14
2.3.1	Definice LI	14
2.3.2	Klasifikace LI	14
2.3.3	Management LI v lékárně	15
2.4.	Beta blokátory a jejich LI	17
2.4.1	Acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol, nebivolol, sotalol + amiodaron	17
2.4.2	Atenolol + fingolimod	19
2.4.3	Atenolol, celiprolol + ovocná šťáva	20
2.4.4	Bisoprolol, karvedilol, metoprolol + propafenon	22
2.4.5	Bisoprolol, karvedilol, metoprolol, nebivolol + rilmenidin	24
2.4.6	Celiprolol, karvedilol + rifampicin	26
2.4.7	Karvedilol + digoxin	28
2.4.8	Metoprolol + bupropion	31
2.4.9	Metoprolol + dronedaron	33
2.4.10	Metoprolol + formoterol	34
2.4.11	Metoprolol + paroxetin	36
2.4.12	Metoprolol + verapamil	37
2.4.13	Nebivolol + fluoxetin	39
2.5.	Blokátory kalciových kanálů a jejich LI	41
2.5.1.	Amlodipin + simvastatin	41

2.5.2.	Diltiazem, lerkaniidipin + atazanavir	43
2.5.3.	Diltiazem, verapamil + atorvastatin	44
2.5.4.	Diltiazem, verapamil + buspiron	46
2.5.5.	Diltiazem, verapamil + amiodaron	48
2.5.6.	Diltiazem, verapamil + eplerenon	50
2.5.7.	Diltiazem, verapamil + everolimus.....	51
2.5.8.	Diltiazem + fenytain	52
2.5.9.	Diltiazem, verapamil + karbamazepin.....	54
2.5.10.	Diltiazem, verapamil + lovastatin.....	56
2.5.11.	Diltiazem + methylprednisolon	58
2.5.12.	Diltiazem + saxagliptin	59
2.5.13.	Diltiazem + sildenafil	60
2.5.14.	Diltiazem, verapamil + simvastatin	62
2.5.15.	Diltiazem + sirolimus	64
2.5.16.	Diltiazem, verapamil + sotalol	66
2.5.17.	Diltiazem + takrolimus	67
2.5.18.	Diltiazem + tikagrelor	69
2.5.19.	Diltiazem, verapamil + ulipristal.....	71
2.5.20.	Felodipin, verapamil + fenobarbital, fenytain.....	72
2.5.21.	Felodipin + karbamazepin	74
2.5.22.	Nimodipin + fenobarbital, fenytain, karbamazepin.....	75
2.5.23.	Felodipin, lerkaniidipin, nifedipin + itrakonazol.....	76
2.5.24.	Lerkaniidipin + boceprevir, darunavir, lopinavir, ritonavir.....	78
2.5.25.	Lerkaniidipin + cyklosporin.....	80
2.5.26.	Lerkaniidipin, nitrendipin, felodipin + grapefruitová šťáva	82
2.5.27.	Lerkaniidipin, verapamil + klarithromycin	83
2.5.28.	Lerkaniidipin + posakonazol, vorikonazol	85

2.5.29.	Nifedipin, nitrendipin, nimodipin, verapamil + rifampicin.....	87
2.5.30.	Verapamil + aktivní uhlí.....	89
2.5.31.	Verapamil + aliskiren.....	90
2.5.32.	Verapamil + dabigatran-etexilát	91
2.5.33.	Verapamil + digoxin.....	93
2.5.34.	Verapamil + dronedaron	96
2.5.35.	Verapamil + fexofenadin	97
2.5.36.	Verapamil + fidaxomicin.....	98
2.5.37.	Verapamil + midazolam.....	100
3.	Praktická část	102
3.1.	Metodika vypracování praktické části	102
3.2.	Nalezené lékové interakce	105
3.3.	Lékové interakce u skupiny BB.....	108
3.4.	Lékové interakce u skupiny BKK.....	108
	Diskuze	109
	Závěr.....	116
	Použitá literatura.....	117
	Seznam tabulek.....	136
	Seznam obrázků	137

1. Úvod a cíl práce

LI představují závažný zdravotní problém, mohou vést k individuálnímu poškození pacienta, výskytu NÚ, toxicitě, snížení či zvýšení účinnosti jiných léčiv, hospitalizacím a zvyšují náklady zdravotnickému systému. Doposud bylo popsáno více než 20.000 LI, přičemž téměř čtvrtina z nich je klasifikována jako velmi závažných. Se zvyšujícím se počtem LP (polypragmázií) vzrůstá i pravděpodobnost výskytu LI. Mohou být důsledkem interakce léčivo – léčivo, léčivo – OTC či léčivo – potrava. [6, 7]

LI se u každého pacienta projevují individuálně. Vždy je třeba zvážit poměr risk/benefit, závažnost LI, terapeutickou šíři léčiv, rizikové faktory (další užívaná léčiva, stav eliminujících orgánů, jiná onemocnění pacienta, věk, genetická predispozice atd.) a postupovat podle správného managementu. V některých případech postačí pouze redukce dávek léčiva či časový odstup, v jiných je kombinace kontraindikována.

Lékárníci jsou v systému zdravotní péče odborníky na léčiva. Disponují nejhlubšími znalostmi a širokým přehledem od jejich chemické struktury až po klinické účinky. Pro pacienty i odbornou veřejnost jsou zdrojem dostupných důvěryhodných informací. Jejich úkolem je řešit lékové problémy (DRPs), přičemž LI jsou jedním z nich. Lékárna je místem, kde je možné tyto problémy zachytit, identifikovat a eliminovat. Tím je možné předejít zdravotním komplikacím, hospitalizacím, předepisování dalších LP a celkově tak snížit náklady na léčbu.

Ačkoli je mnoho dostupných informací o mechanismech, klinických důsledcích či výskytu LI, správný klinický management lze dohledat jen zřídka a to jak mají postupovat farmaceuté nenalezneme nikde.

Cílem práce bylo provést rešerši zaměřenou na LI léčiv kardiovaskulárního systému. Porovnat informace v databázích zaměřených na LI a na jejich základě popsat u každé LI její management v klinické praxi, který bude obsahovat i informace pro farmaceuta, resp. informace využitelné při poskytování farmaceutické péče v lékárně. Na rešerši byla navázána analýza LI u pacientů navštěvujících vybranou veřejnou lékárnou.

2. Teoretická část

2.1. Metodika řešení

Teoretická část této diplomové práce byla vypracována následujícím způsobem. Nejprve byly podle programu Kontrolní modul lékových interakcí Vademecum Infopharm[®] vyhledány interakce léčiv, které jsou označeny pojmy „závažná“ a „velmi závažná“. Použita byla „Elektronická verze publikace Kompendium lékových interakcí INFOPHARM 2005“. Tato edice je aktuální verzí uzavřenou k 1. 10. 2013. Dle databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv byly vybrány pouze léčivé přípravky, které jsou v ČR registrované a obchodované (k 1. 1. 2014) a jsou dostupné v perorální lékové formě. Poté byly tyto interakce porovnány s databází Thomson Micromedex DrugDex[®]. Další potřebné informace byly dohledány pomocí bibliografické databáze PubMed[®] s využitím MeSH (Medical Subject Headings) či klíčových slov (názvy interagujících léčiv). Použity byly také publikace, na které původní autoři odkazovali a databáze Google Scholar. Využity byly i SPC (souhrn údajů o přípravku) léčivých přípravků, které byly získány taktéž z databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

2.1.1 Používané informační databáze

Program Kontrolní modul lékových interakcí Vademecum Infopharm[®] [234]

Každá definovaná LI je zde kvantifikována pomocí tří hledisek: dle relevance literárních zdrojů, dle klinické závažnosti a dle celkového hodnocení LI.

Vysvětlení pojmů – hodnocení dle klinické závažnosti:

„*Neinteraguje*“ – za situace, kdy současné podávání dvou léků neinteraguje se považuje takový rozsah změn farmakokinetických nebo farmakodynamických vlastností jednoho a/nebo druhého léku, které nejsou statisticky významné na hladině významnosti $p=0,05$.

„*Nezávažná LI*“ – rozumí se takové případy, kdy léková interakce má malý rozsah změn farmakokinetických parametrů (vzestup c_{max} o méně než 25 % nebo pokles c_{max} o méně než 20 %, vzestup AUC o méně než 25 %, pokles AUC o méně než 25 %), a to při statistické významnosti změn na hladině významnosti $p<0,05$.

„*Málo závažná LI*“ – rozumí se takové případy, kdy léková interakce má malý rozsah změn farmakokinetických parametrů (vzestup c_{max} o méně než 25 % nebo pokles c_{max}

o méně než 20 %, vzestup AUC o méně než 25 %, pokles AUC o méně než 25 %), a to při statistické významnosti změn na hladině významnosti $p < 0,01$, nebo se jedná o případy s vyšším rozsahem změn, kdy posun podání jednoho léku vůči podání druhého léku vede k výraznému snížení rozsahu těchto změn (např. podání adsorpčních antacid a chinolonových chemoterapeutik).

„*Středně závažnou LI*“ – rozumí se takové případy, kdy léková interakce má velký rozsah změn farmakokinetických parametrů (vzestup c_{max} o 25–99 % nebo pokles c_{max} o 20–49 %, vzestup AUC o 25–199 %, pokles AUC o 25–59 %).

„*Závažná LI*“ – rozumí se takové případy, kdy LI má velký rozsah změn farmakokinetických parametrů (vzestup c_{max} o více než 100 % nebo pokles c_{max} o více než 50 %, vzestup AUC o více než 200 % nebo pokles AUC o více než 60 %), zároveň je třeba (u větší části pacientů) upravit dávkování jednoho nebo obou léků, protože jinak se mohou dostavit projevy nežádoucích účinků nebo toxicity.

„*Velmi závažná LI*“ – rozumí se takové případy, kdy léková interakce má velký rozsah změn farmakokinetických parametrů a zároveň vedla dle literárních zdrojů k projevům nežádoucích účinků, toxicity a nutnosti hospitalizace pacienta nebo k jeho smrti nebo je obecně (např. výrobcem) léková interakce považována za kontraindikaci současného podávání příslušných léků.

Thomson Micromedex DrugDex® [235, 236]

Drugdex® spadá pod faktografickou a bibliografickou databázi Micromedex, produkovanou Thompson Reuters Healthcare Community. Účelem Drugdexe je umožnit snadný přístup k aktuálním a přesným informacím o LL.

Vysvětlení pojmů – závažnost LI:

„*Minor*“ – interakce by měla mít omezené klinické účinky. Projevy mohou zahrnovat zvýšení četnosti nebo závažnosti nežádoucích účinků, ale obecně by neměla vyžadovat zásadní změnu v léčbě.

„*Moderate*“ – interakce může mít za následek zhoršení stavu pacienta a/nebo vyžadují změnu v terapii.

„*Major*“ – interakce může být život ohrožující a/nebo vyžadují lékařský zásah pro minimalizaci nebo prevenci závažné nežádoucí účinky.

„*Contraindicated*“ – léčiva jsou kontraindikována pro souběžné použití.

2.2. Farmaceutická péče

Farmaceutická péče zahrnuje proces, jehož prostřednictvím lékárník spolupracuje s pacientem a dalšími odborníky v navrhování, provádění a monitorování terapeutického plánu a přispívá tak k bezpečné a účinné léčbě, zlepšuje kvalitu života pacienta a snižuje celkové výdaje ve zdravotnictví. Zabývá se především identifikací potenciálních a manifestovaných lékových problémů (DRPs), jejich řešením a možnou prevencí. Farmaceutická péče je nezbytnou součástí zdravotní péče a lékárník je přímo odpovědný pacientovi za její kvalitu. [1]

DRPs jsou definovány jako nežádoucí zážitky spojené s farmakoterapií pacienta, kdy byly skutečně nebo potenciálně narušeny zamýšlené výsledky léčby. Bylo identifikováno 8 kategorií DRPs:

- 1) neléčená indikace – pacient má zdravotní problém, který vyžaduje medikaci,
- 2) nevhodný výběr léku,
- 3) subterapeutická dávka léku – poddávkování,
- 4) neschopnost užití léku – v důsledku zdravotního, psychologického, sociálního či ekonomického problému,
- 5) předávkování,
- 6) nežádoucí účinek léku,
- 7) léková interakce,
- 8) zbytné léčivo – užívání léčiva bez dané indikace. [2]

Potřeba farmaceutické péče byla zřejmá, v roce 1971 v USA bylo odhadnuto, že 140 tisíc pacientů zemřelo a 1 milion byl hospitalizován v důsledku DRPs. Náklady na jejich léčbu se pohybovaly okolo 7 bilionů dolarů ročně. [3]

Bylo dokázáno, že 2–4 % všech hospitalizací je v důsledku DRPs, přičemž 75 % z nich bylo možné předejít. Zajímavý fakt je také ten, že 10,4 % pacientů uvedlo, že během posledního půl roku bylo vystaveno některému z DRPs. Byla provedena studie farmaceutické péče v australských lékárnách, kde byl zaznamenán přibližně jeden zásah

lékárníka na každého sedmdesátého pacienta. 39 % z těchto zásahů zabránilo návštěvu lékaře či hospitalizaci. [4]

Lékové morbiditě a mortalitě lze předejít zkvalitněním farmaceutických služeb, což vede ke snížení počtu nežádoucích účinků, délku hospitalizace i nákladů na péči – dle studie 7 tisíc dolarů na jednoho pacienta ročně. [3]

2.3. Lékové interakce

2.3.1 Definice LI

Léková interakce (LI) je definována jako ovlivnění farmakokinetických či farmakodynamických vlastností léčiva jiným léčivem, potravou, nápojem či vlivem jiných chemických látek z okolního prostředí. Jedno léčivo tak mění účinky jiného a to ve smyslu zvýšení, snížení, změně či úplného vymizení. [5]

LI jsou závažnou příčinou toxicity a zvyšují riziko poškození pacienta. Ve studii z roku 2004 bylo zjištěno, že poškození léčivy bylo příčinou 6,5 % všech hospitalizací (extrapolováno na ČR tzn. 40000 za rok). Počet dosud objevených LI již přesahuje číslo 20000, z čehož asi 4500 je klasifikováno jako klinicky velmi závažné. Toto číslo se neustále zvětšuje s přibývajícím počtem nových léčiv. [6]

V dnešní době je běžné, že pacient užívá více léčiv najednou. Podle průzkumů užívají senioři průměrně 10 léčivých přípravků (LP) současně. ČR je v rámci Evropské unie ve spotřebě léčiv na osobu dokonce na třetím místě, ihned po Maďarsku a Francii. A právě výskyt LI je závislý na množství současně podávaných léčiv. Užívá-li pacient 10 léčiv současně, je pravděpodobnost klinicky závažné LI cca 15 %, užívá-li současně 20 léčiv, pravděpodobnost vzroste až na cca 60 %. [6, 7]

2.3.2 Klasifikace LI

Obecně rozlišujeme LI farmaceutické, které vznikají v důsledku fyzikálně-chemických vlastností jednotlivých látek mimo vlastní organismus (in vitro) a LI vznikající až v organismu – farmakokinetické a farmakodynamické. [5]

Farmakokinetické interakce se projevují změnou koncentrace účinného volného léčiva na úrovni absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace.

- a) Absorpce může být ovlivněna změnou gastrointestinálního pH, adsorpcí, chelatací či jinou tvorbou komplexů, změnou motility střeva, indukcí či inhibicí transportních proteinů (p-glykoprotein, OATPs) nebo malabsorpcí.
- b) Na úrovni distribuce je to především vytěsněním z vazby na plazmatické proteiny či tkáně.
- c) Vzájemné ovlivňování léčiv je nejčastější během jejich metabolismu. Pouze omezené množství léčiv je vylučováno v nezměněné formě močí (cca 2 %), většina léčiv je biotransformována izoenzymy cytochromu P450, které jsou lokalizovány v játrech a ve střevě. Léčiva vůči těmto enzymům vystupují jako substráty, inhibitory, které snižují aktivitu systému a tak zvyšují koncentraci substrátu nebo induktory, které urychlují metabolismus a tím snižují koncentraci a účinnost substrátu. Situaci zde ještě komplikuje genetická výbava daného jedince, mohou se vyskytnout tzv. pomalí metabolizátoři, kteří mají pozměněné geny pro příslušný enzym a jeho aktivita je snížena, proto lze u těchto osob dosáhnout terapeutického účinku nižšími dávkami a současné podání inhibitoru není klinicky významné. Opačná situace nastává u tzv. ultrarychlých metabolizátorů, kteří zdělili multiplikaci genů pro příslušný enzym.
- d) Eliminace léčiv může být ovlivněna změnou pH moči, aktivní tubulární exkrece, prokrvení ledvin, enterohepatickou cirkulací či transportními proteiny. [8, 9]

Farmakodynamické LI se odehrávají buď až na cílových receptorech, nebo jsou způsobeny interferencí s fyziologickými mechanismy. Výsledkem může být aditivní synergistická reakce, pokud mají obě látky stejný farmakologický efekt či opačná antagonistická reakce. Kompetitivní antagonismus může být vratný i nevratný, ten je spíše raritní a je popsán u léčiv tvořících kovalentní vazbu s receptorem. Při nekompetitivním antagonismu ovlivňuje antagonistu transdukci signálu. [8]

LI nemusí vznikat pouze ovlivněním dvou léčiv navzájem, ale také kombinací léčiva s doplňkem stravy, potravou či nápojem. Nejvíce známá je interakce flavonoidů a jiných polyfenolů grapefruitové šťávy, které jsou inhibitory CYP3A4 a léčiv, které se přes tento cytochrom metabolizují (simvastatin). [8, 10]

2.3.3 Management LI v lékárně

Lékárník má nezastupitelnou roli v identifikaci a managementu LI. Jak z hlediska své odbornosti, tak i z toho důvodu, že lékárna je místem, kde si pacient vyzvedává léčiva na předpis často od všech svých lékařů i kupuje volně prodejné léčiva (OTC) a doplňky stravy. [6]

Algoritmus SAZE je doporučený postup lékárníka k systémovému řešení rizik farmakoterapie. Má čtyři kroky (signál, analýza, změření rizika, eliminace) – dva jsou teoretické a dva jsou zaměřeny na interakci s pacientem. K identifikaci LI při výdeji může lékárník využít počítačový program, nejčastěji databázi Kompendium Vademecum Infopharm®. Lékárník musí upozornět, jedná-li se o léčivo s velkým interakčním potenciálem (známé enzymové inhibitory či induktory), u léčiv s úzkým terapeutickým oknem (warfarin, digoxin), užívá-li pacient velké množství léčiv či pokud přichází s recepty od různých lékařů. Zde hrozí riziko, že jednotliví lékaři nebyli plně seznámeni s kompletní lékovou anamnézou pacienta. Ve druhém kroku posuzuje individuální riziko pacienta. Kromě znalosti, že spolu daná léčiva interagují je nutno odhadnout pravděpodobnost výskytu interakce, což závisí na mnoha faktorech, jako je citlivost pacienta, použitá dávka, délka a způsob podávání, účinnost léčiva a mechanismus interakce. Dále musí posoudit, zda převažují rizika nad benefity a jaké jsou vhodné alternativy. Důležitým prvkem je komunikace s pacientem, dotázání se, zda předepisující lékař ví o obou léčivech, jaké další léčiva užívá, zda mu byla upravena dávka léčiv, zda je průběžně monitorován a zda se u něj objevují některé příznaky. Poslední krok zahrnuje eliminaci rizika. V některých případech stačí poučení pacienta o posloupnosti podávání léčiv, o varovných příznacích či nedoporučení OTC léčiva. Jindy je třeba spojit se s předepisujícím lékařem, upozornit ho na vzniklou interakci a zjistit, zda si jí byl vědom, popřípadě doporučit změnu dávkování či vhodnou alternativu. [5, 9, 11]

Co se týká legislativy, ve vyhlášce č. 84/2008 Sb., o správné lékařské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky jsou uvedeny práva a povinnosti lékárníka – „Při výdeji lékárník může pozastavit vydání léčivých přípravků, jestliže podle jeho znalostí a zkušeností by mohlo při jejich aplikaci dojít k jejich vzájemnému nežádoucímu ovlivnění; tuto skutečnost konzultuje s předepisujícím lékařem a v případě jeho nedosažitelnosti léčivé přípravky nevydává, nehrozí-li nebezpečí z prodlení; případné změny i důvod nevydání poznamená na recept.“ [12]

2.4. Beta blokátory a jejich LI

2.4.1 Acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol, nebivolol, sotalol + amiodaron

obchodované LP s obsahem acebutololu: ACECOR [®] , APO-ACEBUTOL [®] , SECTRAL [®]	obchodované LP s obsahem amiodaronu: AMIODARON MYLAN [®] , AMIOHEXAL [®] , AMIOKORDIN [®] , CORDARONE [®] , RIVODARON [®] , SEDACORON [®]
obchodované LP s obsahem atenololu: APO-ATENOL [®] , ATEHEXAL [®] , ATENOBE [®] , ATENOLAL [®] , TENORETIC [®] , TENORMIN [®]	
obchodované LP s obsahem betaxololu: BETAMED [®] , BETAXA [®] , LOKREN [®]	
obchodované LP s obsahem bisoprololu: BISOCARD [®] , BISOGAMMA [®] , BISOPROLOL MYLAN [®] , BISOPROLOL ORION [®] , BISOPROLOL VITABALANS [®] , BISOPROLOL- RATIOPHARM [®] , COMBISO [®] , CONCOR [®] , LODOZ [®] , RIVOCOR [®] , TYREZ [®]	
obchodované LP s obsahem celiprololu: CELIPROLOL VITABALANS [®] , TENOLOC [®]	
obchodované LP s obsahem metoprololu: APO-METOPROLOL [®] , BETALOC [®] , EGILOK [®] , EMZOK [®] , METOPROLOL AL [®] , METOPROLOL MYLAN [®] , VASOCARDIN [®]	
obchodované LP s obsahem nebivololu: NEBILET [®] , NEBIVOLOL SANDOZ [®]	
obchodované LP s obsahem sotalolu: SOTAHEXAL [®]	

Riziko

Zesílení hypotenzivního účinku, ortostatická hypotenze, bradykardie či jiné poruchy vedení vzruchu a kontraktility až zástava srdce. [18]

Popis LI

Mechanismus účinku má charakter farmakodynamický – potenciace negativního chronotropního účinku, ale v některých případech i farmakokinetický – inhibice CYP2D6 amiodaronem. Zvyšuje plazmatické koncentrace těch BB (betablokátorů), které jsou na CYP2D6 metabolizovány, tedy metoprololu a nebivololu, částečně i betaxololu, bisoprololu a karvedilolu. Kombinace se sotalolem je zvláště nebezpečná, neboť sotalol je nejen BB, ale i antiarytmikum III. třídy, proto může dojít k prodloužení QT intervalu. [14, 16, 17]

Tato interakce je velmi diskutabilní, podle výrobců ji nelze doporučit, ale zároveň je dokázáno, že tato kombinace zlepšuje prognózu pacientů po infarktu myokardu (dvě randomizované dvojité zaslepené klinické studie, kontrolované placebem u pacientů v rekonvalescenci po infarktu myokardu EMIAT – the European Amiodarone Myocardial Infarction Trial a CAMIAT – the Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial. [13]

Perorální podání nízké denní dávky BB v kombinaci s 400 mg/den amiodaronu ve všech případech potlačilo ventrikulární tachyarytmie. Zároveň se neprokázalo riziko srdečního selhání (SS). Průměrně se snížila srdeční frekvence o 15 % (65 až 55 tepů/min). [14, 15]

Komentář

IVI ji považuje za „závažnou“, v TMD je popsána jako „major“. V jednotlivých SPC je tato kombinace označena jako nedoporučovaná.

Management

Ze současných studií pro léčbu pacientů po infarktu myokardu nebo s významnou arytmií plyne, že amiodaron nenahrazuje BB a společné podávání má výhodný synergický účinek. BB v nízkých dávkách by měly být užívány i nadále, pokud je to možné. [13, 14, 15]

Je však nutné pečlivě sledovat klinický stav pacienta a EKG, a to neprodleně po nasazení této kombinace i v průběhu léčby. Nemělo by být současně podáváno, pokud je u pacienta podezření na skryté poruchy sinusového rytmu – bradykardie, sick sinus syndrom či částečný AV blok. [18]

Dispenzace:

Lékárník může tuto kombinaci pacientovi vydat, nejprve je však nutné zkontrolovat denní dávku BB, která by neměla být příliš vysoká. Byla dokázána bezpečnost následujících denních dávek BB: acebutolol 100 mg, atenolol 50 mg, betaxolol 5–10 mg, metoprolol 50 mg, sotalol 80–160 mg. [14] Rizikové BB jsou především ty, u kterých je ovlivněna i jejich farmakokinetika – především metoprolol a nebivolol, méně pak betaxolol, bisoprolol, a karvedilol, které jsou metabolizovány přes CYP2D6 pouze částečně. Při kombinaci se sotalolem lékárník vždy nejdříve kontaktuje lékaře.

Dále farmaceut zjišťuje, zda je pacient monitorován – pravidelné kontroly krevního tlaku a EKG. Tuto kombinaci by proto měl předepsat pouze kardiolog či internista. Doporučí domácí měření krevního tlaku se zaznamenáváním jeho hodnot, vhodná je i nabídka změření tlaku přímo v lékárně. Upozorní na riziko bradykardie (zpomalení tepů pod 60 tepů/minutu) a popíše příznaky – závrať, mdloby, slabost, zvýšená únava, dušnost. Pokud se u pacienta tyto příznaky objevují či pokud zaznamená opakovaně nízké hodnoty krevního tlaku, je nutné v co nejbližší době navštívit ošetřujícího lékaře a poukázat na tuto interakci.

2.4.2 Atenolol + fingolimod

obchodované LP s obsahem atenololu: APO-ATENOL [®] , ATEHEXAL [®] , ATENOBENE [®] , ATENOLOL AL [®] , TENORETIC [®] , TENORMIN [®]	obchodované LP s obsahem fingolimodu: GILENYA [®]
---	--

Riziko

Rozvoj závažné bradykardie až zástavy srdce krátce po zahájení léčby fingolimodem.

Popis LI

Zahájení léčby fingolimodem je spojeno negativním chronotropním efektem na srdce, současné užívání BB může být rizikové z důvodu aditivního účinku na srdeční frekvenci. Bradykardie je však pouze krátkodobá. Zpravidla začíná již během první hodiny, maxima dosahuje po 6. hodině a pak pomalu odeznívá během několika dní. Do jednoho měsíce se hodnoty navracejí k výchozím hodnotám bez jakékoli farmakologické intervence. [19]

Tento nežádoucí účinek se vyskytl celkově u 0,6 % pacientů, u jedinců užívajících BB je jeho incidence mnohem častější (3,3 %). [21]

Byla provedena studie zkoumající vliv atenololu a diltiazemu na léčbu fingolimodem. Současné podávání atenololu snížilo srdeční frekvenci o 15 %. S diltiazemem, se však tento efekt neuplatnil. [20]

Komentář

V IVI najdeme tuto interakci hodnocenou jako „závažná“, v TMD je popsána pojmem „major“. Pokud ji budeme hledat v SPC těchto LP, nalezneme ji pouze u LP Gilenya[®], u LP s obsahem atenololu není tato informace doplněna. Jelikož jde to poměrně novou LL (registrace pro LP Gilenya je ze dne 17. 3. 2011), jsou zatím pouze omezené zkušenosti s jejími LI. Tato LI se předpokládá nejenom u atenololu, ale u všech BB.

Management

Před nasazením fingolimodu je vhodné uvážit záměnu BB za léčivo, které nezpomaluje srdeční frekvenci a AV vedení. Dle pacientovy indikace lze zvolit jinou skupinu léčiv, jako vhodné se jeví například ACEI či sartany. Pokud je léčba atenololem (či jiným BB) nezbytná, je doporučováno rozšířené monitorování včetně průběžného EKG monitoringu přes noc po prvním podání fingolimodu. Současné podávání těchto léčiv je možné pouze po předchozí konzultaci s kardiologem a za přísného kontrolování srdeční frekvence během hospitalizace. [20]

Dispensace

Nejprve se lékárník informuje, zda pacient již dříve užíval fingolimod, popřípadě i atenolol. Pokud pacient fingolimod nikdy neužíval, léčivo farmaceut nevydává. Kontaktuje předepisujícího lékaře a upozorní ho na doporučení prvního užití léku pod dohledem kardiologa a měření EKG během prvních šesti hodin z důvodu poklesu srdeční frekvence. Pokud má pacient v kombinaci atenolol, monitorování EKG by mělo být prodlouženo na 24 hodin. Dále si farmaceut ověří odbornost předepisujícího lékaře, kterým by měl být kardiolog.

Pokud pacient léčiva již dlouhodobě užívá, může je lékárník vydat. Informuje se o průběžném monitorování pacienta (měření tepu), o klinickém stavu a výskytu nežádoucích účinků (závratě, dušnost, motání hlavy, celková slabost).

2.4.3 Atenolol, celiprolol + ovocná šťáva

Obchodované LP s obsahem atenololu: APO–ATENOL [®] , ATEHEXAL [®] , ATENOBE [®] , ATENOLOL AL [®] , TENORETIC [®] , TENORMIN [®]	Ovocná šťáva (jablečná, pomerančová, grapefruitová)
Obchodované LP s obsahem celiprololu: CELIPROLOL VITABALANS [®] , TENOLOC [®]	

Riziko

Snížení absorpce atenololu i celiprololu a tím i snížení jejich terapeutického účinku.

Popis LI

Jsou známy interakce léčiv s grapefruitovou šťávou, která jako inhibitor CYP3A4 zvyšuje plazmatické koncentrace mnoha léčiv. U atenololu i celiprololu však tato LI není důležitá, protože se metabolizují pouze v omezeném rozsahu a převážně se vylučují ledvinami v nezměněné formě. Ovocné šťávy však mohou interagovat s léčiva i jiným mechanismem – inhibicí transportních peptidů (OATPs – organic anion transporting peptides) ve stěně střev. Existují dva hlavní transportéry. Tím prvním je p-glykoprotein, který funguje na principu effluxu a druhým jsou právě organické aniontové transportní polypeptidy, jejichž mechanismem je uptake. Jejich aktivita se může lišit v závislosti na genetické predispozici. [24, 25, 26]

OATPs tedy pomáhají absorpci některých léků a jejich inhibice ovocnou šťávou může způsobit snížení plazmatických koncentrací. Toto bylo dokázáno u jablečné šťávy i pomerančové šťávy. Pomerančová šťáva snížila C_{max} atenololu téměř o polovinu (49%), AUC o 40%. U jiných ovocných nápojů nebyla tato LI zjištěna. Eliminační čas ani čas dosažení C_{max} zůstal nezměněn. U celiprololu byl tento efekt ještě výraznější, C_{max} byla snížena o 89% a AUC o 83%. [22, 23, 27]

Na rozdíl od interakcí grapefruitové šťávy, kdy účinek přetrvává až několik dní je tento účinek podstatně kratší – netrvá déle než 4 hodiny. Závažnost však může být výrazná a to již při jedné sklenici džusu (200 ml). [22]

Komentář

V IVI je tato LI zařazena jako „závažná“ pro celiprolol a „středně závažná“ pro atenolol, v TMD je pro celiprolol označení „major“ a pro atenolol není LI uvedena. V jednotlivých SPC nenajdeme o této interakci zmínku. V literatuře se objevuje tato LI i u acebutololu. Důvodem může být to, že studie byly provedeny relativně nedávno.

Management

Atenolol, celiprolol a acebutolol nesmí být zapíjeny jablečnou ani pomerančovou šťávou. Alternativou však mohou být jiné BB, u kterých nebyla tato LI dokázána – například metoprolol, bisoprolol či betaxolol.

Dispenzace

Zapíjení těchto BB ovocnou šťávou proto nelze v žádném případě doporučit. Farmaceut by měl při výdeji těchto LP na danou interakci vždy upozornit, doporučit zapítí atenololu, celiprololu či acebutololu sklenicí čisté vody a zdůraznit nutnost čtyřhodinového odstupu pití těchto ovocných šťáv. Vzhledem k tomu, že obvyklé dávkování je jedenkrát denně ráno, mohla by být sklenice džusu ke snídani častým stravovacím návykem. Po dohodě s lékařem lze zaměnit za jiný BB. Nejsou důkazy, kdy by požívání těchto ovocných plodů v běžném množství rapidně změnilo farmakokinetiku léčiv.

2.4.4 Bisoprolol, karvedilol, metoprolol + propafenon

Obchodované LP s obsahem bisoprololu: BISOCARD [®] , BISOGAMMA [®] , BISOPROLOL MYLAN [®] , BISOPROLOL ORION [®] , BISOPROLOL VITABALANS [®] , BISOPROLOL-RATIOPHARM [®] , COMBISO [®] , CONCOR [®] , LODOZ [®] , RIVOCOR [®] , TYREZ [®]	Obchodované LP s obsahem propafenonu: PROLEKOFEN [®] , PROPAFENON AL [®] , PROPANORM [®] , RYTMONORM [®]
Obchodované LP s obsahem karvedilolu: ATRAM [®] , CARVEDILOL ORION [®] , CARVESAN [®] , CORYOL [®] , DILATREND [®] , TALLITON [®]	
Obchodované LP s obsahem metoprololu: APO-METOPROLOL [®] , BETALOC [®] , EGILOK [®] , EMZOK [®] , METOPROLOL AL [®] , METOPROLOL MYLAN [®] , VASOCARDIN [®]	

Riziko

Zhoršení SS, poruchy kontraktility, automatizmu a vedení vzruchu.

Popis LI

Dle držitele registrace je současné podávání BB a antiarytmik Ic třídy (propafenon) u pacientů se SS kontraindikováno. SS se může zhoršit a to v důsledku synergického

negativního inotropního účinku obou léčiv. Síla stahu klesá, spustí se kompenzační mechanismy a výsledkem může být síňová tachyarytmie až fibrilace.

Byla popsána kazuistika 58letého muže, který podstoupil úspěšnou kardioverzi po atriální fibrilaci. Pacientova medikace byla propafenon (2 x 300 mg/den) a bisoprolol (5 mg/den). Avšak 6 hodin poté mu začalo být špatně – pociťoval palpitace a presynkopu. Po příjezdu do nemocnice EKG ukázalo opět atriální fibrilaci. Dávka bisoprololu byla zdvojnásobena. Avšak pacient ještě ten den zkolaboval s rapidní palpitací, tíží na hrudi a vagovými symptomy. Měl hypotenzi a pulz nad 200 tepů/min. Síňová tachykardie se ihned zlepšila po podání atenololu i. v. [30]

Na druhou stranu, v roce 2012 proběhla studie, která zkoumala pacienty, u kterých byl úspěšně obnoven sinusový rytmus po nedávné atriální fibrilaci. Pacienti dostávali propafenon, nebo kombinaci bisoprolol a propafenon. Regularizace rytmu byla zkoumána po 3., 6., 12. a 24. hodině. V prvních stádiích regularizace rytmu obnovila kombinovaná terapie sinusový rytmus u většího počtu pacientů v porovnání s monoterapií. Brzká regularizace rytmu je u atriální fibrilace velmi důležitá, protože snižuje pravděpodobnost navrácení arytmie. Proto se jeví užití kombinace v tomto případě jako prospěšné. [28]

Z hlediska farmakokinetiky je důležité, že metoprolol a z části i bisoprolol a karvedilol jsou substráty CYP2D6 a propafenon je jeho inhibitorem. To může vést ke zvýšené expozici organismu těmito BB a ztrátou jejich kardioselektivity. U metoprololu byly pozorovány dvou až pětinašobně zvýšené plazmatické koncentrace, spojené s rozvinutím NÚ (nežádoucích účinků) – noční můry, levostranné SS s plicním edémem a hemoptýzou. [29]

Komentář

Pro bisoprolol a karvedilol je v IVI označení „velmi závažná“, pro metoprolol „závažná“. V TMD je metoprolol klasifikován pojmem „moderate“, avšak interakci bisoprololu ani karvedilolu zde nenalezneme. Zajímavé je, že v SPC Propafenon Orion® se dočteme, že kombinace s BB užívanými při SS je kontraindikována, ale v SPC ostatních LP s obsahem propafenonu je doporučena jen opatrnost. V SPC Concor® i

ostatních LP je také doporučena opatrnost – účinek na dobu AV převodu může být potencovaný a může se zvýšit negativně inotropní účinek.

Management

Společné podání těchto léčiv je kontraindikováno u pacientů se SS, u pacientů po kardioverzi je možné, je však nutné důsledně pacienta monitorovat (EKG). Pokud je v kombinaci metoprolol, jeho dávka by měla být snížena na polovinu. [29]

Dispenzace

Lékárník se snaží zjistit indikaci BB rozhovorem s pacientem či dle pacientovy lékové anamnézy. Léčba SS vždy zahrnuje léčivo ze skupiny ACEI (v případě špatné snášenlivosti sartan), dále BB (bisoprolol, metoprolol sukcinát v úpravě ZOK, karvedilol či nebivolol) postupně titrované od nejnižších dávek, u nemocných s retencí tekutin kličková diuretika. Od stádia NYHA II je indikován spironolakton či eplerenon a u pacientů se systolickou dysfunkcí levé komory a fibrilací síní lze indikovat digoxin. V případě podezření, že pacient má BB indikován z důvodu SS kontaktuje ošetřujícího lékaře na kontraindikaci. [237]

V jiných indikacích lze tyto léčiva společně podávat při monitoringu pacienta a po redukci dávek (u metoprololu o polovinu). Proto lékárník kontroluje odbornost předepisujícího lékaře, dávku BB a ujistí se, zda se u pacienta neprojevují některé symptomy, jako jsou palpitace, hypotenze, tachykardie, tíže či bolest na hrudi, dušnost, únava, synkopa, noční můry, stres či úzkost.

2.4.5 Bisoprolol, karvedilol, metoprolol, nebivolol + rilmenidin

Obchodované LP s obsahem bisoprololu: BISOCARD [®] , BISOGAMMA [®] , BISOPROLOL MYLAN [®] , BISOPROLOL ORION [®] , BISOPROLOL VITABALANS [®] , BISOPROLOL-RATIOPHARM [®] , COMBISO [®] , CONCOR [®] , LODOZ [®] , RIVOCOR [®] , TYREZ [®]	Obchodované LP s obsahem rilmenidinu: RILMENIDIN TEVA [®] , TENAXUM [®]
Obchodované LP s obsahem karvedilolu: ATRAM [®] , CARVEDILOL ORION [®] , CARVESAN [®] , CORYOL [®] , DILATREND [®] , TALLITON [®]	
Obchodované LP s obsahem metoprololu: APO-METOPROLOL [®] , BETALOC [®] , EGILOK [®] , EMZOK [®] , METOPROLOL AL [®] , METOPROLOL MYLAN [®] , VASOCARDIN [®]	

Obchodované LP s obsahem nebivololu: NEBILET [®] , NEBIVOLOL SANDOZ [®]	
---	--

Riziko

Zhoršení SS, rebound hypertenze.

Popis LI

Chronické SS je spojeno s aktivací sympatického nervového systému, která umožňuje krátkodobou hemodynamickou podporu selhávajícímu myokardu. Dlouhodobě je však přebytek katecholaminů škodlivý, přispívá k progresi onemocnění a zvýšené úmrtnosti. Proto blokáda sympatické aktivace představuje logické řešení. Byl dokázán příznivý vliv kardioselektivních BB – bisoprolol, karvedilol, metoprolol, nebivolol. [32, 35]

Rilmenidin (a moxonidin) vede k centrálnímu snížení tonu sympatiku a vasodilatačnímu účinku, to však může být rizikové u srdeční nedostatečnosti, která je již kompenzována BB a vasodilatancii. Zvýšená mortalita i morbidita byla zaznamenána v mnoha studiích. Bylo dokázáno, že jediná dávka moxonidinu (0,6 mg) u pacientů již léčených BB snížila srdeční i celkovou aktivitu sympatiku, zvýšila spotřebu tuků bez snížení spotřeby kyslíku myokardem, což naznačuje negativní vliv na metabolismus myokardu za těchto podmínek. [33, 34]

Dále je nutné si uvědomit, že pokud pacient užívá současně BB a centrální antihypertenzivum, při náhlém vysazení může dojít k signifikantnímu zvýšení TK. Velmi významnou komplikací je rebound hypertenze, která se u samotného rilmenidinu nevyskytuje, ale při této kombinaci ano. [36]

Komentář

Zajímavé je, že v IVI je interakce BB a centrálních antihypertenziv uvedena pouze pro rilmenidin – „velmi závažná“, ale o moxonidinu zde zmínka není. Naopak v TMD je uvedena LI s moxonidinem – „moderate“, ale informaci o LI s rilmenidinem zde nenalezneme. V SPC LP Tenaxum[®] je kombinace s BB užívanými u SS kontraindikována.

Management

Při léčbě SS by měl lékař respektovat danou kontraindikaci a této kombinaci léčiv se vyvarovat. Při souběžném podávání, je nutné přerušit kombinovanou terapii nejprve vysazením BB, teprve poté postupně vysazovat rilmenidin (či moxonidin) v průběhu několika dní a pečlivě monitorovat TK. [33, 35, 36]

Dispenzace

Lékárník se snaží zjistit indikaci BB rozhovorem s pacientem či dle pacientovy lékové anamnézy. Léčba SS vždy zahrnuje léčivo ze skupiny ACEI (v případě špatné snášenlivosti sartan), dále BB (bisoprolol, metoprolol sukcinát v úpravě ZOK, karvedilol či nebivolol) postupně titrované od nejnižších dávek, u nemocných s retencí tekutin kličková diuretika. Od stádia NYHA II je indikován spironolakton či eplerenon a u pacientů se systolickou dysfunkcí levé komory a fibrilací síní lze indikovat digoxin. V případě podezření, že pacient má BB indikován z důvodu SS kontaktuje ošetřujícího lékaře na kontraindikaci. [237]

Při nezastižení lékaře se lékárník musí informovat, zda pacient obě léčiva již společně užíval. Pokud ano, léčiva pacientovi vydá, protože není vhodné vysazovat tuto medikaci náhle, ale doporučí navštívit lékaře v co nejbližším termínu. V jiných indikacích je tato kombinace možná, je však nutné léčiva nevysazovat náhle a klást důraz na neopomenutí dávky. V takovém případě by mohla vzniknout závažná rebound hypertenze. Vhodné je doporučit pacientovi používání dávkovače léků. [36]

2.4.6 Celiprolol, karvedilol + rifampicin

Obchodované LP s obsahem celiprololu: CELIPROLOL VITABALANS®, TENOLOC®	Obchodované LP s obsahem rifampicinu: BENEMICIN®
Obchodované LP s obsahem karvedilolu: ATRAM®, CARVEDILOL ORION®, CARVESAN®, CORYOL®, DILATREND®, TALLITON®	

Riziko

Snížení účinku celiprololu a karvedilolu.

Popis LI

Interakce těchto LI se odehrává na p-glykoproteinovém přenašeči. Celiprolol i karvedilol jsou jeho substrátem a rifampicin induktorem. Fyziologická funkce p-glykoproteinu je ochrana organismu před toxickými látkami, které jednosměrně vylučuje vždy z intracelulárního do extracelulárního prostoru. Pracuje na principu efluxní pumpy, která je závislá na dodání energie ve formě ATP. Přenáší kationty nebo neutrální hydrofobní molekuly, často s vyšší molekulovou hmotností (nad 400 D) a planární strukturou. P-glykoproteiny se vyskytují v mnoha orgánech, pro biologickou dostupnost, distribuci a eliminaci některých léčiv má význam jejich zvýšená koncentrace v kartáčových buňkách enterocytů, v buňkách proximálního tubulu ledvin a kanálikulech hepatobiliárních cest. Zatímco absorpce celiprololu a karvedilolu probíhá pasivně a nesaturabilně, p-glykoproteinový transport je procesem aktivním a saturabilním. [37, 38]

V případě karvedilolu, který je metabolizován na CYP450 – konkrétně izoenzymy CYP2C9, CYP2D6, v menší míře i CYP3A4 a CYP2C19 je situace ještě složitější. Zde hraje roli i indukční vliv rifampicinu na jeho metabolismus. [42]

Důsledek této LI je zvýšená sekrece BB, čímž dochází ke snížení AUC a poklesu plazmatických koncentrací. U celiprololu o přibližně polovinu (56 %). Proto můžeme očekávat i nedostatečný účinek a dekompenzaci TK. [38]

U karvedilolu došlo ke snížení jeho C_{max} a AUC o 70 % (R-enantiomer o 65 % a S-enantiomer o 71 %). Byl pozorován i pokles biologické dostupnosti u R-enantiomeru z 44 % na 18 % a S-enantiomeru z 24 % na 6 %. V jiné studii se zohledňoval genetický polymorfismus CYP2D6. Pokles AUC u pomalých metabolizátorů byl 63 % a u rychlých 57 %. [43, 44]

Komentář

V IVI je tato kombinace označena jako „závažná“ pro oba BB. V TMD nalezneme pouze LI s karvedilolem – „moderate“. V SPC Coryol[®] je uvedeno, že současné užívání látek inhibující či indukující CYP450 vyžaduje monitorování pacientů z důvodu poklesu či vzrůstu koncentrací karvedilolu v séru, v případě současného podávání s rifampicinem se snižují plazmatické koncentrace o 70 %. V SPC Benemicin[®] je

zdůrazněn jeho interakční potenciál, ve výčtu LL metabolizovaných na CYP450 jsou však mezi BB pouze bisoprolol a propranolol.

Management

Z důvodu možného snížení účinku BB je nejlepší se této kombinaci vyhnout. Pokud není jiná možnost, doporučuje se monitorování pacienta (TK). Dle plazmatických koncentrací lze zvýšit dávkování BB. Jako alternativa se nabízí některá méně riziková antituberkulotika jakými jsou například isoniazid, ethambutol či pyrazinamid. Co se týče změny BB, není vhodné jej zaměnit za acebutolol, propranolol ani bisoprolol z důvodu enzymové indukce vlivem rifampicinu. Naopak vhodné BB jsou ty, které jsou eliminovány ledvinami (např. atenolol).

Dispenzace

Lékárník se zajímá, zda si pacient pravidelně měří tlak a jaké jsou jeho hodnoty. V případě, že je lékárna vybavena tonometrem, je přínosné pacientovi TK přeměřit. Pokud by se objevila jeho dekompenzace, může to být signál této lékové interakce a je nutné kontaktovat lékaře. Pokud je TK kompenzován, může lékárník obě léčiva vydat, doporučí však domácí měření krevního tlaku se zaznamenáváním jeho hodnot.

U léčby celiprololem či karvedilolem musí být na paměti i jiné p-glykoproteinové induktory kromě rifampicinu, kterými jsou například dexametazon, třezalka, ritonavir, venlafaxin či trazodon. Naopak mezi p-glykoproteinové inhibitory patří např. amiodaron, karvedilol, verapamil, ketokonazol, grapefruitová šťáva atd., které brání vylučování substrátů z organismu a zároveň usnadňují průnik substrátů do mozku. [40]

2.4.7 Karvedilol + digoxin

Obchodované LP s obsahem karvedilolu: ATRAM [®] , CARVEDILOL ORION [®] , CARVESAN [®] , CORYOL [®] , DILATREND [®] , TALLITON [®]	Obchodované LP s obsahem digoxinu: DIGOXIN LÉČIVA [®]
---	--

Riziko

Možnost rozvinutí digitalisové toxicity.

Popis LI

Digoxin je substrátem p-glykoproteinového přenašeče, karvedilol jeho inhibitorem. [37]

(Více o p-glykoproteinu viz. Kapitola 2.4.6 Celiprolol, karvedilol + rifampicin)

Inhibice p-glykoproteinu vede ke snížení celkové clearance digoxinu a zvýšení plazmatických hladin digoxinu průměrně o 32 %. Digoxin je znám svým velmi úzkým terapeutickým oknem, často může vzniknout předávkování spojené s projevy digitalisové toxicity, které mohou být i život ohrožující. Jako první příznak se objevují GIT problémy jako je nechutenství, nauzea, zvracení, průjemy, dále pak neurologické příznaky – bolesti hlavy (vzácně dvojité, mlhavé či žlutozelené vidění) a samozřejmě i kardiovaskulární – pokles krevního tlaku, komorové extrasystoly, poruchy srdečního rytmu, fibrilace a AV blokáda. [48, 49]

Tato LI byla potvrzena i *in vitro* při použití Caco-2-buněk. Byl zkoumán transport různých BB, prokázal se u bisoprololu, karvedilolu a propranololu, přičemž karvedilol měl největší inhibiční vliv na p-glykoprotein. [47, 48]

Porovnával se vliv karvediolu na plazmatické koncentrace digoxinu při léčbě SS ve skupině mužů a žen. U mužů se objevil signifikantní vzestup AUC i rozdíl v C_{max}, u žen však pozorován v takové míře nebyl. Aktivita P-glykoproteinu se mění v závislosti na pohlaví. Proto jsou muži náchylnější k této LI. [45]

U dětí byla také zaznamenána zvýšená exprese p-glykoproteinové pumpy. Osmi dětem se SS ve věku od 2 do 8 let byl podáván digoxin a poté byl přidán karvedilol. Po 4 dnech bylo naměřeno snížení celkové clearance digoxinu o polovinu (47 %) a u dvou dětí se objevily projevy intoxikace digoxinem. [46]

Komentář

V IVI je interakce hodnocena jako „závažná“, v TMD najdeme obdobnou klasifikaci – „moderate“. V SPC Coryol[®] nalezneme informaci, že tato LI vede ke zvýšení hladin digoxinu přibližně o 15 %. V SPC Digoxin Léčiva[®] však o této LI není zmínka. Obecně je však tato LI známá a bylo provedeno množství studií.

Management

Jelikož mají oba tyto léčiva stejnou indikaci – chronické SS, je důležité mít na paměti jejich interakci při společném podávání. Při zahajování, přerušování či úpravě terapie karvedilolem je nutné monitorovat plazmatické koncentrace digoxinu. V případě potřeby se doporučuje dávku digoxinu snížit o cca 25 %, zvláštní opatrnost je třeba věnovat dětským pacientům.

Pokud by se projevila digitalisová toxicita, kterou potvrzuje stanovení sérových koncentrací nad 2,3 ng/ml, je nutné vysadit digoxin a monitorovat hladinu kalia, při hypokalemii podat draslík. Při AV blokádě je nutná dočasná kardiostimulace. V případě těžké intoxikace je možné podat antidigoxinové fragmenty protilátek. [49]

Této kombinaci je samozřejmě nejlepší se vyhnout, alternativou může být jiný BB – metoprolol, u kterého nebyla tato interakce prokázána. [48]

Dispenzace

Lékárník informuje o riziku souběžného podání obou léčiv pacienta, zajímá se o případné kontroly terapeutických hladin digoxinu či snížení dávky digoxinu po nasazení karvedilolu. Rizikové faktory jsou věk nad 65 let, současné podávání BKK, amiodaronu, propafenonu, chinidinu, ACEI, spironolaktonu či furosemidu, poruchy ledvinných funkcí, hypovolémie, dehydratace, hypotyreóza, myokarditida, minerálové dysbalance (hypokalémie, hypomagnezémie, hypernatrémie, hyperkalcémie). Poučí pacienta, že pokud by se u něj vyskytly příznaky digitalisové toxicity, je nutné vysadit digoxin a neprodleně kontaktovat lékaře. Tato toxicita se nejprve projevuje GIT symptomy jako nechutenství, nauzea, zvracení, průjemy, dále kardiovaskulární – pokles TK, poruchy srdečního rytmu a nakonec neurologické – bolest hlavy, zmatenost, poruchy vidění, halucinace. Prospěšné může být spojení s lékařem, ověření správné indikace digoxinu (fibrilace síní s rychlou odpovědí komor, zejména při manifestním SS a u chronického SS) a upozornění na vzniklé riziko, případně doporučení kontroly hladin digoxinu či záměny karvedilolu za jiný BB. Dále upozorní na nutnost dodržování konstantní diety bez velkých extrémů u potravin bohatých na draslík (meruňky, káva, černý čaj, vlašské ořechy, špenát, hrách, čočka). [238]

2.4.8 Metoprolol + bupropion

Obchodované LP s obsahem metoprololu: APO-METOPROLOL [®] , BETALOC [®] , EGILOK [®] , EMZOK [®] , METOPROLOL AL [®] , METOPROLOL MYLAN [®] , VASOCARDIN [®]	Obchodované LP s obsahem bupropionu: ELONTRIL [®] , WELLBUTRIN SR [®]
--	---

Riziko

Možnost vzniku hypotenze a bradykardie.

Popis LI

Metoprolol podstupuje hydroxylaci a O-demetylaci v játrech na CYP2D6 a malé procento na CYP3A4. Bupropion je biotransformován na svůj hlavní aktivní metabolit hydroxybupropion také prostřednictvím cytochromu CYP2D6. Jak bupropion, tak hydroxybupropion jsou inhibitory tohoto izoenzymu. Inhibice biotransformace metoprololu vede ke zvýšení jeho plazmatických hladin. Metoprolol ve vysokých koncentracích ztrácí svoji beta-1 selektivitu a blokuje i beta-2 receptory, čímž se vystupňují jeho NÚ. [50]

CYP2D6 je izoforma cytochromu P450, ačkoli je v játrech poměrně málo zastoupená (4 %), metabolizuje až 25 % klinicky užívaných léčiv. Geneticky podmíněná aktivita CYP2D6 souvisí s počtem multiplikací alel CYP2D6 genu. Zatímco ultrarychlí metabolizátoři dosahují neznatelných hladin léčiv metabolizovaných CYP2D6, pomalí metabolizátoři reagují na podávání substrátů CYP2D6 častějšími NÚ. Má vysokou substrátovou specifitu a vyznačuje se i nízkou metabolickou aktivitou (při vysokých plazmatických hladinách nestačí léčivo odbourávat). Typickými substráty jsou BB a antidepresiva, tyto látky většinou obsahují bazický dusík a jsou hydrofilní. [51, 52]

Byla popsána kazuistika pacienta užívajícího metoprolol (2 x 75 mg/den), kterému byl nasazen bupropion (2 x 150 mg/den). Došlo k bradykardii (43 tepů/min), hypotenzi (102/65 mm Hg) a hyperpnoe (24/min). [53]

U paroxetinu bylo prokázáno, že zvyšuje biologicky dostupnou dávku metoprololu čtyř až šestinásobně. Totéž pravděpodobně platí i u dalších dvou účinných inhibitorů CYP2D6 ve stejné skupině – fluoxetinu a bupropionu. Byly provedeny pouze studie s jinými substráty CYP2D6, které však potvrdily, že bupropion i fluoxetin jsou silnými

inhibitory. Současné podávání bupropionu a desipraminu zdravým dobrovolníkům, známým jako rychlí metabolizátoři izoenzymu CYP2D6, vedlo ke dvou až pětinasobnému zvýšení C_{max} a AUC desipraminu. Inhibice CYP2D6 přetrvávala nejméně 7 dnů po poslední dávce bupropionu. [54, 55]

Komentář

IVI označuje tuto LI jako „závažnou“, TMD – „moderate“. V SPC Metoprololu Mylan® nalezneme informaci o LI s inhibitory CYP2D6, kterými jsou nejčastěji látky ze skupiny SSRI, jako je paroxetin, fluoxetin a sertralin, stejně jako difenhydramin, hydroxychlorochin, celecoxib, terbinafin, neuroleptika (např. chlorpromazin, triflupromazine, chlorprothixen) a případně propafenon, které mohou zvýšit plazmatické koncentrace metoprololu. V SPC Wellbutrinu® je uveden metoprolol jako substrát CYP2D6, tedy interagující látka s bupropionem.

Management

Metoprolol by obecně neměl být použit ve spojení s bupropionem, paroxetinem či fluoxetinem vzhledem k riziku závažných NÚ. Snížení dávky by mělo být zváženo při současné léčbě s citalopramem, escitalopramem a duloxetinem. Naopak kombinace s venlafaxinem, mianserinem a mirtazapinem jsou považovány za bezproblémové. [56]

Dispenzace

Vzhledem k tomu, že je k dispozici mnoho vhodných alternativ se stejným účinkem, farmaceut se snaží nejprve kontaktovat lékaře, upozornit ho na tuto LI a doporučit vhodnou alternativu. Při nezastižení lékaře však léčiva vydá, protože by léčba neměla být přerušena. Přeměří pacientovi TK a tep a doporučí jeho domácí měření se zaznamenáváním hodnot. Při jeho poklesu či výskytu příznaků jako je například nepravidelný nebo pomalý srdeční tep, mdloby, bolesti na hrudi nebo potíže s dýcháním, letargie, studené ruce a nohy, neklidný spánek či impotence doporučí redukci dávek o polovinu a samozřejmě návštěvu lékaře v co nejbližším možném termínu. Pokud pacient užívá tyto léčiva společně poprvé, měl by se vyhnout řízení dopravních prostředků nebo obsluhy nebezpečných strojů, dokud nezjistí, jak ho léčiva ovlivní. [56]

2.4.9 Metoprolol + dronedaron

Obchodované LP s obsahem metoprololu: APO-METOPROLOL [®] , BETALOC [®] , EGILOK [®] , EMZOK [®] , METOPROLOL AL [®] , METOPROLOL MYLAN [®] , VASOCARDIN [®]	Obchodované LP s obsahem dronedaronu: MULTAQ [®]
--	---

Riziko

Možnost vzniku závažné bradykardie a vystupňování NÚ metoprololu.

Popis LI

Metoprolol podstupuje hydroxylaci a O-demetylaci v játrech na CYP2D6 a CYP3A4. Dronedaron je středně silný inhibitor CYP3A4, mírný inhibitor CYP2D6 a silný inhibitor p-glykoproteinu. Hlavním mechanismem účinku této interakce je inhibice CYP2D6 dronedaronem, což vede ke snížení biotransformace metoprololu a zvýšení jeho plazmatických hladin. Metoprolol ve vysokých koncentracích ztrácí svoji beta-1 selektivitu a blokuje i beta-2 receptory, čímž se vystupňují jeho NÚ. [57]

(Více o CYP2D6 viz. Kapitola 2.4.8 Metoprolol + bupropion)

Kromě této farmakokinetické interakce můžeme předpokládat i interakci farmakodynamickou, jejímž výsledkem je možnost vzniku bradykardie. Dle studie dronedaron (800 mg/den) zvyšuje expozici metoprololu 1,6násobně. V klinických studiích byla častěji pozorována bradykardie, pokud byl podáván dronedaron v kombinaci s BB. [59]

Komentář

V IVI nalezneme u této LI hodnocení „závažná“ a v TMD „major“. V SPC Multaq[®] je tato interakce dobře popsána. V SPC Betaloc[®] není přímo uveden dronedaron, ale zmínku o antiarytmikách metabolizovaných na CYP2D6 zde najdeme.

Management

Při souběžném podávání by mělo být postupováno s opatrností. Léčba oběma LL by proto měla být zpočátku nízkodávková, postupně titrována během monitoringu EKG. Pokud pacient již metoprolol užíval před zahájením léčby dronedaronem, lékař by měl provést vyšetření EKG a v případě potřeby upravit dávku BB. [58]

Jako alternativa lipofilního metoprololu se nabízí hydrofilní BB, které jsou vylučovány ledvinami, například atenolol, či částečně i bisoprolol a betaxolol. Touto záměnou se vyhneme farmakokinetické interakci, nicméně farmakodynamická je stále možná. Můžeme také uvažovat o záměně BB za jinou skupinu LL dle pacientovy indikace. LI však byla popsána i pro verapamil a diltiazem. [223] Záměna dronedaronu za amiodaron celou situaci nezmění. [60]

Dispenzace

Lékárník se informuje, zda obě léčiva pacient v minulosti užíval, zda je monitorován a zda u něj byla provedena redukce dávky metoprololu. Upozorní pacienta, že se může jednat o LI a pokud by se u něj projeвили příznaky jako nepravidelný nebo pomalý srdeční tep, mdloby, bolesti na hrudi nebo potíže s dýcháním, letargie, studené ruce a nohy, neklidný spánek či impotence během léčby těmito léčivy měl by okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. Pokud pacient užívá tyto léčiva společně poprvé, měl by se vyhnout řízení dopravních prostředků nebo obsluhy nebezpečných strojů, dokud nezjistí, jak ho léčiva ovlivní.

2.4.10 Metoprolol + formoterol

Obchodované LP s obsahem metoprololu: APO-METOPROLOL [®] , BETALOC [®] , EGILOK [®] , EMZOK [®] , METOPROLOL AL [®] , METOPROLOL MYLAN [®] , VASOCARDIN [®]	Obchodované LP s obsahem formoterolu: ATIMOS [®] , COMBAIR [®] , FLUTIFORM [®] , FORADIL [®] , FORMANO [®] , FORMOTEROL EASYHALER [®] , FORMOTEROL-RATIOPHARM [®] , FORMOVENT [®] , FOROTEL [®] , IFFEZA [®] , SYMBICORT TURBUHALER [®]
--	--

Riziko

Pokles účinnosti obou léčiv, dyspnoe, bronchospasmus.

Popis LI

Formoterol se užívá jako bronchodilatans, jeho mechanismem účinku je stimulace beta-2 adrenergických receptorů ve svalovině bronchů. Tato selektivita však není úplná, ve vyšších dávkách stimuluje i beta-1 receptory. Při společném podávání spolu interaguje sympatolytikum a sympatomimetikum, důvod LI je zřejmý – farmakologický antagonismus.

Ve studii byl pacientům metoprolol (100 mg/den) po dobu 4 dnů. Po dalších 4 dnech byly pacientům měřeny hodnoty FEV1 (usilovný výdech vitální kapacity za 1 s) a PC20 (koncentrace metacholinu, při které poklesla FEV1 o 20 %). Poté byl aplikován formoterol (12 µg) a opět byly měřeny plicní hodnoty. Ukázalo se, že PC20 byla významně snížena podáváním metoprololu v porovnání s placebem. [61]

Naproti tomu metaanalýzy nepotvrdily vliv kardioselektivních BB na FEV1 a jiné respirační funkce v porovnání s placebem během krátkodobého i dlouhodobého podávání. Stejně tak se neprokázalo, že by významně ovlivňovaly léčebný efekt beta-2 agonistů. Kardioselektivní BB podávané pacientům s CHOPN nezpůsobují významné snížení funkce dýchacích cest ani nezvyšují výskyt exacerbací. [62]

Komentář

V IVI je tato LI označena jako „závažná“, v TMD jako „major“. V SPC Betaloc® se dočteme, že „současné užívání se sympatomimetiky a xantiny vede ke vzájemné inhibici účinku“. V SPC Symbicort Turbuhaler® je LI také dobře popsána: „BB mohou oslabit nebo antagonistovat účinek formoterolu. Proto formoterol nemá být podáván současně s BB (včetně očních kapek), pokud pro jejich užití nejsou nezbytné důvody“.

Management

Vzájemná kombinace těchto léčiv se nevylučuje, vzhledem k poměru risk/benefit, je však důležité mít na paměti tuto LI a průběžně monitorovat plicní parametry i KVS parametry. Dávky obou léčiv by neměly být překročeny, protože v takové situaci obě léčiva ztrácejí svou selektivitu. Co se týče výběru BB, jako nejlepší řešení se zdá celiprolol, který vykazuje beta-1 antagonistické a slabé beta-2 agonistické účinky a ve studii neovlivňoval plicní funkce (FEV1, PC20). I zde však musíme být opatrní a pečlivě monitorovat stav pacienta. [61]

Dispenzace

Farmaceut nejdříve zkontroluje dávku obou léčiv, přičemž dávka metoprololu nesmí přesáhnout 200 mg/den. Upozorní pacienta, aby nepřekračoval dávkování formoterolu (více vdechů než má předepsáno). Dále se zajímá o pacientovu indikaci metoprololu. Použití BB u těžké formy astma bronchiale či CHOPN je kontraindikováno. Upozorní

pacienta, aby jakýkoliv dyskomfort při dýchání či změny TK nahlásil svému lékaři. Zejména na počátku společné terapie je důležité se o tyto příznaky zajímat a upozornit na ně.

2.4.11 Metoprolol + paroxetin

Obchodované LP s obsahem metoprololu:	Obchodované LP s obsahem paroxetinu:
APO-METOPROLOL [®] , BETALOC [®] , EGILOK [®] , EMZOK [®] , METOPROLOL AL [®] , METOPROLOL MYLAN [®] , VASOCARDIN [®]	APO-PAROX [®] , ARKETIS [®] , PAROLEX [®] , PAROXETIN + PHARMA [®] , PAROXETIN ORION [®] , REMOOD [®] , SEROXAT [®]

Riziko

Rozvoj závažné bradykardie, dyspnoe a vystupňování dalších NÚ metoprololu.

Popis LI

Metoprolol podstupuje hydroxylaci a O-demetylaci v játrech na CYP2D6 a malé procento na CYP3A4. Paroxetin je silným inhibitorem CYP2D6. Tato inhibice vede ke snížení biotransformace metoprololu a jejím výsledkem je čtyř až šestinásobné zvýšení jeho plazmatických hladin. Metoprolol ve vysokých koncentracích ztrácí svoji beta-1 selektivitu a blokuje i beta-2 receptory. [54]

(Více o CYP2D6 viz. Kapitola 2.4.8 Metoprolol + bupropion)

Komentář

V IVI je LI klasifikována jako „závažná“, v TMD pojmem „moderate“. V SPC Betaloc Zok[®] je v sekci interakce zmínka o možném ovlivnění plazmatické koncentrace při současném použití látek metabolizovaných také na CYP2D6 jako jsou například některá antidepresiva. V SPC Seroxat[®] je přímo uvedeno: „Nedoporučuje se používat paroxetin v kombinaci s metoprololem, který se podává při SS, a to z důvodu jeho úzkého terapeutického rozmezí u této indikace.“

Management

Antidepresiva ze skupiny SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors) se u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním používají přednostně. Je to z toho důvodu, že na rozdíl od TCA (tricyklických antidepresiv) postrádají kardiovaskulární NÚ. Před zahájením terapie je však nutné zohlednit interakční potenciál paroxetinu. Při

současnému užívání je nutné monitorovat stav pacienta, případně snížit dávku metoprololu. Jako alternativa metoprololu se nabízí BB, který není metabolizován v játrech a je vylučován ledvinami, například atenolol. [63]

Studie z roku 2012 dokonce tvrdí, že metoprolol by neměl být použit ve spojení s paroxetinem, fluoxetinem nebo bupropionem vzhledem k riziku závažných NÚ. Snížení dávky by mělo být zváženo při současné léčbě s citalopramem, escitalopramem a duloxetinem. Naopak kombinace s venlafaxinem, mianserinem a mirtazapinem jsou považovány za bezproblémové. [56]

Dispenzace

Lékárník se informuje, zda pacient bude užívat tyto léčiva poprvé. Pokud ano, kontaktuje lékaře, upozorní na možnou LI a doporučí vhodné alternativy. Pokud pacient již tuto kombinaci užívá, zkontroluje velikost dávky metoprololu, která by se měla pohybovat spíše na dolní mezi. Položí dotaz, zda se u pacienta nevyskytly některé NÚ jako například obtížné dýchání, studené ruce a nohy, impotence, neklidný spánek či bradykardie a doporučí pacientovi domácí měření tlaku a tepu se zaznamenáváním jeho hodnot. Pokud by pacient některý z popsaných NÚ popsal, je nutné kontaktovat lékaře a doporučit alternativu či snížení dávky metoprololu. Při nezastižení lékaře farmaceut léčiva vydá, ale doporučí pacientovi co nejbližší návštěvu ošetřujícího lékaře.

2.4.12 Metoprolol + verapamil

Obchodované LP s obsahem metoprololu:	Obchodované LP s obsahem verapamilu:
APO-METOPROLOL [®] , BETALOC [®] , EGILOK [®] , EMZOK [®] , METOPROLOL AL [®] , METOPROLOL MYLAN [®] , VASOCARDIN [®]	ISOPTIN [®] , LEKOPTIN [®] , TARKA [®] , VERAHEXAL KHK RETARD [®] , VERAHEXAL RR [®] , VERAPAMIL AL [®] , VEROGALID ER [®]

Riziko

Hypotenze, bradykardie, zpomalení AV-vedení, asystolie.

Popis LI

Tato interakce je především farmakodynamického charakteru. Obě léčiva mají negativně inotropní efekt, zpomalují AV-vedení a po jejich společném podávání může vzniknout hypotenze, bradykardie, asystolie, městnavé SS a poruchy vedení. Snížení

kontraktility bylo především prokázáno, pokud byl nejdříve užíván BB a následně přidán verapamil. [64, 65, 66]

Spolupodávání těchto dvou léčiv vede i k ovlivnění farmakokinetiky. Bylo dokázáno zvýšení AUC a plazmatických koncentrací metoprololu. Tato interakce se může projevit i po podání BB ve formě očních kapek. [67, 68]

Komentář

Tato LI je velmi dobře zdokumentovaná, objevuje se mnoho studií na toto téma. V IVI je hodnocena jako „závažná“, v TMD jako „major“. V SPC Vasocardin® je uvedeno „Pro možnost vzniku asystolie se kontraindikuje souběžné užívání verapamilu (zejména i. v.).“ V SPC Isoptin® je popsána interakce s BB takto: „Vzájemná potenciace kardiovaskulárních účinků (vyšší stupeň AV bloku, větší snížení srdeční frekvence, indukce SS a potencovaná hypotenze).“

Management

Ze společného podávání těchto dvou léčiv mohou pacienti sice profitovat, nicméně rizika zde rozhodně převažují. Současné p. o. užívání je možné jen při pečlivém monitorování stavu pacienta. Zahájení by se mělo realizovat v rámci hospitalizace, kde je možnost pečlivé titrace dávek obou léčiv a stálého pozorování pacienta. To je důležité hlavně během prvních několika dní, kdy se nejčastěji objeví NÚ – poruchy vedení (9 % pacientů), dyspnoea či SS (8 %), hypotenze či motání hlavy (5 %), letargie (2 %). Kardiovaskulární NÚ vedly k přerušení léčby u 5 % až 8 % pacientů, kteří dostávali tuto kombinaci. [69, 72]

Tato kombinace je možná pouze u pacientů s dobře zachovalou funkcí myokardu a naopak by se neměla vyskytnout u těch, kteří mají v anamnéze levostrannou dysfunkci či stenózu aorty. Dávky obou léčiv by neměly být vysoké, kvůli jejich farmakokinetické interakci je především nutná redukce dávek metoprololu. Intravenózní aplikace verapamilu v kombinaci s BB je obzvláště nebezpečná z důvodu rizika hypotenze a asystolie. Držitelé registrací obou léčiv ji označují za kontraindikovanou. [69]

Pokud by se díky této kombinaci projevil u pacienta srdeční blok a refrakterní hypotenze, řešením je podání i. v. chloridu vápenatého. [71]

Pokud uvažujeme o alternativě metoprololu, je nutné si uvědomit, že tato interakce se vyskytuje i u dalších BB, byla prokázána u propranololu, atenololu, a pindololu. Menší riziko představují BB s ISA (acebutolol, celiprolol). Jako vhodná alternativa se jeví záměna non-dihydropyridinového blokátoru kalciových kanálů (BKK) verapamilu za dihydropyridinový BKK (amlodipin, felodipin). [70]

Dispenzace

Lékárník kontroluje odbornost předepisujícího lékaře a informuje se, zda pacient bude užívat tyto léčiva poprvé. Pokud ano, léčiva nevydá, kontaktuje lékaře a informuje ho o doporučení nasazení této léčby v průběhu hospitalizace z důvodu závažných kardiovaskulárních NÚ (hypotenze, bradykardie, asystolie, městnavé SS a poruchy vedení). Z pacientovy další medikace a pomocí otázek se snaží odhalit pacientovu diagnózu, při podezření na SS je opět nutné kontaktovat lékaře.

Pokud již pacient tyto léčiva společně užíval, přesvědčí se, že je pacient monitorován. Doporučí mu, že pokud by se u něj vyskytl nízký krevní tlak či pulz (pod 60 tepů/min), motání hlavy, slabost, únava či obtížné dýchání, je nutné neprodleně kontaktovat svého lékaře.

2.4.13 Nebivolol + fluoxetin

Obchodované LP s obsahem nebivololu: NEBILET [®] , NEBIVOLOL SANDOZ [®]	Obchodované LP s obsahem fluoxetinu: APO-FLUOXETINE [®] , DEFLUOX [®] , DEPREX LÉČIVA [®] , FLUOXETIN-RATIOPHARM [®] , FLUOXETINE VITABALANS [®] , FLUZAK [®] , MAGRILAN [®] , PROZAC [®]
---	---

Riziko

Pokles TK, bradykardie a vystupňování NÚ nebivololu.

Popis LI

Nebivolol je po p. o. podání rychle absorbován a extenzivně metabolizován alicyklickou a aromatickou hydroxylací, N-dealkylací a glukuronidací na CYP2D6. Fluoxetin, je silným inhibitorem CYP2D6. Jejich společné podávání mělo za následek trojnásobné zvýšení C_{max} a osminásobné zvýšení AUC nebivololu. Snížila se jeho celková clearance a prodloužil se jeho biologický poločas. [73, 74, 75, 76]

(Více o CYP2D6 viz. Kapitola 2.4.8 Metoprolol + bupropion)

Komentář

V IVI je interakce označena jako „závažná“, v TMD pojmem „moderate“. Pokud ji budeme hledat v jednotlivých SPC, u Nebiletu® ji nalezneme celkem dobře popsanou – „Jelikož se metabolismu nebivololu účastní isoenzym CYP2D6, současné užívání léčiv inhibujících tento enzym (fluoxetin) může vést ke zvýšení hladiny nebivololu v plasmě spojenému se zvýšeným rizikem nadměrné bradykardie a NÚ.“ V SPC Prozac® však zmínku o BB ani o nebivololu nenajdeme – „protože metabolismus fluoxetinu zahrnuje systém hepatálního cytochromu izoenzymu CYP2D6, současná léčba přípravky také metabolizovanými tímto enzymatickým systémem může vést k LI.“

Management

Pokud je to možné, nejlepším řešením je vyhnout se společnému podávání nebivololu a fluoxetinu. Při souběžné terapii je nutné pečlivě sledovat TK a tep pacienta. Občas je nutné i snížení dávky nebivololu dle individuálních potřeb pacienta, především u fenotypu pomalých metabolizátorů CYP2D6. Důležité je nezapomenout, že fluoxetin i jeho metabolit mají dlouhý poločas a proto se tato interakce může objevit i několik dnů po jeho vysazení. [74, 77]

Jako alternativa nebivololu se nabízí BB, který není metabolizován v játrech a je vylučován ledvinami, například atenolol, bisoprolol či betaxolol. Léčiva ze skupiny SSRI s nižším interakčním potenciálem jsou sertralin, venlafaxin, mianserin a mirtazapin. [56, 78,79]

Dispenzace

Lékárník zjišťuje, zda pacient bude užívat tyto léčiva poprvé. Pokud ano, kontaktuje lékaře a doporučí bezpečnější alternativu. V případě, že pacient již obě léčiva v minulosti užíval, přesvědčí se, že je monitorován a zkontroluje velikost dávky nebivololu a věk pacienta. Fluoxetin patří mezi nevhodná léčiva pro pacienty vyššího věku (nad 65 let) pro jeho dlouhý poločas a riziko vzniku LI. Mezi další rizikové faktory patří jaterní či renální insuficience. Upozorní pacienta, že pokud by se u něj projevil příznaky jako je nízký TK, nepravidelný nebo pomalý srdeční tep, mdloby,

bolesti na hrudi nebo potíže s dýcháním během léčby těmito léčiva měl by okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. [73, 77, 78]

2.5. Blokátory kalciových kanálů a jejich LI

2.5.1. Amlodipin + simvastatin

Obchodované LP s obsahem amlodipinu:	Obchodované LP s obsahem simvastatinu:
AFITEN [®] , AGEN [®] , AMESOS [®] , AMILOSTAD [®] , AMLATOR [®] , AMLESSA [®] , AMLODIPIN ACTAVIS [®] , AMLODIPIN BLUEFISH [®] , AMLODIPIN ORION [®] , AMLODIPIN VITABALANS [®] , AMLORATIO [®] , AMLOZEK [®] , APO-AMLO [®] , ATORDAPIN [®] , CADUET [®] , CARDILOPIN [®] , CONCOR COMBI [®] , EGIRAMLON [®] , HIPRES [®] , NORMODIPINE [®] , ORCAL NEO [®] , PERINDOPRIL ARGININE /AMLODIPINE SERVIER [®] , PIRAMIL COMBI [®] , PRESTANCE [®] , RECOTENS [®] , TORNASSA [®] , TORELLA [®] , TWYNSTA [®] , ZOREM [®]	APO-SIMVA [®] , CORALIP [®] , CORSIM [®] , EGILIPID [®] , GENSI [®] , INEGY [®] , SIM GALMED [®] , SIMGAL [®] , SIMVACARD [®] , SIMVASTATIN BLUEFISH [®] , SIMVASTATIN MYLAN [®] , SIMVASTATIN ORION [®] , SIMVASTATIN-RATIOPHARM [®] , SIMVAX [®] , SIMVOR [®] , VASILIP [®] , ZOCOR [®]

Riziko

Zvýšená expozice simvastatinu zvyšující riziko myopatií až rhabdomyolýzy.

Popis LI

Inhibitor HMG-CoA reduktázy simvastatin, je metabolizován na cytochromu CYP3A4. Blokátor kalciových kanálů (BKK) amlodipin je také metabolizován CYP3A4. [81]

Při jejich současném podávání (amlodipin 5 mg/den a simvastatin 5 mg/den) došlo ke zvýšení AUC simvastatinu o 30 % a zvýšení jeho Cmax o 40 % bez vlivu na jeho hypolipidemický účinek. Společné užívání vícenásobných dávek (amlodipin 10 mg/den a simvastatin 80 mg/den) vedlo dokonce k 77 % zvýšení AUC simvastatinu a zvýšení Cmax o 47 % se současným zvýšením obou parametrů kyseliny simvastatinové, která je hlavním metabolitem simvastatinu. [81, 84]

Jiná studie prokázala 46 % nárůst biologické dostupnosti simvastatinu a snížení jeho clearance o 13 % pokud byl podáván společně amlodipin (10 mg/den). Závěr byl takový, že 60 % obvyklé dávky je optimální dávka simvastatinu, která minimalizuje riziko LI. [82]

Bylo také dokázáno, že je výhodné podávat tyto léčiva v jinou denní dobu (ve studii byl brán simvastatin v 19:00 a amlodipin ve 23:00). [83]

Komentář

V IVI je interakce označena pojmem „velmi závažná“, v TMD jako „major“. V jednotlivých SPC je LI velmi dobře popsána.

Management

V případě, že je tato kombinace léčiv nezbytná, neměla by dávka simvastatinu přesáhnout 20 mg/den. Je vhodné monitorovat kreatinínázu v pacientově krvi, která je spojena s myopatií. Nejzávažnější forma myopatie, tzv. rhabdomyolýza, může poškodit ledviny a vést k jejich selhání, které může být fatální. Proto je vhodná i kontrola ledvinných funkcí. [80, 85, 86]

Alternativou je statin s menším interakčním potenciálem, tedy takový, který se metabolizuje méně (atorvastatin) nebo vůbec na CYP3A4. Je to například fluvastatin, který se biotransformuje prostřednictvím CYP2C9 či rosuvastatin, který je vylučován převážně v nezměněné formě. [87]

Dispenzace

Lékárník kontroluje, zda denní dávka simvastatinu není překročena – ne více než 20 mg. Pokud přesáhne tuto hranici, kontaktuje ošetřujícího lékaře a upozorní ho na tuto LI. Doporučí redukci dávky simvastatinu či záměnu za jiný statin. V případě, že lékař není k zastižení, vydá lékárník oba léčiva, ale doporučí změnu dávkování a návštěvu lékaře v co nejbližším termínu. Dle další pacientovi medikace a rozhovoru s ním, se lékárník snaží identifikovat rizikové faktory této LI, kterými jsou: věk nad 65 let, malé množství svalové hmoty, hypotyreóza, diabetes mellitus, onemocnění ledvin a další léčiva metabolizované CYP3A4 či hepatotoxická léčiva, abúzus alkoholu, idiosynkrazii či výskyt NÚ po užívání statinů v anamnéze. Popíše pacientovi příznaky, které terapii mohou doprovázet – bolest svalů, jejich citlivost nebo slabost, horečka, nevysvětlitelná únava nebo zbarvení moči. Pokud by se u něj některý objevil, je nutné kontaktovat lékaře. [80, 85, 239, 244]

2.5.2. Diltiazem, lerkaniidipin + atazanavir

Obchodované LP s obsahem diltiazem: DIACORDIN®	Obchodované LP s obsahem atazanavir: REYATAZ®
Obchodované LP s obsahem lerkaniidipin: KAPIDIN®, LERCANIDIPIN ORION®, LERPIN®	

Riziko

Zvýšené riziko NÚ – u diltiazemu hypotenze, bradykardie, AV blokáda, SS a riziko kardiotoxicity (prodloužení PR intervalu), u lerkaniidipinu hypotenze, reflexní tachykardie, palpitace, periferní otoky. [88, 90, 91]

Popis LI

Non – dihydropyridinový BKK diltiazem i dihydropyridinový BKK lerkaniidipin jsou extenzivně metabolizovány v játrech, konkrétně prostřednictvím CYP3A4. Atazanavir je substrát a mírný inhibitor CYP3A4 a CYP2C9. Jejich společným podáváním dochází ke zpomalení biotransformace diltiazemu i lerkaniidipinu. [88, 89]

Při dávkování 180 mg diltiazemu a 400 mg atazanaviru byl pozorován nárůst AUC diltiazemu o 125 % a jeho Cmax o 198 %, přičemž parametry atazanaviru zůstaly bez signifikantních změn. Studie s lerkadiipinem a atazanavirem doposud nebyla provedena, avšak ve studiích s jinými inhibitory CYP3A4 byly signifikantně zvýšeny jeho plazmatické koncentrace. [90, 91, 92]

Komentář

Interakce je v IVI označena jako „velmi závažná“ pro oba BKK, v TMD najdeme pouze LI s diltiazemem – „major“, s lerkaniidipinem zde uvedena není. Zajímavé je, že stejný mechanismus i závažnost najdeme v TMD u kombinace verapamil – atazanavir, ale v IVI není uvedena vůbec. V SPC Diacordinu® ani Kapidinu® nenalezneme žádnou informaci o LI s atazanavirem. V SPC Reyatazu® je celá problematika velmi dobře popsána pro diltiazem, o lerkadiipinu tam však také není zmínka.

Management

Při současném podávání diltiazemu či lerkaniidipinu s atazanavirem je nutná opatrnost. Doporučené je snížit dávku BKK o polovinu. Důležité je i průběžně kontrolovat

výsledky EKG, speciálně se zaměřit na možnou prolongaci PR intervalu (u diltiazemu). Pokud bychom uvažovali nad záměnou BKK za jiný, nenajdeme v této skupině vhodného kandidáta, protože všechny u nás obchodované BKK se metabolizují prostřednictvím CYP3A4 (diltiazem, verapamil, amlodipin, felodipin, isradipin, lacidipin, lerkanidipin, nifedipin, nimodipin, nitrendipin). Pokud bychom měli porovnat závažnost LI na CYP3A4 u jednotlivých zástupců BKK, důležitou roli zde hraje biologická dostupnost. Proto vhodnou alternativu musíme hledat v jiných skupinách léčiv dle diagnózy konkrétního pacienta. [88, 90]

Dispenzace

Důležité je si uvědomit, že tato interakce neohrožuje pacienta, pokud u něj bylo provedeno snížení dávky diltiazemu a pokud je monitorován. Proto se lékárník snaží zjistit, zda-li po nasazení atazanaviru došlo k redukci dávek a vyšetření EKG. Pokud ne, kontaktuje lékaře o možném riziku spojeném s vysokými plazmatickými hladinami diltiazemu, respektive jiného BKK. Nezbytné je informovat se, zda pacient nepocítuje příznaky jako je slabost, únava, mdloby, nepravidelný puls či zda si nenaměřil neobvykle nízký krevní tlak. V takovém případě je nutné kontaktovat ošetřujícího lékaře a sdělit mu jaké léčiva užívá.

2.5.3. Diltiazem, verapamil + atorvastatin

Obchodované LP s obsahem diltiazemu: DIACORDIN®	Obchodované LP s obsahem atorvastatinu: AMEDO®, AMLATOR®, APO-ATORVASTATIN®, ATORDAPIN®, ATORGAMMA®, ATORIS®, ATORVASTATIN+PHARMA®, ATORVASTATIN ACTAVIS®, ATORVASTATIN HBF®, ATORVASTATIN JS PARTNER®, ATORVASTATIN MYLAN®, ATORVASTATIN-RATIOPHARM®, ATRAVEN®, CADUET®, LARUS®, PHARMTINA®, SORTIS®, SPATIZALEX NEO®, TORVACARD®, TORVAZIN®, TULIP®
Obchodované LP s obsahem verapamilu: ISOPTIN®, LEKOPTIN®, TARKA®, VERAHEXAL KHK RETARD®, VERAHEXAL RR®, VERAPAMIL AL RETARD®, VEROGALID ER®	

Riziko

Vznik myopatie až rhabdomyolýzy.

Popis LI

Diltiazem i verapamil jsou středně silnými inhibitory CYP3A4, při jejich transportu je využíván p-glykoproteinový efflux. Atorvastatin je substrátem CYP3A4 a je ovlivněn i p-glykoproteinem. Jejich společné podávání proto vede k interakci na obou úrovních – metabolismu na CYP3A4 i během transportu p-glykoproteinem. [96, 97, 98, 99]

Po podání verapamilu se čtyřnásobně zvýšilo AUC atorvastatinu, po užívání diltiazemu o 51 %. Bylo popsáno několik kazuistik, kdy se rozvinula rhabdomyolýza po společném užívání těchto léčiv. [93, 94, 100]

Současným podáváním je ovlivněna i farmakokinetika verapamilu a diltiazemu. Ve farmakokinetických studiích byl zaznamenán nárůst AUC verapamilu o 42,8 % a diltiazemu o 40–77 %. Při současném podávání těchto BKK a atorvastatinu se tedy může zvýšit expozice obou léčiv. [95, 96, 97]

Komentář

V IVI je interakce atorvastatinu a diltiazemu označena jako „velmi závažná“, kombinace s verapamilem jako „závažná“. V TMD je pro obě látky stejné označení – „major“. V SPC Diacordin[®] se v sekci interakce s jinými LP dočteme, že přípravek může zvýšit hladinu některých statinů. V SPC Isoptin[®] je uvedeno, že kombinace s atorvastatinem může vést ke zvýšení hladin atorvastatinu i zvýšení AUC verapamilu. V SPC Sortis[®] je informace o tom, že středně silné inhibitory CYP3A4 (např. diltiazem, verapamil) mohou zvýšit plazmatické koncentrace atorvastatinu.

Management

Pokud je přidán atorvastatin do farmakoterapie pacienta užívajícího verapamil či diltiazem, měla by být použita co nejnižší dávka statinu a postupně ji titrovat nahoru. Zároveň musí být monitorovány i hladiny BKK. Pokud naopak přidáváme verapamil či diltiazem do farmakoterapie pacientů užívajících atorvastatin, je třeba zvážit snížení jeho dosavadní dávky. V obou případech monitorujeme plazmatické koncentrace cholesterolu, hladinu kreatinkinázy, jaterní funkce (ALT, AST), TK a tep, vhodné je i provádět kontrolní vyšetření EKG. Po zahájení léčby nebo jakékoli úpravě dávkování je doporučeno klinické sledování pacienta. [93, 96, 98, 99]

Alternativou je statin s menším interakčním potenciálem, tedy takový, který se nemetabolizuje na CYP3A4. Je to například fluvastatin, který se biotransformuje prostřednictvím CYP2C9 či rosuvastatin, který je vylučován převážně v nezměněné formě. [87]

Dispenzace

Lékárník kontroluje, zda denní dávka atorvastatinu nepřekročila 20 mg/den. Pokud ano, kontaktuje ošetřujícího lékaře a upozorní ho na tuto LI. Doporučí redukci dávky atorvastatinu či záměnu za jiný statin. V případě, že lékař není k zastížení, vydá lékárník obě léčiva, ale doporučí redukci dávkování a návštěvu lékaře v co nejbližším termínu.

Dle další pacientovi medikace a rozhovoru s ním, se lékárník snaží identifikovat rizikové faktory této LI, kterými jsou: věk nad 65 let, malé množství svalové hmoty, hypotyreóza, diabetes mellitus, onemocnění ledvin a další léčiva metabolizované CYP3A4, hepatotoxická léčiva, abúzus alkoholu, idiosynkrazii či výskyt NÚ po užívání statinů v anamnéze. Popíše pacientovi příznaky, které terapii mohou doprovázet – bolest svalů, jejich citlivost nebo slabost, horečka, nevysvětlitelná únava nebo zbarvení moči. Pokud by se u něj některý objevil, je nutné kontaktovat lékaře. Při dlouhodobém podávání kontroluje objektivní kontrolu (jaterní testy a hodnotu kreatinkinázy). [93, 239, 244]

2.5.4. Diltiazem, verapamil + buspiron

Obchodované LP s obsahem diltiazemu: DIACORDIN®	Obchodované LP s obsahem buspironu: BUSPIRON-EGIS®
Obchodované LP s obsahem verapamilu: ISOPTIN®, LEKOPTIN®, TARKA®, VERAHEXAL KHK RETARD®, VERAHEXAL RR®, VERAPAMIL AL RETARD®, VEROGALID ER®	

Riziko

Zvýšená expozice organismu buspironem související se zvýšeným výskytem jeho NÚ – sedace, bolesti hlavy, závratě, křeče. [101, 105]

Popis LI

Diltiazem i verapamil jsou inhibitory cytochromu P-450. Kompetitivně inhibují N-demethylaci v jaterních mikrozomech (CYP3A4). Buspiron se metabolizuje na CYP3A4. [106, 104]

Bylo prokázáno, že diltiazem (60 mg/den) zvýšil AUC buspironu pětkrát a C_{max} čtyřikrát, verapamil (80 mg/den) zvýšil jak AUC, tak C_{max} buspironu trojnásobně. Dávka buspironu byla 10 mg/den. Vzhledem k tomu, že poločas eliminace buspironu nebyl změněn přítomností těchto BKK, lze předpokládat, že tato interakce je výsledkem inhibice CYP3A4 zprostředkované first-pass metabolismem buspironu ve střevní stěně a v játrech. [101, 102]

U jednotlivých enantiomerů verapamilu a jeho metabolitů byl prokázán rozdílný interakční potenciál a to v následujícím pořadí: S-norverapamil > S-verapamil > R-norverapamil > R-verapamil > D617. [103]

Komentář

V IVI je interakce s diltiazemem označena jako „velmi závažná“, s verapamilem jako „závažná“. V TMD je pro oba BKK stejné označení – „moderate“. V SPC Buspiron-egis® je tato LI velice dobře popsána a je zařazena mezi kombinace užívané s opatrností. Dočteme se zde o výše uvedených hodnotách AUC i C_{max} i o klinickém managementu této LI. V SPC Isoptin® je uvedeno, že dochází ke zvýšení AUC a C_{max} 3,4krát. V SPC Diacordin® je však pouze uvedeno, že je třeba respektovat interakce na CYP3A4 bez jmenovitého uvedení buspironu.

Management

Při současném podávání těchto léčiv je nutné monitorovat pacienta pro rozšířené sedativní účinky buspironu a jiné NÚ. Je třeba sledovat, zda nevznikají příznaky předávkování, kterými jsou nauzea, zvracení, závratě, ospalost, mióza, a žaludeční potíže. Při zahájení společné terapie je nutné opatrné dávkování, vhodné je uvážit redukcí dávek buspironu. Při ukončení aplikace BKK je také nutné sledovat klinický stav pacienta, popřípadě navýšit dávky buspironu. Alternativu verapamilu či diltiazemu je třeba hledat dle pacientovy diagnózy v jiné skupině léčiv než ve skupině BKK. [105]

Dispensace

Farmaceut se zajímá o to, zda byla provedena redukce dávek buspironu a zda jeho ošetřující lékař ví o všech léčivech, které pacient užívá. V případě, že bude pacient užívat tuto kombinaci poprvé, upozorní ho, aby neřídil a neobsluhoval stroje, dokud nezjistí, jaký na něj budou mít tyto léčiva účinek. Pokud již tyto léčiva společně užíval, informuje se, zda se u něj neprojevují některé NÚ jako jsou závratě, bolest hlavy, nervozita, točení hlavy, nauzea, ospalost, podráždění žaludku. V takovém případě je nutné upozornit na tuto skutečnost ošetřujícího lékaře, který sníží dávku buspironu či ho zamění za jiný.

2.5.5. Diltiazem, verapamil + amiodaron

Obchodované LP s obsahem diltiazemu: DIACORDIN®	Obchodované LP s obsahem amiodaronu: AMIODARON MYLAN®, AMIOHEXAL®, AMIOKORDIN®, CORDARONE®, RIVODARON®, SEDACORON®
Obchodované LP s obsahem verapamilu: ISOPTIN®, LEKOPTIN®, TARKA®, VERAHEXAL KHK RETARD®, VERAHEXAL RR®, VERAPAMIL AL RETARD®, VEROGALID ER®	

Riziko

Rozvoj závažné bradykardie, zhoršení SS (únava, slabost, edémy), AV blokáda, sick sinus syndrom až srdeční zástava. [107]

Popis LI

LI má svůj farmakodynamický i farmakokinetický původ. Amiodaron má několik farmakologických vlastností podobných skupině BKK – periferní a koronární vazodilatace, negativní inotropní, chronotropní a dromotropní účinky. In vitro studie prokázaly, že amiodaron se váže na receptory BKK. Proto při jejich společném podání probíhá adice farmakodynamických účinků na převodní systém srdeční a na sílu stahu. [111, 112, 113, 114]

Diltiazem i verapamil podléhají extenzivnímu metabolismu v játrech, především na CYP3A4. Amiodaron se je také metabolizován převážně cytochromem CYP3A4, zároveň je silným inhibitorem CYP1A2, 2C9, 2D6 a 3A4. Kromě toho může interagovat s jinými léčivy prostřednictvím inhibice p-glykoproteinu, avšak tento

mechanismus LI byl u verapamilu vyloučen. Vzájemná inhibice metabolismu amiodaronu a BKK, může vést ke zvýšení koncentrací jednoho či obou léčiv. [108, 109, 110]

Komentář

V IVI je tato interakce popsána jako „závažná“ pro diltiazem a jako „velmi závažná“ pro verapamil. V TMD je pro obě LI klasifikace stejná a to „major“. V SPC Diacordinu[®] i Isoptinu[®] je této LI věnován poměrně malý prostor, je zde pouze uvedeno, že současné užití antiarytmik může způsobit bradykardii, zpomalení převodu či SS, termín „amiodaron“ zde nenalezneme. V SPC Cordaron[®] je uvedeno, že kombinace s BKK se nedoporučuje z důvodu snížení tepové frekvence, poruch automacie či vedení.

Management

Současné podávání nelze dle držitele registrace doporučit, proto je nejlepší se této kombinaci pokud možno vyhnout, především u pacientů se sick-sinus syndromem a poruchami AV vedení. Pokud je spolupodávání nutné, léčiva musí být opatrně dávkována a pacient musí být pečlivě monitorován – EKG, tepová frekvence, TK, klinický stav. Tato kombinace LL v parenterální lékové formě je kontraindikována s výjimkou jednotek intenzivní péče. Alternativou může být použití modernějších dihydropyridinových BKK či BB dle pacientovy diagnózy. [113, 110]

Dispenzace

Amiodaron se podílí na značném počtu LI, proto by při jeho dispenzaci měl lékárník vždy upozornět. Vysvětlí, že obě léčiva mají tlumivý účinek na srdce. Proto je dobré, aby si pacient měřil srdeční tep a při výrazném poklesu o tom neprodleně informoval svého lékaře. Přičemž klidová srdeční frekvence u zdravého dospělého člověka je 60–90 tepů/min, bradykardií se označují hodnoty pod 60 tepů/min, rizikové hodnoty jsou pod 50 tepů/min. Kontaktovat svého lékaře by pacient měl, i pokud by se u něj objevila nezvyklá únava, malátnost, bolesti hlavy či otoky. V případě, že pacient užívá tyto léčiva společně poprvé, měl by se vyhnout řízení dopravních prostředků nebo obsluhy nebezpečných strojů, dokud nezjistí, jak ho léčiva ovlivní.

2.5.6. Diltiazem, verapamil + eplerenon

Obchodované LP s obsahem diltiazemu: DIACORDIN®	Obchodované LP s obsahem eplerenonu: INSPIRA®
Obchodované LP s obsahem verapamilu: ISOPTIN®, LEKOPTIN®, TARKA®, VERAHEXAL KHK RETARD®, VERAHEXAL RR®, VERAPAMIL AL RETARD®, VEROGALID ER®	

Riziko

Zvýšená expozice eplerenonu vedoucí k častějšímu výskytu NÚ a projevům toxicity.

Popis LI

Eplerenon je primárně metabolizován prostřednictvím CYP3A4 izoenzymu. Současné užívání s inhibitory CYP3A4, jako je verapamil a diltiazem vedlo k dvojnásobnému zvýšení plazmatických koncentrací eplerenonu. [115]

Dosud nebyla provedena cílená studie interakce diltiazemu a eplerenonu. Zkoumal se pouze vliv jiného středně silného inhibitoru – verapamilu (240 mg/den). Společné podávání vedlo ke zvýšení AUC o 98 %, zvýšení C_{max} o 36 %, snížení celkové clearance o 49 % a prodloužení jeho biologického poločasu z 4,5 na 8 hodin. [115, 116]

Komentář

V IVI jsou obě LI označeny pojmem „velmi závažná“. V TMD nenalezneme LI eplerenonu a diltiazemu, kombinace s verapamilem je zde zařazena jako „major“. V SPC Diacordinu® ani Isoptinu® není LI vůbec zaznamenána. V SPC Inspira® je velmi dobře popsána.

Management

Pacientovu medikaci je třeba upravit tak, aby dávka eplerenonu nepřekročila 25 mg/den. Je nutné monitorovat NÚ a příznaky toxicity – hladiny kalia (riziko hyperkalémie), sodíku (riziko hyponatrémie), jaterní enzymy, hladinu cholesterolu a triglyceridů v krvi (možnost zvýšených hodnot), ledvinné funkce, TK (riziko hypotenze). Alternativou může být použití dihydropyridinových BKK či BB dle pacientovy diagnózy. Zaměnit také můžeme eplerenon za spironolakton. [117]

Dispenzace

Lékárník zkontroluje dávku eplerenonu, pokud přesáhne 25 mg/den, kontaktuje lékaře a informuje o této LI a doporučí redukci dávky či alternativu. Pokud je dávka vyhovující, informuje se, zda se u pacienta neprojevují některé NÚ – nespavost, závratě, synkopa, kašel, průjem, vyrážka, svalové křeče, únava či bolest na hrudi. Je vhodné doporučit pacientovi domácí měření TK se zaznamenáváním jeho hodnot a ověřit, zda je objektivně monitorován (například hodnoty kalémie).

2.5.7. Diltiazem, verapamil + everolimus

Obchodované LP s obsahem diltiazemu: DIACORDIN®	Obchodované LP s obsahem everolimu: AFINITOR®, CERTICAN®, VOTUBIA®
Obchodované LP s obsahem verapamilu: ISOPTIN®, LEKOPTIN®, TARKA®, VERAHEXAL KHK RETARD®, VERAHEXAL RR®, VERAPAMIL AL RETARD®, VEROGALID ER®	

Riziko

Zvýšené riziko toxicity everolimu.

Popis LI

Everolimus je substrátem CYP3A4 a jeho transport je ovlivněn p-glykoproteinem. Diltiazem i verapamil jsou středně silnými inhibitory CYP3A4 i p-glykoproteinu. [118]

Cílená studie mezi diltiazemem a everolimem nebyla provedena, s verapamilem se však prokázalo dvojnásobné zvýšení AUC everolimu, trojnásobné zvýšení C_{max} a prodloužení biologického poločasu z 32 na 37 hodin. [118, 120]

Byla popsána kazuistika pacienta, který měl ve své medikaci kombinaci diltiazemu a everolimu, objevoval se u něj průjem a těžký angioedém v obličeji doprovázený dysfagií. Byl mu změněn imunosupresivní režim, odebrán everolimus a tyto problémy vymizely. [119]

Komentář

V IVI jsou obě LI označeny jako „závažná“, v TMD jako „major“. V SPC Diacordin® není LI zaznamenána, v SPC Isoptin® je tato LI uvedena s popisem – „možné zvýšení hladin everolimu“. V SPC Afinitor® je LI dobře popsána.

Management

Pokud je současné podávání této kombinace klinicky oprávněné, je nutné pečlivě monitorovat hladinu everolimu, TK, hladinu krevního cukru (riziko hyperglykémie), cholesterolémii (riziko hypercholesterolémie), krevní obraz (riziko anémie, trombocytopenie, neutropenie), proteinurii a další NÚ everolimu. [118]

Dle držitele registrace je doporučeno snížení dávek everolimu na 5 nebo 2,5 mg/den. Při ukončení podávání středně silného inhibitoru je třeba zvážit vymývací periodu po dobu nejméně 2 až 3 dní před návratem dávky everolimu na dávku používanou před zahájením souběžné léčby. Alternativou může být použití dihydropyridinových BKK či BB dle pacientovy diagnózy. Možná je i změna imunosupresivní terapie. [121]

Dispensace

Lékárník zkontroluje dávku everolimu, pokud je dávka vyšší než 5 mg/den, kontaktuje ošetřujícího lékaře, upozorní na možnost této LI a doporučí redukci dávek či alternativu. Pokud je dávka vyhovující, informuje se, zda se u pacienta nevyskytly některé NÚ jako jsou např. stomatitida, vyrážka, únava, průjem, infekce, nauzea, snížená chuť k jídlu či poruchy chuti, snížená tělesná hmotnost, periferní edém, celková tělesná slabost, svědění, epistaxe, bolest hlavy a zvracení, dušnost. [121]

2.5.8. Diltiazem + fenytoin

Obchodované LP s obsahem diltiazemu: DIACORDIN®	Obchodované LP s obsahem fenytoinu: EPILAN D GEROT®
---	---

Riziko

Zvýšené riziko toxicity fenytoinu (závratě, ataxie, hyperreflexie, nystagmus, třes).

Popis LI

Fenytoin se metabolizuje prostřednictvím CYP3A4, diltiazem je středně silný inhibitor tohoto systému a vytěsňuje fenytoin z vazby na plazmatické bílkoviny. Studie prokázala dvojnásobné zvýšení C_{max} a čtyřnásobné zvýšení AUC fenytoinu po podání diltiazemu. Toto klinicky významné zvýšení hladin fenytoinu v séru je spojeno s příznaky toxicity fenytoinu. Tato LI byla prokázána i u verapamilu. [122, 123, 124]

Byla popsána kazuistika, kdy byly pacientovi podávány vysoké dávky diltiazemu (240 mg každých 8 hodin) pro léčbu plicní hypertenze. Následně došlo ke zvýšení hladiny fenytoinu a projevům toxicity. Pacient byl předtím stabilizován na dávce fenytoinu po dobu 3 měsíců. Dávkování diltiazemu bylo sníženo o 40 %. [122]

Komentář

V IVI je tato LI klasifikována jako „závažná“, v TMD jako „moderate“. V SPC Diacordin[®] nenalezneme žádnou informaci k této LI, v SPC Epilan D Gerot[®] je diltiazem uveden ve výčtu látek, které mohou způsobit zvýšení hladin fenytoinu.

Management

Při současném užívání je nutné monitorovat stav pacienta a pátrat po klinických příznacích toxicity fenytoinu. Musí být sledovány sérové hladiny fenytoinu a jeho dávka postupně titrována. V případě pozdějšího přidání verapamilu do terapie pacienta je vhodná redukce dávek fenytoinu. [122]

Pokud hledáme alternativu mezi jinými BKK, je nutné mít na paměti, že naopak fenytoin jakožto induktor CYP3A4 snižuje jejich účinek (viz. Kapitola 2.5.20. Felodipin, verapamil + fenobarbital, fenytoin, karbamazepin). Proto je vhodné v závislosti na dané indikaci pacienta zvolit jinou terapeutickou skupinu léčiv a vybírat mezi těmi, které nejsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4. [125]

Dispenzace

Lékárník při této kombinaci léčiv pátrá po příznacích předávkování fenytoinem – nystagmus (kmitavý pohyb očí), porucha koordinace a artikulace (nezřetelná řeč), třes, zvýšená dráždivost, únava, nauzea a zvracení. Další NÚ, které se mohou objevit v souvislosti se zvýšenou expozicí organismu fenytoinem jsou: dvojité vidění, zácpa,

nespavost, motorická hyperaktivita, závratě, poruchy pohybů a řeči, paměti a intelektuální kapacity. Podávání vysokých dávek po dlouhou dobu může způsobit strnulý pohled, anorexii, nauzeu, zvracení, pokles tělesné hmotnosti, apatii, sedaci, poruchu vnímání a vědomí. Při zjištění některého z těchto NÚ je třeba kontaktovat lékaře, informovat ho o této LI a doporučit redukci dávek fenytoinu či alternativu. Pokud pacient nebude pociťovat žádný z NÚ je možné obě léčiva vydat, avšak klást důraz na to, že pokud by se u něj některý projevil, je nutné neprodleně navštívit ošetřujícího lékaře. V případě, že pacient bude tuto medikaci užívat poprvé, farmaceut se zajímá o plánu návštěv u lékaře, vzhledem k doporučení postupného titrování dávek. [126]

2.5.9. Diltiazem, verapamil + karbamazepin

Obchodované LP s obsahem diltiazemu: DIACORDIN®	Obchodované LP s obsahem karbamazepinu: BISTON®, NEUROTOP®, TEGRETOL CR®, TIMONIL®
Obchodované LP s obsahem verapamilu: ISOPTIN®, LEKOPTIN®, TARKA®, VERAHEXAL KHK RETARD®, VERAHEXAL RR®, VERAPAMIL AL RETARD®, VEROGALID ER®	

Riziko

Zvýšená expozice karbamazepinu spojená s rozvojem neurotoxicity.

Popis LI

Karbamazepin je substrát a induktor CYP3A4, verapamil a diltiazem jsou také substráty CYP3A4 a zároveň jeho inhibitory. Tato LI proto může vzniknout v důsledku inhibice metabolismu karbamazepinu a jeho zvýšené expozici či naopak indukci metabolismu obou BKK a jejich snížené expozici. [127, 123]

Verapamil (3 x 120 mg/den) byl přidán do farmakoterapie pacientům užívající karbamazepin. Během několika dní se rozvinula neurotoxicita. Plazmatické koncentrace karbamazepinu byly zvýšeny o 46 %. Byly popsány i kazuistiky, kdy neurotoxickou reakci způsobil diltiazem. [123, 128, 129, 130]

Komentář

V IVI je pro kombinaci karbamazepinu jak s diltiazemem, tak verapamilem stejné označení – „závažná“, v TMD je pro obě látky závažnost definována jako „major“. V SPC Diacordin® je uvedeno, že je třeba respektovat interakce léčiv prostřednictvím CYP3A4 – např. karbamazepin. V SPC Isoptin® je vysvětleno, že může zvyšovat hladiny karbamazepinu i jaké jsou příznaky. V SPC Tegretol CR® jsou diltiazem i verapamil uvedeny jako léčiva, která zvyšují hladinu karbamazepinu.

Management

Při současném užívání je nutné monitorovat klinický stav pacienta a pátrat po příznacích toxicity karbamazepinu – laboratorní nálezy mohou být následující: hyponatrémie, metabolická acidóza, hyperglykémie či zvýšení svalové kreatinkinázy. Sérové hladiny karbamazepinu musí být monitorovány a dávka postupně titrována. V případě přidání těchto BKK do terapie pacienta je vhodná redukce dávky karbamazepinu (obvykle o polovinu). [129]

Pokud hledáme alternativu mezi jinými BKK, je nutné mít na paměti, že karbamazepin jakožto induktor CYP3A4 snižuje účinek většiny BKK. Proto je vhodné v závislosti na dané indikaci pacienta zvolit jinou terapeutickou skupinu léčiv (např. BB) a vybírat mezi těmi LL, které nejsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4. Alternativou karbamazepinu může být dle pacientovy diagnózy např. kys. valproová, lamotrigin či topimarát. V případě terapie bolesti zvolit jiná koanalgetika. [125]

Dispenzace

Lékárník pátrá po příznacích předávkování karbamazepinem – nystagmus (kmitavý pohyb očí), porucha koordinace a artikulace (nezřetelná řeč), dezorientace, třes, zvýšená dráždivost, únava, retence moči, nauzea a zvracení. Další NÚ, které se mohou objevit v souvislosti se zvýšenou expozicí organismu karbamazepinem jsou: retence tekutin a otoky, zvýšení hmotnosti, dvojité vidění, mydriáza, zácpa, nespavost, motorická hyperaktivita, závratě, poruchy pohybů a řeči, paměti a intelektuální kapacity. Při zjištění některého z těchto účinků je třeba kontaktovat lékaře, informovat ho o této LI a doporučit redukci dávek karbamazepinu či alternativu. Pokud pacient nebude pociťovat žádný z NÚ je možné oba léčiva vydat, avšak klást důraz na to, že pokud by se u něj

některý projev, je nutné neprodleně navštívit ošetřujícího lékaře. Pokud bude pacient užívat tuto kombinaci poprvé, lékárník se zajímá o případnou redukci dávek karbamazepinu a termín další návštěvy lékaře (postupné titrování dávek). [127]

2.5.10. Diltiazem, verapamil + lovastatin

Obchodované LP s obsahem diltiazemu: DIACORDIN®	Obchodované LP s obsahem lovastatinu: MEDOSTATIN®
Obchodované LP s obsahem verapamilu: ISOPTIN®, LEKOPTIN®, TARKA®, VERAHEXAL KHK RETARD®, VERAHEXAL RR®, VERAPAMIL AL RETARD®, VEROGALID ER®	

Riziko

Zvýšené riziko myopatie až rhabdomyolýzy.

Popis LI

Verapamil a diltiazem patří mezi substráty a zároveň středně silné inhibitory CYP3A4 a jejich exkrece je ovlivněna p-glykoproteinem. Lovastatin se oxiduje na stejném cytochromu na aktivní metabolity a je inhibitorem p-glykoproteinu.

Ve studii byl po dobu 14 dnů podáván diltiazem (2 x 120 mg/den) a poté byl jednorázově užit lovastatin (20 mg) či pravastatin, který není metabolizován na CYP3A4. Hodnoty AUC i Cmax lovastatinu byly troj až čtyřnásobně zvýšeny, přičemž AUC pravastatinu nebyla ovlivněna. Plazmatické koncentrace diltiazemu nebyly změněny. [131] Intravenózní diltiazem (10 mg/hod) nemá významný vliv na AUC ani Cmax lovastatinu (20 mg/den, *p. o.*). [133]

Zatím nebylo dokázáno, že verapamil zvyšuje plazmatické koncentrace lovastatinu. Avšak současné podávání se simvastatinem (80 mg) vedlo k 2,5krát vyšší expozici simvastatinu a byly popsány četné kazuistiky vzniku myopatií a rhabdomyolýz. [135]

U kombinace verapamil (60 mg) a lovastatin (20 mg) byla prokázána interakce prostřednictvím p-glykoproteinu. Jeho inhibice vedla ke snížení exkrece verapamilu a zvýšení hodnot AUC verapamilu o 62 %, Cmax o 32% a biologické dostupnosti o 76 %. [134]

Komentář

V IVI je kombinace jak s diltiazemem tak verapamilem označena jako „závažná“. V TMD jsou obě kombinace popsány jako „major“. V SPC Diacordin® je uvedeno, že diltiazem zvyšuje hladinu lovastatinu. V SPC Isoptin® také nalezneme informaci, že může zvýšit hladinu lovastatinu. V SPC Medostatin® je popsána pouze LI verapamilu a je zde doporučení, že jeho dávky by neměly překročit 40 mg. LI diltiazemu zde však není uvedena.

Management

Léčba lovastatinem u pacientů, kteří užívají diltiazem či verapamil by měla být zahájena nejnižší možnou dávkou a titrována nahoru. Jestliže je BKK přidán do léčby pacientům, kteří již lovastatin užívají, je třeba zvážit snížení dávky statinu a retitrovat ho oproti plazmatickým koncentracím cholesterolu. Je nutné sledovat klinický stav pacienta a příznaky myopatie či rhabdomyolýzy. Provádět pravidelné monitorování hladin kreatinkinázy. Přerušit terapii lovastatinu, pokud jsou hodnoty kreatinkinázy významně zvýšené. [132]

Alternativou je statin s menším interakčním potenciálem, tedy takový, který se metabolizuje méně na CYP3A4 (atorvastatin) či nemetabolizuje vůbec na CYP3A4. Je to například fluvastatin, který se biotransformuje na CYP2C9 či rosuvastatin, který je vylučován převážně v nezměněné formě. [87]

Dispensace

Lékárník nejprve zkontroluje dávkování. Pacienti, kteří již užívají diltiazem či verapamil a byl jim do kombinace přidán lovastatin by měli zpočátku dostávat lovastatin 10 mg/den a v případě potřeby může být dávka zvýšena. Dávky lovastatinu by však neměly překročit 20 mg/den při kombinaci s diltiazemem a 40 mg/den s verapamilem. Pokud přesáhnou tuto hranici, kontaktuje ošetřujícího lékaře a upozorní ho na tuto LI. Doporučí redukci dávky lovastatinu či alternativu. V případě, že lékař není k zastížení, vydá lékárník oba léčiva, ale doporučí změnu dávkování a návštěvu lékaře v co nejbližším termínu. [131]

Dle další pacientovy medikace a rozhovoru s ním, se lékárník snaží identifikovat rizikové faktory této LI, kterými jsou: věk nad 65 let, malé množství svalové hmoty, diabetes mellitus, onemocnění ledvin, abúzus alkoholu a další léčiva metabolizované CYP3A4 či hepatotoxická léčiva, idiosynkrazie nebo výskyt NÚ po užívání statinů v anamnéze. Popíše pacientovi příznaky, které terapii mohou doprovázet – bolest svalů, jejich citlivost nebo slabost, horečka, nevysvětlitelná únava nebo zbarvení moči. Pokud by se některý z těchto příznaků projevil, je nutné o tom neprodleně informovat ošetřujícího lékaře. [239, 244]

2.5.11. Diltiazem + methylprednisolon

Obchodované LP s obsahem diltiazemu: DIACORDIN®	Obchodované LP s obsahem methylprednisolonu: MEDROL®, METYPRED®
---	---

Riziko

Zvýšená expozice methylprednisolonu a rozvinutí steroidní toxicity.

Popis LI

Methylprednisolon je biotransformován prostřednictvím CYP3A4, diltiazem je jeho středně silný inhibitor. LI spočívá v inhibici metabolismu methylprednisolonu a zvýšení jeho plazmatických hladin. Současné podávání diltiazemu (3 x 60 mg/den) po dobu tří dnů a jednotlivé dávky methylprednisolonu (16 mg) vedlo k 2,6násobnému zvýšení AUC a 1,6násobnému zvýšení Cmax methylprednisolonu. Také byl prokázán výrazně zvýšený adenosupresivní účinek *p. o.* podávaného methylprednisolonu. [136]

Clearance methylprednisolonu (0,3 mg/kg, *i. v.*) byla snížena v přítomnosti diltiazemu (180 mg/den), byl prodloužen biologický poločas (z 2 na 3 hodiny). Přičemž AUC diltiazemu bylo nezměněno. [137]

BKK diltiazem bývá zahrnut do režimů po transplantaci v kombinaci s jinými imunosupresivy (methylprednisolon), protože zvyšuje imunosupresivní účinek (*in vitro* allo-responses). Tento dodatečný účinek diltiazemu může přispět k lepšímu přežívání štěpu. [138]

Komentář

IVI klasifikuje LI jako „závažnou“, v TMD nalezneme označení „moderate“. V SPC Diacordin® není o této LI záznam. V SPC Medrol® je diltiazem zařazen mezi inhibitory CYP4A4 a je zde doporučena titrace dávek methylprednisolonu.

Management

V případě dlouhodobého užívání methylprednisolonu je třeba redukce dávky, při krátkodobém podávání žádná opatření nejsou zapotřebí, pokud se neobjeví NÚ. Je třeba sledovat pacienta a pátrat po příznacích steroidní toxicity. Monitorovat hladiny draslíku (riziko hypokalémie), sodíku (riziko hypernatrémie), TK (riziko hypertenze), nitrooční tlak (riziko vzniku glaukomu), jaterní enzymy (riziko zvýšení ALT, AST a ALP) a glykémii (riziko zvýšení). [139]

Dispenzace

Lékárník se nejprve zajímá, zda jde o krátkodobou či dlouhodobou kortikoidní léčbu. Při dlouhodobé terapii zkontroluje dávky methylprednisolonu. Pokud jsou vysoké, kontaktuje ošetřujícího lékaře, informuje ho o této LI a doporučí redukci dávek. Cílenými otázkami se přesvědčí, zda se u pacienta nevyskytují NÚ: infekce, retence tekutin, nárůst tělesné hmotnosti, psychické poruchy (deprese, mánie), křeče, závratě, hypertenze, bolesti břicha (zvýšené riziko vzniku žaludečních vředů), atrofie podkoží, akné, vyrážky, svalová slabost, zhoršené hojení ran, časté fraktury kostí, únava a malátnost. Doporučí domácí měření TK se zaznamenáváním jeho hodnot. Pokud se potvrdí některý z NÚ, doporučí redukci dávek methylprednisolonu a návštěvu lékaře.

2.5.12. Diltiazem + saxagliptin

Obchodované LP s obsahem diltiazemu: DIACORDIN®	Obchodované LP s obsahem saxagliptinu: KOMBOGLYZE®, ONGLYZA®
---	--

Riziko

Zvýšení expozice saxagliptinu.

Popis LI

Saxagliptin je biotransformován prostřednictvím CYP3A4, diltiazem je jeho středně silný inhibitor. LI spočívá v inhibici metabolismu a zvýšení plazmatických hladin saxagliptinu. [141]

Zdravým dobrovolníkům byl podáván saxagliptin (10 – 100 mg/den) a diltiazem (360 mg/den). Zvýšení AUC bylo o 109 %. Během studie nedošlo k vážným NÚ, objevovaly se pouze mírné až středně závažné a i přes tuto LI byla léčba dobře tolerována. [140] Jiná studie zaznamenala zvýšení hodnot C_{max} a AUC saxagliptinu o 63 % a odpovídající zvýšení hodnot pro aktivní metabolit o 44 %. [142]

Komentář

LI je v IVI je označena jako „závažná“, v TMD není uvedena. V SPC Diacordin® o ní také není zmínka. V SPC Onglyza® je LI popsána, ale nenalezneme zde žádné doporučení ohledně managementu LI.

Management

Při současném podávání těchto léčiv není třeba upravit dávku saxagliptinu, protože nebyly pozorovány žádné klinicky závažné NÚ. Pouze u starších pacientů či pacientů se závažným renálním nebo jaterním poškozením je vhodné redukovat dávku saxagliptinu. [140]

Dispenzace

Lékárník může oba léčiva vydat. Zjišťuje však, zda se u pacienta neprojeví NÚ saxagliptinu – infekce, hypoglykémie, bolest hlavy, zvracení, vyrážky, závratě, únava. U pacienta, kterému je tato kombinace předepsána poprvé se informuje o kontrole ledvinných funkcí pacienta.

2.5.13. Diltiazem + sildenafil

Obchodované LP s obsahem diltiazemu:	Obchodované LP s obsahem sildenafilu:
DIACORDIN®	AMFIDOR®, ECRITEN®, KATORA®, MODRASIL®, OLVION®, REVATIO®, ROSYTONA®, SILAXA®, SILDENAFIL ACCORD®, SILDENAFIL ACTAVIS®, SILDENAFIL APOTEX®, SILDENAFIL

	MEDANA [®] , SILDENAFIL MYLAN [®] , SILDENAFIL SANDOZ [®] , SILDENAFIL TEVA [®] , SILFELDREM [®] , VIAGRA [®] , VIGRANDE [®] , VIZARSIN [®]
--	--

Riziko

Zvýšení plazmatických hladin sildenafilu.

Popis LI

Sildenafil je metabolizován prostřednictvím CYP3A4 (hlavní cesta) a CYP2C9 (vedlejší cesta). Diltiazem je středně silný inhibitor CYP3A4. Pro diltiazem dosud nebyla zveřejněna cílená studie, avšak jiný středně silný inhibitor (erytromycin) způsobil zvýšení AUC sildenafilu 2,8krát a Cmax 2,6krát. Inhibitory CYP3A4 potlačují first-pass metabolismus sildenafilu aniž by výrazně ovlivnily jeho systémovou clearance a následně biologický poločas. [144]

Byla popsána kazuistika, jejíž autoři tvrdili, že diltiazem v kombinaci se sildenafilem prodlužuje dobu, ve které může vést podání nitrátu k závažné hypotenzi. Mnoho autorů tuto informaci oponovalo a postupně vyvrátilo. Bylo prokázáno, že relaxační účinky vazodilatačních látek závisících na oxidu dusnatém (izosorbiddinitrát, nitroprusid sodný, nikorandil a nipradilol) byly významně zvýšeny spolupodáním sildenafilu avšak účinky diltiazemu, celiprololu ani pinacidilu, jím nebyly ovlivněny. Neprokázal se žádný rozdíl v profilu NÚ u nemocných užívajících tuto kombinaci ve srovnání s nemocnými užívajícími pouze sildenafil. [143, 145, 145, 147]

Komentář

V IVI je popsána jako „závažná“, v TMD ji nenalezneme. Je to z toho důvodu, že v IVI se jako zdroj objevuje výše popsaná kazuistika. V jednotlivých SPC není tato LI uvedena.

Management

Ačkoli nebylo pozorováno zvýšení incidence NÚ u těchto pacientů, výrobce doporučuje při souběžném užití sildenafilu s inhibitory CYP3A4 podání úvodní dávky 25 mg. [146]

Dispenzace

Lékárník zkontroluje dávku sildenafilu (ne vyšší než 25 mg) a poté může obě léčiva vydat. Je vhodné se přesvědčit, že pacient neužívá nitráty nebo látky schopné uvolňovat oxid dusnatý (jako je amylnitrit), které jsou kontraindikovány.

2.5.14. Diltiazem, verapamil + simvastatin

Obchodované LP s obsahem diltiazemu: DIACORDIN®	Obchodované LP s obsahem simvastatinu: APO-SIMVA®, CORALIP®, CORSIM®, EGILIPID®, GENSI®, INEGY®, SIM GALMED®, SIMGAL®, SIMVACARD®, SIMVASTATIN BLUEFISH®, SIMVASTATIN MYLAN®, SIMVASTATIN ORION®, SIMVASTATIN- RATIOPHARM®, SIMVAX®, SIMVOR®, VASILIP®, ZOCOR®
Obchodované LP s obsahem verapamilu: ISOPTIN®, LEKOPTIN®, TARKA®, VERAHEXAL KHK RETARD®, VERAHEXAL RR®, VERAPAMIL AL RETARD®, VEROGALID ER®	

Riziko

Zvýšená expozice simvastatinu zvyšující riziko myopatií až rhabdomyolýzy.

Popis LI

Simvastatin podstupuje rozsáhlý first-pass metabolismus a je metabolizován prostřednictvím CYP3A4. Po podání se hydrolyzuje na aktivní metabolit kyselinu simvastatinovou. Diltiazem i verapamil jsou středně silnými inhibitory CYP3A4. Mechanismem této LI je tedy inhibice biotransformace vedoucí ke zvýšené expozici organismu simvastatinem. [148]

Po dlouhodobém užívání diltiazemu (2 x 120 mg/den) byla podána jedna dávka simvastatinu (20 mg/den), což vedlo ke zvýšení AUC 4,8krát, Cmax 3,6krát a 2,3násobně zvýšenému poločasu simvastatinu. Pokud se podal pravastatin (20 mg/den), nebyly pozorovány žádné změny AUC či Cmax. U současného podávání simvastatinu (80 mg jednorázově) a verapamilu (2 x 240 mg/den) došlo k 2,5násobnému zvýšení AUC simvastatinu a 2,1násobnému zvýšení Cmax. [80, 148, 149]

U pacientů užívajících simvastatin a diltiazem poklesly hladiny cholesterolu o 33,3 %, pacientům pouze se simvastatinem poklesly hladiny cholesterolu o 24,75 %. Tyto výsledky naznačují, že u pacientů užívajících kombinaci postačí použití nižší dávky

simvastatinu. Synergický účinek na snížení hladiny cholesterolu, může také zvýšit riziko myopatie. [151]

Kombinace simvastatinu a diltiazemu, může způsobit vážné myositidy a rhabdomyolýzy. Jedna kazuistika popisuje 75 let starého muže, který si stěžoval na extrémní slabost a difuzní svalové bolesti. Měl v anamnéze stabilní anginu pectoris, infarkt myokardu, hyperlipidémii a zhoršenou funkci ledvin. Pacient užíval simvastatin v dávce 80 mg/den a diltiazem 240 mg/den. Po přijetí byla hladina jeho sérového kreatininu 8,5 mg/dl a myoglobin byl pozitivní v séru a moči. Simvastatinem indukovaná rhabdomyolýza byla diagnostikována a léčiva byla vysazena. Svalové bolesti u pacienta vymizely a koncentrace kreatinkinázy a transamináz se vrátila k normálu po hemodialýze a intenzivní rehabilitaci. [150]

Komentář

V IVI je LI jak pro diltiazem, tak pro verapamil označena jako „velmi závažná“. V TMD je pro ně také stejné označení – „major“. V SPC Diacordin[®] je pouze krátká věta o tom, že zvyšuje hladiny simvastatinu. V SPC Isoptin[®] je uvedeno o kolik procent zvyšuje spolupodání hodnoty AUC a Cmax a je zde doporučení o zahájení léčby co nejnižší dávkou. V SPC Zocor[®] jsou obě LI výborně popsány.

Management

Společné podávání diltiazemu a simvastatinu je možné, denní dávky jsou však omezeny. Držitel registrace simvastatinu v ČR uvádí maximální denní dávku simvastatinu 40 mg, výrobce simvastatinu v USA je přísnější a denní dávku ustanovuje pouze na 10 mg. Co se týče diltiazemu, denní dávka by neměla přesáhnout 240 mg. Při kombinaci s verapamilem uvádí výrobce simvastatinu v ČR maximální denní dávku 20 mg, v USA pouze 10 mg. [80, 148]

Pacienti, kteří jsou stabilizováni na 80 mg dávce simvastatinu déle než 1 rok a kteří potřebují začít užívat diltiazem či verapamil, by měli být převedeni na jiný statin s menším interakčním potenciálem, tedy takový, který se metabolizuje v menší míře na CYP3A4 (atorvastatin) či nemetabolizuje vůbec na CYP3A4. Je to například fluvastatin, který se biotransformuje na CYP2C9 či rosuvastatin, který je vylučován převážně v nezměněné formě. [87]

Je třeba monitorovat příznaky myopatie nebo rhabdomyolýzy a kreatinkinázu. Nejzávažnější forma myopatie, tzv. rhabdomyolýza, může poškodit ledviny a vést k jejich selhání, které může být fatální. Proto je vhodná i kontrola ledvinných funkcí. [85, 86]

Dispenzace

Lékárník kontroluje, zda není denní dávka simvastatinu překročena – ne více než 40 mg pro kombinaci s diltiazemem a 20 mg pro kombinaci s verapamilem. Pokud přesáhne tuto hranici, kontaktuje ošetřujícího lékaře a upozorní ho na tuto interakci. Doporučí redukci dávky simvastatinu či záměnu za jiný statin. V případě, že lékař není k zastížení, vydá lékárník oba léčiva, ale doporučí změnu dávkování a návštěvu lékaře v co nejbližším termínu. [80, 148]

Při rozhovoru s pacientem, se lékárník snaží identifikovat rizikové faktory této LI, kterými jsou: věk nad 65 let, malé množství svalové hmoty, hypotyreóza, diabetes mellitus, onemocnění ledvin či jater, abúzus alkoholu a jiné inhibitory CYP3A4 či hepatotoxická léčiva, idiosynkrazii či výskyt NÚ po užívání statinů v anamnéze pacienta. Popíše pacientovi příznaky, které terapii mohou doprovázet – bolest svalů, jejich citlivost (při doteku nebo tlaku) nebo slabost, horečka, nevysvětlitelná únava nebo zbarvení moči. [239, 244]

2.5.15. Diltiazem + sirolimus

Obchodované LP s obsahem diltiazemu: DIACORDIN®	Obchodované LP s obsahem sirolimu: RAPAMUNE®
---	--

Riziko

Zvýšené riziko toxicity sirolimu (anémie, leukopenie, trombocytopenie, hypokalémie, průjem).

Popis LI

Sirolimus je substrátem CYP3A4 a p-glykoproteinu a podstupuje rozsáhlý first-pass metabolismus, diltiazem je středně silný inhibitor CYP3A4. Mechanismem LI je tedy inhibice biotransformace sirolimu s jeho následnou zvýšenou expozicí.

Současné podávání sirolimu (10 mg/den) a diltiazemu (120 mg/den) vedlo ke zvýšení C_{max} sirolimu 1,4krát (o 43 %), prodloužení doby dosažení C_{max} 1,3krát (o 14 minut) a zvýšení AUC 1,6krát (o 60 %). Sirolimus neměl žádný účinek na farmakokinetiku diltiazemu. [152, 153, 154]

Komentář

V IVI je LI hodnocena jako „závažná“. V TMD je označena pojmem „moderate“. Zajímavé je, že stejný mechanismus účinku a podobné výsledky byly prokázány pro verapamil, v TMD je tato interakce také označena jako „moderate“, ale v IVI ji nenalezneme. V SPC Diacordin® není o sirolimu zmínka. V SPC Rapamune® je LI detailně popsána.

Management

Při současném podání musí být monitorovány plazmatické hladiny sirolimu a je doporučeno provést úpravu dávkování. Také je nutné sledovat klinický stav pacienta se zaměřením na možnou toxicitu a NÚ sirolimu, především při zahajování a ukončování společného podávání. Je třeba kontrolovat krevní obraz pacienta (možnost anémie, trombocytopenie), TK (riziko hypertenze), draslík (riziko hypokalémie), lipidy v krvi (riziko hypercholesterolémie, hypertriglyceridémie), glykémii (riziko hyperglykémie) a kreatinin. [152]

Alternativou nemůže být verapamil, u kterého byla tato LI také prokázána, proto je vhodné dle pacientovy diagnózy zvolit jinou skupinu léčiv (dihydropyridinové BKK či BB). Možná je i změna imunosupresivní terapie.

Dispenzace

Spolupodávání je možné, pokud je pacient monitorován. Lékárník se proto zajímá, jestli je tato farmakoterapie od jednoho lékaře. Pokud tuto farmakoterapii předepsali dva různí lékaři, zda jsou seznámeni s kompletní lékovou anamnézou pacienta. Dále lékárník zjišťuje, jestli je pacient monitorován a zda mu byly upraveny dávky léčiv. Prověří možný výskyt některých NÚ – hypertenze, infekce močových cest, bolesti břicha, periferní otoky, bolest kloubů, akné, průjem, nauzea, bolest hlavy či anémie (únava, slabost, závratě, hučení v uších, úbytek na váze, dušnost a bolest na hrudi při

námaze, palpitace a bledost). Pokud pacient bude tuto kombinaci užívat poprvé, zajímá se o monitoring, respektive případné změny v dávkování, upozorní ho na výše uvedené NÚ a doporučí neprodlenou návštěvu lékaře, pokud by se u něj vyskytly. [152]

2.5.16. Diltiazem, verapamil + sotalol

Obchodované LP s obsahem diltiazemu: DIACORDIN®	Obchodované LP s obsahem sotalolu: SOTAHEXAL®
Obchodované LP s obsahem verapamilu: ISOPTIN®, LEKOPTIN®, TARKA®, VERAHEXAL KHK RETARD®, VERAHEXAL RR®, VERAPAMIL AL RETARD®, VEROGALID ER®	

Riziko

Zvýšené riziko hypotenze, bradykardie a poruch AV vedení.

Popis LI

Verapamil, diltiazem i BB mají přímé negativní inotropní účinky, zpomalují AV vedení a mohou způsobovat závažnou hypotenzi, bradykardii, městnavé SS a poruchy vedení vzruchu. Kombinace se sotalolem je zvláště nebezpečná, neboť sotalol je nejen BB, ale i antiarytmikum III. třídy, proto může docházet k prodloužení QT intervalu. LI je farmakodynamického rázu – vzniká potenciací těchto účinků. [64, 65, 155]

Byla popsána kazuistika pacienta, který užíval diltiazem a byl hospitalizován s atriálním flutterem. Byl mu nasazen sotalol (160 mg/den) pro udržení sinusového rytmu. Tři hodiny po první dávce sotalolu, začal pacient pociťovat závratě. Byla zjištěna hluboká hypotenze a bradykardie. Srdeční frekvence se snížila z 88 tepů/min na 50 tepů/min a krevní tlak klesl ze 130/90 mm Hg na 70/50 mm Hg. [155]

Komentář

V IVI jsou obě LI hodnoceny jako „velmi závažné“, v komentáři je zaznamenáno, že výrobce v ČR označuje tuto kombinaci za kontraindikovanou. V TMD nalezneme označení obou LI „major“. V SPC Diacordin® není sotalol uveden mezi kontraindikacemi, nalezneme zde pouze informaci, že podání BB nebo jiných antiarytmik může způsobit bradykardii, zpomalení převodu nebo SS. V SPC Isoptin®

není sotalol vůbec zmíněn. V SPC Sotahexal® je uvedeno, že sotalol je kontraindikován při i. v. podání verapamilu či diltiazemu. Perorální podávání je s opatrností přípustné.

Management

Při současném podávání je nutná opatrnost a pečlivé sledování srdeční funkce a TK. Tato kombinace by neměla být použita u starších pacientů s predispozicí k SS, levostrannou dysfunkcí či poruchami vedení. [157]

Bradyarytmie způsobené kombinovanou léčbou většinou vymizí během 24 hodin po vysazení léčiv a jen zřídka jsou nutné dočasné kardiostimulátory. [155]

Pokud by se rozvinula závažná hypotenze, léčba zahrnuje vysazení léčiv, náhradu tekutin a infuzi dopaminu. Jako efektivní možnost se osvědčila i. v. infuze chloridu vápenatého v hluboké hypotenzii a bradykardii způsobené kombinací nondihydropyridinových BKK a BB. [155, 156]

Dispenzace

Lékárník se zajímá, zda lék bude pacient užívat poprvé nebo již tuto kombinaci užívá. Nasazení této kombinace se doporučuje během hospitalizace, proto v případě prvního podávání kontaktuje lékaře. V případě, že pacient již tyto léčiva užíval, doporučí pacientovi domácí měření TK a pulzu se zaznamenáváním hodnot. Pokud si pacient vícekrát po sobě naměří hypotenzii (tedy pokud systolický tlak klesne pod 100 mm Hg a diastolický tlak pod 65 mm Hg) či bradykardii (tep pod 60/min), měl by navštívit lékaře a tuto okolnost mu sdělit. Typické příznaky hypotenze zahrnují mžitky před očima, rozostřené vidění (příčinou nedostatečné prokrvení), točení hlavy, mdloby, celkovou nevolnost. Příznaky bradykardie mají podobu dušnosti, motání hlavy, celkové slabosti, omdlávání apod. Zkontroluje, zda pacient neužívá další léčiva ovlivňující QT interval (amiodaron, disopyramid, klarithromycin, erythromycin, fluorchinolonová antibiotika, tamoxifen, indapamid, droperidon, amitriptylin, imipramin, haloperidol, risperidon atd.). [245]

2.5.17. Diltiazem + takrolimus

Obchodované LP s obsahem diltiazemu: DIACORDIN®	Obchodované LP s obsahem takrolimu: ADVAGRAF®, GECROL®, PROGRAF®, TACNI®
---	---

Riziko

Zvýšené riziko toxicity takrolimu.

Popis LI

Takrolimus se metabolizuje v játrech pomocí CYP3A4. Diltiazem inhibuje tuto enzymatickou dráhu. Výsledkem kombinační terapie je snížení metabolismu s následným zvýšením hladiny takrolimu v krvi. [158]

Objevilo se několik kazuistik popisujících tuto LI. U pacienta se projevilo delirium, zmatek a neklid, související s čtyřnásobným zvýšením plazmatických koncentrací takrolimu po souběžné terapii. [159]

U pacientů po transplantaci ledvin došlo po kombinaci diltiazemu (20 mg/den) a takrolimu k 26–67 % zvýšení AUC takrolimu. Při dávkování diltiazemu (180 mg/den) byl nárůst 48–177 %. U pacientů po transplantaci jater se dokázalo zvýšení AUC až s použitím vyšších dávek diltiazemu (180 mg/den) a to o 18–22 %. Diltiazem je používán jako takrolimus šetřící látka u některých příjemců transplantovaných orgánů, výhoda spočívá v ochraně před nefrotoxitou. Vzhledem k proměnlivosti mezi pacienty je nutné individuální dávkování. [160, 161]

Komentář

V IVI je LI označena jako „závažná“, v TMD „moderate“. V SPC Diacordin® není LI zaznamenána. V SPC Prograf® je diltiazem označen jako slabý inhibitor metabolismu.

Management

Pokud jsou tyto LL použity současně, je nutné sledovat hladiny takrolimu a provést úpravy dávkování podle potřeby. Monitorovat krevní obraz (hrozí anémie, leukopénie, trombocytopénie, leukocytóza), hladiny krevního cukru (hyperglykémie), draslíku (hyperkalémie), hořčíku (hypomagnezémie), vápníku (hypokalcémie), sodíku (hyponatrémie), lipidů (hyperlipidémie, hypercholesterolémie), močoviny (zvýšené hladiny), kreatininu (zvýšené hladiny), činnost ledvin (nefrotoxicita) a další NÚ. Alternativa musí být zvolena dle pacientovy diagnózy z jiné skupiny léčiv – například BB. [158]

Dispenzace

V případě, že preskripce pochází od různých lékařů, lékárník se zajímá, zda je pacient seznámil se svou kompletní lékovou anamnézou. Pokud obě léčiva předepsal jeden lékař, zajímá se, zda je pacient monitorován a zda mu byly redukovány dávky takrolimu. Dále zjišťuje, jestli se u pacienta neobjevují některé příznaky předávkování – třes, bolesti hlavy, nauzea a zvracení, infekce, kopřivka, letargie či některé NÚ – bolest na hrudi při námaze, tachykardie, palpitace, dušnost při námaze, bledost kůže a sliznic, únavnost, malátnost, nevykonnost, slabost, nespavost, závratě, hučení v uších, úbytek na váze, rozmazané vidění, oligurie či anurie, svalové křeče, vysoký TK. Pokud pacient neguje všechny uvedené symptomy, může lékárník obě léčiva vydat. Upozorní však pacienta, že pokud by některý NÚ zpozoroval, je nutné neprodleně kontaktovat svého ošetřujícího lékaře.

2.5.18. Diltiazem + tikagrelor

Obchodované LP s obsahem diltiazemu: DIACORDIN®	Obchodované LP s obsahem tikagreloru: BRILIQUE®
---	---

Riziko

Zvýšená expozice tikagreloru související s častějším výskytem NÚ (krvácivých příhod) a bradyarytmie.

Popis LI

CYP3A4 a CYP3A5 jsou enzymy zodpovědné za tvorbu metabolitu tikagreloru (AR-C124910XX). CYP3A4 je převládající jaterní a střevní izoforma cytochromu P450, zodpovědná za metabolismus přibližně 50 % klinicky používaných léčiv. Léčiva, která modulují CYP3A4 a CYP3A5 (jako je diltiazem) a genetické rozdíly v expresi CYP3A5 u pacientů mohou ovlivnit clearance tikagreloru. [163]

Po podávání diltiazemu (240 mg/den) a jednorázové dávky tikagreloru (90 mg) došlo ke zvýšení C_{max} tikagreloru o 69 %, AUC o 174 %, prodloužení jeho poločasu o 96 % a nižší expozici jeho metabolitu. Farmakokinetika diltiazemu nebyla ovlivněna. [162]

Ve studii PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) bylo zkoumáno spolupodání bradykardizujících léčiv. Byla pozorována zvýšená incidence komorových

pauz v kombinaci s diltiazemem, nicméně nebyly prokázány žádné významné klinické důsledky pro pacienty. [164]

Komentář

IVI popisuje tuto LI jako „závažná“, v TMD není uvedena. V SPC Diacordin® není tikagrelor zmíněn. V SPC Brilique® je popsán mechanismus LI a je doporučena opatrnost při společném podávání.

Management

Spolupodání těchto léčiv je možné, je však nutné sledovat pacienta kvůli riziku častějšího výskytu NÚ, především bradykardie a krvácení (mozkové, nitrolebeční, nitrooční, gastrointestinální, kožní, podkožní, vaginální). Dále pak monitorovat hladiny hemoglobinu, kyseliny močové (riziko hyperurikémie), kreatininu v krvi (možné zvýšení hodnot) a hematurii. Tikagrelor by neměl být podáván u pacientů se sick-sinus syndromem, poruchami AV vedení nebo synkopami v anamnéze. [164, 165]

Alternativou tikagreloru může být kyselina acetylsalicylová či tiklopidin, není doporučen klopidogrel, který se metabolizuje také na CYP3A4.

Dispensace

Lékárník se přesvědčí, zda se u pacienta nevyskytují některé NÚ – dušnost, kontuze a epistaxe, závratě, bolesti hlavy, vykašlávání či zvracení krve, krev ve stolici, bolest břicha, zvýšená tvorba modřin a jiné formy krvácení či potíží. Dále se zajímá, zda se v pacientově farmakoterapii nevyskytují další léčiva ovlivňující krvácení (kys. acetylsalicylová) či bradykardizující léčiva (BB). Doporučí pacientovi domácí měření pulzu, bradykardie se vyskytuje zejména během prvního měsíce podávání tikagreloru. Rizikovými faktory pro vznik bradykardií je především vysoký věk, hypotyreóza, SS, infarkt myokardu v anamnéze, elektrolytové dysbalance, hypoglykémie a další rizikové faktory vztahující se obecně k onemocnění srdce (vysoký TK, vysoká hladina cholesterolu, kouření, abúzus alkoholu). Zjišťuje, zda pacient nemá v anamnéze synkopu či pády. [164, 165]

2.5.19. Diltiazem, verapamil + ulipristal

Obchodované LP s obsahem diltiazemu: DIACORDIN®	Obchodované LP s obsahem ulipristalu: ELLAONE®, ESMYA®
Obchodované LP s obsahem verapamilu: ISOPTIN®, LEKOPTIN®, TARKA®, VERAHEXAL KHK RETARD®, VERAHEXAL RR®, VERAPAMIL AL RETARD®, VEROGALID ER®	

Riziko

Zvýšená expozice ulipristalu.

Popis LI

Ulipristal je metabolizován převážně prostřednictvím CYP3A4 na mono- a di-demetylované metabolity. Diltiazem a verapamil jsou středně silnými inhibitory CYP3A4. Doposud nebyla provedena žádná studie přímo dokazující LI s diltiazemem či verapamilem. Toto riziko je zatím pouze teoretické a veškerá doporučení pochází od držitele registrace. Byla provedena pouze studie ulipristalu (jednorázově 10 mg) s erytromycinem (2 x 500 mg/den), který je také inhibitorem CYP3A4. Došlo ke zvýšení AUC ulipristalu o 220 % a Cmax o 24 %. [166]

Při testování toxicity ulipristalu byly omezenému počtu subjektů podány jednotlivé dávky až do 200 mg a denní dávky 50 mg po dobu 10 následujících dní a nebyly hlášeny žádné těžké ani závažné nežádoucí účinky. [167]

Komentář

V IVI je označení „velmi závažná“ pro obě látky, v TMD tato LI není uvedena. V SPC Diacordinu® ani Isoptinu® není ulipristal uveden. V SPC Esmya® se nedoporučuje spolupodávat inhibitory CYP3A4, jakým je například verapamil (diltiazem zde není uveden).

Management

Indikací pro ulipristal v ČR je léčba děložních myomů u dospělých žen v reprodukčním věku. Alternativou této farmakologické léčby může být operativní zákrok (myektomie), terapie analogy gonadoliberinu (GnRHa) či pouze symptomatická léčba algických a

krvácivých projevů (analgetika a spasmolytika). Společné podání je možné, je nutné sledovat klinický stav pacientky s důrazem na výskyt NÚ ulipristalu a monitorování lipidů v krvi (zvýšené hodnoty) a TK. Ulipristal může být použit také jako nouzová antikoncepce. [167]

Dispenzace

Lékárník musí rozlišit indikaci ulipristalu. Pokud je užíván jako nouzové kontraceptivum, doporučí záměnu za levonorgestrel (Postinor). Pokud pacientka bude užívat ulipristal dlouhodobě, indikací je léčba děložních myomů. Dotáže se, zda se u ní neprojeví některé NÚ jakými jsou například: návaly horka, bolesti hlavy, závratě, bolesti břicha, nadměrné pocení, akné, svalové bolesti, únava. Doporučí domácí měření TK se zaznamenáváním hodnot, při opakované hypertenzi či bolestech na hrudi je nutné kontaktovat lékaře a informovat ho o užívání těchto léčiv.

2.5.20. Felodipin, verapamil + fenobarbital, fenytoin

Obchodované LP s obsahem felodipinu: FELOCOR [®] , PLENDIL ER [®] , PRESID [®] , TRIASYN [®]	Obchodované LP s obsahem fenobarbitalu: PHENAEMAL [®] , PHENAEMALETTEN [®]
Obchodované LP s obsahem verapamilu: ISOPTIN [®] , LEKOPTIN [®] , TARKA [®] , VERAHEXAL KHK RETARD [®] , VERAHEXAL RR [®] , VERAPAMIL AL RETARD [®] , VEROGALID ER [®]	Obchodované LP s obsahem fenytoinu: EPILAN D GEROT [®]

Riziko

Snížení účinku felodipinu či verapamilu (dekompenzace TK, AP aj.).

Popis LI

Felodipin i verapamil jsou biotransformovány prostřednictvím CYP3A4, fenobarbital i fenytoin jsou induktory tohoto enzymatického systému. Výsledkem je urychlení biotransformace těchto BKK a snížení jejich plazmatických hladin. [168, 170]

Pacientům dlouhodobě léčených antikonvulziv (fenytoin, fenobarbital) byl podáván felodipin (2 x 5 mg/den). Došlo ke snížení AUC felodipinu o 93 % a Cmax o 92 %. Spolupodání fenobarbitalu a verapamilu (4 x 80 mg/den) vedlo ke snížení jeho AUC o 74 % a zvýšení jeho celkové clearance o 263 %. [168, 170]

Zároveň se však ukázalo, že BKK mírně zesilují antikonvulzivní účinek fenobarbitalu a valproátu. U verapamilu bylo dokonce prokázáno, že po jeho přidání do antikonvulzivní terapie se dvojnásobně omezil počet hospitalizací. Je to z toho důvodu, že jako p-glykoproteinový inhibitor brání effluxu antiepileptik z mozku. [172, 173]

Komentář

V IVI je současné užívání kombinace fenobarbitalu i fenytoinu s felodipinem označeno jako „velmi závažná“ LI, s verapamilem jako „závažná“. V TMD je spolupodání fenobarbitalu a felodipinu či verapamilu označeno jako „moderate“, s fenytoinem „minor“. V SPC Isoptin[®] je uvedeno pětinasobné zvýšení clearance verapamilu po podání fenobarbitalu. V SPC Felacor[®] nalezneme informaci, že fenobarbital či fenytoin mohou snižovat plazmatické koncentrace felodipinu. V SPC Phenaemaletten[®] je také uvedeno, že může být snížena jejich účinnost.

Management

Současné užívání je možné. Je však nutné monitorovat, zda nebyl snížen účinek BKK. V případě nutnosti zvážit zvýšení dávky BKK. Alternativou BKK může být v závislosti na pacientově diagnóze jiné léčivo (u diltiazemu byla také prokázána LI – viz. Kapitola 2.5.8.). V případě hypertenze lze použít ACEI, sartany, BB či thiazidová diuretika, u anginy pectoris BB či symptomaticky nitráty a u arytmií BB (například BB atenolol, betaxolol či bisoprolol). Jako alternativa těchto antiepileptik může být použit lamotrigin, topimarát či gabapentin. V případě léčby bolesti je vhodné zvolit jiné koanalgetikum. [171]

Dispenzace

Lékárník se informuje, zda pacient bude tyto léčiva společně užívat poprvé a zda byl poučen lékařem o možném snížení účinku BKK. Je třeba upozornit, že pokud by se u něj objevila bolest na hrudi či pokud by si pacient opakovaně naměřil vysoký krevní tlak, je nutné kontaktovat svého lékaře. Doporučí domácí měření TK se zaznamenáváním jeho hodnot. V případě opakovaného podání se také informuje o hodnotách TK a v případě dekompenzace TK kontaktuje lékaře a doporučí výše uvedené alternativy.

2.5.21. Felodipin + karbamazepin

Obchodované LP s obsahem felodipinu: FELOCOR [®] , PLENDIL ER [®] , PRESID [®] , TRIASYN [®]	Obchodované LP s obsahem karbamazepinu: BISTON [®] , NEUROTOP [®] , TEGRETOL CR [®] , TIMONIL [®]
---	--

Riziko

Snížení účinku felodipinu (dekompenzace TK, AP).

Popis LI

Felodipin je biotransformován prostřednictvím CYP3A4, karbamazepin je induktorem tohoto enzymatického systému. Výsledkem je urychlení biotransformace BKK a snížení jeho plazmatických hladin. [168, 170]

Pacientům dlouhodobě léčených antikonvulziv (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital) byl podáván felodipin (2 x 5 mg/den). Došlo ke snížení AUC felodipinu o 93 % a C_{max} o 92 %. [168, 170]

Komentář

V IVI je současné užívání kombinace karbamazepinu s felodipinem označena jako „velmi závažná“ LI. V TMD je spolupodání felodipinu a karbamazepinu „major“. V SPC Felocor[®] nalezneme informaci, že karbamazepin může snižovat plazmatické koncentrace felodipinu.

Management

Současné užívání je možné. Je však nutné monitorovat, zda nebyl snížen účinek felodipinu. V případě nutnosti zvážit zvýšení dávky BKK. Alternativou BKK může být v závislosti na pacientově diagnóze jiné léčivo. V případě hypertenze lze použít ACEI, sartany, BB či thiazidová diuretika, u anginy pectoris BB či symptomaticky nitráty. Není vhodné použít verapamil či diltiazem (viz. Kapitola 2.5.9). Jako alternativa karbamazepinu může být použito jiné antiepileptikum – lamotrigin, topimarát či gabapentin. [171]

Dispenzace

Lékárník se informuje, zda pacient bude tyto léčiva společně užívat poprvé a zda byl poučen lékařem. Je třeba upozornit, že pokud by se u něj objevila bolest na hrudi či pokud by si pacient opakovaně naměřil vysoký krevní tlak, je nutné kontaktovat svého lékaře. Doporučí domácí měření TK se zaznamenáváním jeho hodnot. V případě opakovaného podání se také informuje o hodnotách TK a v případě dekompenzace TK, kontaktuje lékaře a doporučí výše uvedené alternativy.

2.5.22. Nimodipin + fenobarbital, fenytoin, karbamazepin

Obchodované LP s obsahem nimodipinu: NIMOTOP S®	Obchodované LP s obsahem fenobarbitalu: PHENAEMAL®, PHENAEMALETTEN®
	Obchodované LP s obsahem fenytoinu: EPILAN D GEROT®
	Obchodované LP s obsahem karbamazepinu: BISTON®, NEUROTOP®, TEGRETOL CR®, TIMONIL®

Riziko

Snížení účinku nimodipinu.

Popis LI

Nimodipin je biotransformován prostřednictvím CYP3A4, fenobarbital, fenytoin i karbamazepin jsou induktory tohoto enzymatického systému. Výsledkem je urychlení biotransformace nimodipinu a snížení jeho plazmatických hladin. [169]

Pacientům dlouhodobě léčených antikonvulziv (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital) byl podáván nimodipin (60 mg/den), bylo pozorováno snížení jeho AUC o 86 % a Cmax o 89 %. [168, 169]

Přidání nimodipinu významně potencuje antikonvulzivní účinnost fenytoinu a valproátu. Je to pravděpodobně z toho důvodu, že jako p-glykoproteinový inhibitor brání effluxu antiepileptik z mozku. [174]

Komentář

V IVI je současné užívání kombinace fenobarbitalu, fenytoinu i karbamazepinu s nimodipinem označena jako „velmi závažná“, v TMD je spolupodání označeno jako „major“. V SPC Nimotop S[®] je dlouhodobé podávání antiepileptik (fenobarbitalu, fenytoinu či karbamazepinu) je kontraindikováno. V SPC Phenaemaletten[®] je uvedeno, že může být snížena účinnost BKK.

Management

Indikace nimodipinu v ČR je prevence a léčba ischemických poruch centrálního nervového systému, vznikajících v důsledku cerebrálního vazospazmu po subarachnoidálním krvácení aneurysmatického původu. Z důvodu snížení jeho účinnosti nesmí být tyto epileptika společně podávána. Jejich alternativou může být použito některé z novějších antiepileptik – lamotrigin, topimarát či gabapentin.

Dispensace

Pokud se lékárník setká s touto kombinací, je nutné kontaktovat lékaře, upozornit na kontraindikaci a doporučit alternativu antikonvulzivní léčby. Při nezastižení lékaře léčiva vydá, ale upozorní pacienta na snížení účinku nimodipinu a nutnost návštěvy lékaře v co nejbližší době.

2.5.23. Felodipin, lerkandipin, nifedipin + itrakonazol

Obchodované LP s obsahem felodipinu: FELOCOR [®] , PLENDIL ER [®] , PRESID [®] , TRIASYN [®]	Obchodované LP s obsahem itrakonazolu: PROKANAZOL [®] , SPORANOX [®]
Obchodované LP s obsahem lerkandipinu: KAPIDIN [®] , LERCANIDIPIN ORION [®] , LERPIN [®]	
Obchodované LP s obsahem nifedipinu: CORDIPIN [®]	

Riziko

Zvýšená expozice BKK spojená s jejich toxicitou (závrať, hypotenze, flush, bolest hlavy atd.)

Popis LI

Azolová antimykotika inhibují jaterní CYP3A4, což je enzym podílející se na metabolismu BKK (felodipinu, lerkandipinu, nifedipinu, amlodipinu, isradipinu). [175]

V kontrolované studii se zdravými dobrovolníky současné podávání felodipinu (5 mg/den) a itraconazolu (200 mg/den) šestinásobně zvýšilo AUC felodipinu, osminásobně jeho C_{max} (z 1,2 ng/ml na 9,3 ng/ml) i jeho poločas (z 15 na 26 hodin). Farmakodynamické účinky felodipinu na TK a srdeční frekvenci byly významně vyšší při souběžném podávání itraconazolu v porovnání s placebem. [4]

U pacientů užívajících kombinovanou terapii felodipinu a itraconazolu byl opakovaně popsán periferní edém. K otokům dolních končetin došlo během 3 až 7 dní a vymizely během 2 až 4 dnů po vysazení jednoho z léčiv. Bylo naměřeno čtyřnásobné zvýšení AUC felodipinu při kombinované léčbě. [176]

Objevila se i kazuistika, kdy pacient užíval nifedipin a kvůli onychomykóze mu byl nasazen itraconazol (2 x 200 mg/den). Po 6 dnech mu byly naměřeny zvýšené plazmatické koncentrace nifedipinu (o 341%), došlo k poklesu TK a nárůstu tělesné hmotnosti z důvodu tvorby periferních otoků. [177]

Komentář

IVI popisují LI s felodipinem a lerkandipinem jako „velmi závažná“, s nifedipinem pouze jako „závažná“. V TMD je označení „contraindicated“ pro felodipin, „moderate“ pro nifedipin a lerkandipin zde není uveden. V SPC Felacor[®] je zmíněno, že itraconazol způsobuje zvýšení plasmatických koncentrací felodipinu. V SPC Kapidin[®], že je třeba se vyvarovat současného podávání lerkandipinu s inhibitory CYP3A4 (itraconazol). V SPC Corpidin[®] je LI popsána nejlépe a to i s doporučeným managementem.

Management

Současné podávání felodipinu a itraconazolu je v USA kontraindikováno, v ČR je dle SPC s opatrností možné. Při současném podávání BKK a itraconazolu je nutné monitorovat klinický stav pacienta, výskyt NÚ BKK a jeho toxicitu. Z laboratorních vyšetření monitorovat možné zvýšení hladin AST, ALT, urey a kreatininu. Dále pak

sledovat hodnoty TK (riziko hypotenze) a tepovou frekvenci (riziko bradykardie). Pokud je třeba, je vhodné snížit dávkování BKK. [178]

Alternativou systémovému podání itraconazolu může být použití antimykotik pouze v lokální formě nebo záměna dle pacientovy diagnózy za antimykotikum z jiné skupiny – např. terbinafin či flukonazol. LI se předpokládá v celé skupině BKK, jelikož se všichni zástupci metabolizují na CYP3A4. Z tohoto důvodu je doporučeno použít jinou skupinu léčiv. Alternativou BKK může být v závislosti na pacientově diagnóze například BB, který není metabolizován prostřednictvím CYP3A4, ACEI, sartan či diuretikum (hydrochlorothiazid).

Dispenzace

Lékárník se nejprve zajímá, zda předepisující lékař zná celou lékovou anamnézu pacienta, zda bude antimykotikum používat poprvé a zda mu byly sníženy dávky BKK. Pokud již obě léčiva současně užívá, zjišťuje, jestli se u pacienta nevyskytují symptomy předávkování – výrazná hypotenze a bradykardie či NÚ – zarudnutí, bolesti hlavy, palpitace, točení hlavy a únava, otoky (především v oblasti kotníků), zrychlený nebo nepravidelný a silný tlukot srdce, bolest na hrudi, synkopa, ortostatická hypotenze, gingivální hyperplazie, nauzea, bolesti břicha, průjem, zácpa. Doporučí pacientovi domácí měření TK a pulzu se zaznamenáváním hodnot, pokud by se u něj opakovaně vyskytla hypotenze, je nutné neprodleně kontaktovat lékaře. Dále pak provádět každodenní měření hmotnosti, při rychlém nárůstu (nad 1 kg/den) je nutné také neprodleně kontaktovat lékaře. V případě výskytu některého z NÚ či u rizikového pacienta kontaktuje farmaceut lékaře, upozorňuje na tuto LI a doporučuje alternativu.

2.5.24. Lerkanidipin + boceprevir, darunavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir

Obchodované LP s obsahem lerkanidipinu: KAPIDIN [®] , LERCANIDIPIN ORION [®] , LERPIN [®]	Obchodované LP s obsahem bocepreviru: VICTRELIS [®]
	Obchodované LP s obsahem darunaviru: PREZISTA [®]
	Obchodované LP s obsahem lopinaviru: KALETRA [®]
	Obchodované LP s obsahem ritonaviru: KALETRA [®] , NORVIR [®]

	Obchodované LP s obsahem telapreviru: INCIVO®
--	---

Riziko

Zvýšení systémové expozice lerkanidipinu.

Popis LI

Lerkanidipin je biotransformován prostřednictvím CYP3A4 a jelikož má velmi nízkou biologickou dostupnost (4–8 %) z důvodu rozsáhlého first-pass metabolismu, kombinace se silnými inhibitory jakými jsou například boceprevir, darunavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir může zvýšit systémovou expozici několikanásobně. [181]

Cílená studie doposud nebyla provedena. Bylo však prokázáno signifikantní zvýšení AUC (15násobné) a Cmax (8násobné) lerkanidipinu po podání se silným inhibitorem CYP3A4 – ketokonazolem. [190]

Telaprevir zvýšil plazmatické hladiny amlodipinu 1,8krát, AUC 2,8krát a Cmax 1,8krát. Jeho účinky na jiné BKK se předpokládají ještě závažnější právě kvůli rozsáhlejšímu first-pass metabolismu většiny z nich (CYP3A4). Momentálně nejsou k dispozici žádné další studie týkající se LI s jiným BKK. [185]

Byly zveřejněny studie bocepreviru s CYP3A4 substráty. Plazmatické koncentrace takrolimu byly zvýšeny 17krát, cyklosporinu 2,6krát, atorvastatinu 2,3krát. AUC midazolamu bylo zvýšeno 5,3krát. [182, 183, 184]

Komentář

V IVI je pro všechny uvedená antivirotika označení „velmi závažná“ LI, naopak v TMD žádnou z nich nenalezneme. V SPC Kapidin® je pouze informace, že je třeba se vyvarovat současného podávání lerkanidipinu s inhibitory CYP3A4 bez jmenovitého uvedení bocepreviru, darunaviru, lopinaviru, ritonaviru ani telapreviru. V SPC Victrelis®, Prezista®, Kaletra®, Norvir® či Incivo® je vždy uvedeno, že teoreticky může dojít ke zvýšení plazmatických koncentrací BKK. Cílené studie nebyly provedeny. Je nutná opatrnost a doporučuje se klinické monitorování pacientů a pátrání po NÚ.

Management

Při společném podávání se doporučuje začínat použitím redukované dávky BKK a postupně ji titrovat až k požadované terapeutické odpovědi. Současně je nutné monitorovat klinický stav pacienta s důrazem na možný výskyt NÚ a toxicity lerkandipinu. Je třeba monitorovat TK a tep a negativní ovlivnění hladiny glukózy či lipidů v krvi. Alternativu lerkandipinu volíme dle pacientovy diagnózy nejlépe v jiné skupině léčiv, jelikož všichni zástupci BKK se metabolizují na CYP3A4. Bezproblémová jsou například ACEI, diuretika či BB (atenolol, betaxolol, bisoprolol) atd. [181, 189]

Dispenzace

Lékárník se zajímá, zda pacient obě léčiva společně již užíval či zda je bude užívat poprvé. Zkontroluje velikost dávky BKK, která by měla být spíše nižší a zjišťuje, zda byla provedena redukce dávky. Upozorní pacienta, že pokud se u něj objevují či pokud by se po společném užívání objevily některé NÚ, je nutné neprodleně kontaktovat svého lékaře. NÚ lerkandipinu jsou následující: hypotenze, tachykardie, palpitace, periferní otoky, bolesti hlavy, závratě, dyspepsie, průjem, bolest břicha, zvracení, hypertrofie dásní, polyurie, únava. Doporučí pacientovi domácí měření TK a pulzu se zaznamenáváním hodnot. Lékárník může tuto kombinaci vydat, avšak z hlediska minimalizace rizik je vhodné kontaktovat lékaře, informovat ho o možnosti interference obou léčiv na CYP3A4 a doporučit záměnu BKK za jinou skupinu léčiv.

2.5.25. Lerkandipin + cyklosporin

Obchodované LP s obsahem lerkandipinu:	Obchodované LP s obsahem cyklosporinu:
KAPIDIN [®] , LERCANIDIPIN ORION [®] , LERPIN [®]	CICLOSPORIN MYLAN [®] , EQUORAL [®] , SANDIMMUN NEORAL [®]

Riziko

Periferní otoky, flush, bolesti hlavy a zvýšené riziko toxicity cyklosporinu.

Popis LI

Lerkandipin je metabolizován enzymatickým systémem CYP3A4, v kombinaci s jinými léčivy může vystupovat jako jeho inhibitor. Cyklosporin je také substrátem i inhibitorem CYP3A4. Po jejich současném podávání bylo pozorováno zvýšení hladin

obou léčiv v plazmě. Pokud byl cyklosporin podán za 3 hodiny po lerkandipinu, plazmatické hladiny lerkandipinu se nezměnily, avšak AUC cyklosporinu se zvýšila o 27 %. V jiné studii bylo pozorováno trojnásobné zvýšení plazmatických hladin lerkandipinu a zvýšení AUC cyklosporinu o 21 %. [187]

Nejčastěji NÚ zaznamenané u dihydropyridinových BKK jsou periferní otoky, zčervenání (flush) a bolesti hlavy, které se vyskytují u 10–20 % pacientů. Bylo dokázáno, že po společném podávání cyklosporinu je tato incidence ještě zvýšena. Výhodné však může být, že nefrotoxicita cyklosporinu může být snížena. [186, 188]

Komentář

IVI popisuje tuto LI jako „velmi závažnou“, v TMD není uvedena. V SPC Kapidin® je současné užívání cyklosporinu kontraindikované. V SPC Sandimmun Neoral® je současné podávání možné se zvláštní opatrností.

Management

Společné podávání je podle držitele registrace kontraindikované, proto se snažíme této kombinaci vyhnout. Alternativou je použití jiné terapeutické skupiny, protože všichni zástupci BKK se biotransformují pomocí CYP3A4. Dle pacientovy diagnózy volíme léčivo například ze skupiny ACEI, sartanů či BB, které nejsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4. Záměna cyklosporinu za takrolimus, everolimus ani sirolimus není vhodná, protože se také metabolizují na CYP3A4. V závislosti na pacientově diagnóze můžeme volit např. prednisolon, azathioprin, mykofenolát mofetil či metotrexát.

Dispenzace

Lékárník zjišťuje, zda se u pacienta neprojevují NÚ lerkandipinu – periferní otoky (rychlé přibývání na váze), flush, bolesti hlavy, hypotenze, tachykardie, palpitace, závratě, dyspepsie, průjem, bolesti břicha, zvracení, hypertrofie dásní, polyurie, únava či NÚ cyklosporinu – anémie (dušnost, bledost, únava), třes, parestézie, hypertenze, nauzea, zvracení, hypertrofie dásní, svalové křeče či edémy. Poté vždy kontaktuje lékaře a informuje ho o této LI, která je dle držitele registrace označena jako kontraindikovaná a doporučuje jiné alternativy.

2.5.26. Lerkanidipin, nitrendipin, felodipin + grapefruitová šťáva

Obchodované LP s obsahem lerkanidipinu: KAPIDIN [®] , LERCANIDIPIN ORION [®] , LERPIN [®]	grapefruitová šťáva
Obchodované LP s obsahem nitrendipinu: LUSOPRESS [®] , NITRENDIPIN– RATIOPHARM [®] , NITREPRESS [®] , NITRESAN [®] , UNIPRES [®]	
Obchodované LP s obsahem felodipinu: FELOCOR [®] , PLENDIL ER [®] , PRESID [®] , TRIASYN [®]	

Riziko

Zvýšená expozice BKK spojená s hypotenzí.

Popis LI

Grapefruitová šťáva zvyšuje systémovou expozici mnoha CYP3A4 substrátů, včetně BKK. Furanokumariny byly identifikovány jako hlavní aktivní složky obsažené ve šťávě odpovědné za inhibici jejich biotransformace. [191]

Rozsah a závažnost interakce vykazuje vysoký stupeň variability ve skupině BKK přestože všichni zástupci se metabolizují na CYP3A4. Faktor, který ovlivňuje její závažnost je biodostupnost léčiva – léčiva s vysokým first pass metabolismem mají vysoký potenciál ke vzniku klinicky závažné LI. U felodipinu a nitrendipinu bylo prokázáno nejvýraznější zvýšení AUC a Cmax (o 70 % a více). Méně výrazné zvýšení těchto parametrů bylo naměřeno u nifedipinu, nimodipinu a verapamilu. [192]

Biodostupnost felodipinu (5 mg/den) je nízká – 15 %. Bylo zaznamenáno mnoho případů interakce s grapefruitovou šťávou. Již při vypití jedné sklenice šťávy (250 ml) bylo zvýšeno AUC o 284 % a celková biodostupnost o 134 %. Diastolický tlak byl redukován ve větší míře (–20 vs. –11 mm Hg) a tepová frekvence vzrostla (o 22 místo o 9 tepů/min.). Po požití 150 ml šťávy čtvrt hodiny před felodipinem (10 mg) bylo pozorováno zvýšení AUC o 72 %, Cmax o 173 % a biodostupnosti o 112 %. [193]

Biodostupnost nitrendipinu (20 mg/den) je i přes kompletní absorpci pouze 5–30 %. Po požití 150 ml grapefruitové šťávy bylo AUC zvýšeno o 160 %. Výrazné změny TK či hemodynamických parametrů nebyly pozorovány. [193]

Pro lerkandipin byla provedena cílená studie teprve nedávno, ukázalo se, že došlo k dvojnásobnému zvýšení AUC. [195]

Komentář

V IVI je ovlivnění LL grapefruitovou šťávou označeno pro lerkandipin „velmi závažná“, nitrendipin „závažná“, felodipin „středně závažná“. V TMD je situace opačná – pro lerkandipin není uvedena, pro nitrendipin „minor“ a pro felodipin „moderate“. V SPC Kapidin® je podávání s grapefruitovou šťávou kontraindikované. V SPC Unipress® je uvedeno, že je třeba se vyhnout podávání grapefruitu/ grapefruitové šťávy.

Management

Interakce byla prokázána v celé skupině BKK, včetně verapamilu a diltiazemu. Amlodipin byl shledán jako nejbezpečnější BKK v kombinaci s grapefruitovou šťávou. Tato šťáva interaguje i s LL jiných KV skupin léčiv – ze sartanů s losartanem, z BB s talinololem, acebutolem a celiprololem. [194, 195]

Dispenzace

Při výdeji kteréhokoli BKK je dobré zmínit tuto LI. U lerkandipinu, nitrendipinu a felodipinu je tato informace nezbytná. Pacienti by se měli zdržet pití grapefruitového džusu či šťávy, kterou však lze nahradit jakýmkoli jiným ovocným nápojem. V ohrožení jsou především starší pacienti či pacienti s poškozenými játry. Tato šťáva může způsobit zvýšený pokles tlaku a nárůst tepové frekvence, proto pokud by pacient grapefruitový nápoj užil, je vhodné aby si průběžně měřil TK. Tento účinek přetrvává po dobu 2–3 dní. Pokud by pacient nebyl schopen vyřadit grapefruitové produkty ze svého jídelníčku, je nutné kontaktovat lékaře a navrhnout alternativní LP. [192, 194]

2.5.27. Lerkandipin, verapamil + klarithromycin

Obchodované LP s obsahem lerkandipinu: KAPIDIN®, LERCANIDIPIN ORION®, LERPIN®	Obchodované LP s obsahem klarithromycinu: CLARITHROMYCIN – TEVA®, FROMILID®, KLABAX®, KLACID®, KLARITROMYCIN MYLAN®
Obchodované LP s obsahem verapamilu: ISOPTIN®, LEKOPTIN®, TARKA®, VERAHEXAL KHK RETARD®, VERAHEXAL RR®, VERAPAMIL AL RETARD®, VEROGALID ER®	

Riziko

Zvýšená expozice BKK spojená s hypotenzí, laktátovou acidózou a bradykardií.

Popis LI

BKK jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4. Jejich koncentrace v krvi může být zvýšena až k toxickým hladinám, pokud je CYP3A4 inhibován. Klarithromycin je jeho silným inhibitorem. [196]

V retrospektivní studii byl zkoumán vliv klarithromycinu (1000 mg/den) na jednotlivé BKK. Bylo pozorováno vyšší riziko akutního poškození ledvin během 1 měsíce po jejich spolupodání (nejčastěji u nifendipinu, felodipinu, diltiazemu a verapamilu), dále riziko vzniku hypotenze a vzrůstu celkové mortality. [196]

Ze 7100 pacientů přijatých do nemocnic, z důvodu hypotenze během užívání BKK, bylo 176 z nich předepsáno makrolidové antibiotikum. Erytromycin (nejsilnější inhibitor cytochromu CYP3A4) byl nejčastěji spojen s hypotenzí, následovaný klarithromycinem. [198]

Byla publikována kazuistika pacientky užívající verapamil (120 mg/den), které byl přidán klarithromycin (2 x 250 mg/den) k léčbě. Po 2 dnech se rozvinula závažná hypotenze (89/39 mm Hg) a bradykardie (50 tepů/min). Po vysazení verapamilu se její stav zlepšil po dalších dvou dnech. [197]

Cílená studie této LI pro lerkanidipin dosud nebyla provedena.

Komentář

V IVI je LI pro lerkanidipin označena jako „velmi závažná“, pro verapamil „závažná“ a pro další BKK není uvedena. V TMD LI lerkadipinu není uvedena, u verapamilu, diltiazemu, amlodipinu, felodipinu, nifendipinu je označení „major“ a u nimodipinu dokonce „contraindicated“. V SPC Kapidin® je uvedeno, že je třeba se vyvarovat současného podávání lerkanidipinu s inhibitory CYP3A4, jmenovitě tu klarithromycin není uveden. V SPC Isoptin® je u klarithromycinu poznamenáno možné zvýšení hladin verapamilu. V SPC Klacid® je při současném užívání s BKK (např. verapamil, amlodipin, diltiazem) doporučena opatrnost.

Management

Tato kombinace se nedoporučuje. Existuje zde vhodná alternativa – jiné makrolidové antibiotikum azithromycin. Jestliže je současné podávání nutné a klinicky oprávněné, je nutno zvážit úpravy dávkování BKK a monitorovat jeho zvýšené NÚ. [198]

Dispenzace

Lékárník se při výdeji klarithromycinu a jakéhokoli BKK vždy snaží kontaktovat lékaře, upozornit ho na tuto LI a doporučit záměnu za azithromycin. Při nezastižení lékaře může tuto kombinaci vydat, ale upozorní pacienta, že při této kombinaci léčiv se může objevit závažná hypotenze, bradykardie či laktátová acidóza (nevolnost, zvracení, dezorientace, zrychlené dýchání, poruchy vědomí). Proto je nutné si pravidelně měřit TK a tep, při jeho opakovaném nebo rapidním poklesu je nutné vysadit klarithromycin a neprodleně kontaktovat lékaře. V ohrožení jsou především pacienti staršího věku a pacienti s velkým množstvím současně užívaných léčiv.

2.5.28. Lerkanidipin + posakonazol, vorikonazol

Obchodované LP s obsahem lerkanidipinu: KAPIDIN [®] , LERCANIDIPIN ORION [®] , LERPIN [®]	Obchodované LP s obsahem posakonazolu: NOXAFIL [®]
	Obchodované LP s obsahem vorikonazolu: VFEND [®]

Riziko

Zvýšení systémové expozice lerkanidipinu spojené se zvýšeným rizikem NÚ.

Popis LI

Lerkanidipin je biotransformován prostřednictvím CYP3A4, azolová antimykotika patří mezi inhibitory CYP3A4. [175]

Vorikonazol je primárně metabolizován jaterním CYP2C19, a v menší míře i na CYP3A4. Prostřednictvím CYP450 může ovlivnit sérové koncentrace jiných léčiv. Tyto LI jsou důležité zejména u pacientů s přidruženými nemocemi a komplexními lékovými režimy. Inhibiční vliv na CYP3A4 vorikonazolu byl prokázán zvýšením plazmatických hladin sirolimu, cyklosporinu, midazolamu, statinů a BKK. Ve srovnání s vorikonazolem má posakonazol příznivější farmakokinetický profil. Vykazuje lineární

farmakokinetiku a jeho metabolismus není zprostředkován CYP oxidací, a proto jeho expozice není ovlivněna ani neovlivňuje současné podávání induktorů, inhibitorů či substrátů CYP. [199]

Cílená studie nebyla doposud provedena. Bylo však prokázáno signifikantní zvýšení AUC (15násobné) a C_{max} (8násobné) lerkandipinu po podání s jiným silným inhibitorem CYP3A4 – ketokonazolem. [190]

Komentář

V IVI je LI posakonazolu i vorikonazolu označena jako „velmi závažná“. V TMD nalezneme pouze LI posakonazolu – „moderate“. V SPC Noxafil[®] je uvedeno, že během současného podávání se doporučuje sledování výskytu NÚ a toxicity ve vztahu k BKK. Může být nutná úprava dávky BKK. Lerkandipin zde není jmenovitě uveden. V SPC Vfend[®] není uvedena interakce s žádným BKK. V SPC Kadipin[®] nalezneme, že je třeba se vyvarovat současného podávání lerkandipinu s inhibitory CYP3A4.

Management

Spolupodávání je možné se zvýšenou opatrností, především u vorikonazolu. Doporučuje se začínat společnou terapii použitím redukované dávky BKK a postupně ji titrovat až k požadované terapeutické odpovědi. Současně je nutné monitorovat klinický stav pacienta s důrazem na možný výskyt NÚ a toxicity lerkandipinu. Je třeba monitorovat TK, tep a možné negativní ovlivnění hladiny glukózy či lipidů v krvi. Alternativu lerkandipinu volíme dle pacientovy diagnózy nejlépe v jiné skupině léčiv, jelikož všichni zástupci BKK se metabolizují na CYP3A4. Použít můžeme například ACEI, diuretika či BB (atenolol, betaxolol, bisoprolol atd.). [181, 189]

Dispenzace

Lékárník se nejprve zajímá, zda předepisující lékař zná celou lékovou anamnézu pacienta, zda bude antimykotikum užívat poprvé a zda mu byly sníženy dávky BKK. Pokud již oba léčiva současně užívá, zjišťuje, jestli se u pacienta nevyskytují symptomy předávkování – výrazná hypotenze a tachykardie či NÚ – palpitace, periferní otoky, bolesti hlavy, závratě, dyspepsie, průjem, bolest břicha, zvracení, hypertrofie dásní, polyurie, únava. V souvislosti s hypotenzí doporučí pacientovi domácí měření TK a

pulzu se zaznamenáváním hodnot. Pokud by se u něj opakovaně vyskytla hypotenze, je nutné neprodleně kontaktovat lékaře. Dále pak každodenní měření hmotnosti, při rychlém nárůstu (nad 1 kg/den) je nutné také neprodleně kontaktovat lékaře.

2.5.29. Nifedipin, nitrendipin, nimodipin, verapamil + rifampicin

Obchodované LP s obsahem nifedipinu: CORDIPIN®	Obchodované LP s obsahem rifampicinu: BENEMICIN®
Obchodované LP s obsahem nitrendipinu: LUSOPRESS®, NITRENDIPIN-RATIOPHARM®, NITREPRESS®, NITRESAN®, UNIPRES®	
Obchodované LP s obsahem nimodipinu: NIMOTOP S®	
Obchodované LP s obsahem verapamilu: ISOPTIN®, LEKOPTIN®, TARKA®, VERAHEXAL KHK RETARD®, VERAHEXAL RR®, VERAPAMIL AL RETARD®, VEROGALID ER®	

Riziko

Pokles účinnosti BKK (dekompenzace TK, AP atd.).

Popis LI

Nifedipin, nitrendipin, nimodipin i verapamil jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4, který je přítomen v játrech a sliznici tenkého střeva. Rifampicin je jedním z nejsilnějších induktorů CYP3A4. Urychlením systémové eliminace nebo zvýšením jaterního first-pass metabolismu může snižovat jejich účinnost. [202, 207]

Objevily se kazuistiky popisující současné užívání nifedipinu a rifampicinu. Výsledkem bylo 40 % snížení AUC nifedipinu, dekompenzace TK a zhoršení variantní anginy pectoris. [200, 201]

Ve studii byl podáván rifampicin (1200 mg/den) po dobu dvou týdnů, poté byl jednorázově podán nifedipin (10 mg). Došlo ke snížení AUC nifedipinu o 64 %, C_{max} o 33 % a zkrácení jeho biologického poločasu z 2,62 hodin na 1,03 hodin. [202]

Pro nitrendipin ani nimodipin nebyla provedena cílená studie této LI. Objevily se však kazuistiky popisující jejich snížené plazmatické koncentrace a snížený antihypertenzní účinek. [4, 8]

U verapamilu bylo po společném užívání také popsáno snížení plazmatických koncentrací a výskyt supraventrikulární tachykardie. [205]

Ve studii byl podáván rifampicin (600 mg/den) a verapamil (120 mg/den). Celková clearance S-enantiomeru verapamilu se zvýšila pouze nepatrně (1,3krát), avšak u R-enantiomeru bylo pozorováno signifikantní zvýšení (32krát). Jeho biologická dostupnost se snížila 25krát. S rifampicinem byl účinek *p. o.* verapamilu na AV vedení téměř zrušen, zatímco žádné významné změny nebyly pozorovány po *i. v.* podání. [204]

Komentář

IVI popisují tuto LI jako „velmi závažná“ pro všechny uvedené BKK. V TMD je pro nifedipin a nimodipin označení „major“, pro verapamil „moderate“ a nitrendipin zde není uveden. V SPC Cordipin[®] je doporučeno zvýšení dávky nifedipinu během kombinované léčby. V SPC Unipres[®] a Nimotopu S[®] je souběžné užívání rifampicinu kontraindikováno. V SPC Isoptinu[®] a Benemicinu[®] je možné současné užívání s opatrností.

Management

Současné užívání se nedoporučuje, v některých případech je dokonce kontraindikováno (nitrendipin, nimodipin). Pokud je společné podávání nezbytné, je nutné monitorovat pacienta pro možnou ztrátu účinku BKK (hypertenze, AP) a v případě nutnosti navýšit jeho dávku. Nutná je i kontrola jaterních funkcí. [206, 207]

Jako alternativa se nabízí dle pacientovy diagnózy některé méně rizikové antituberkulotikum, jakým jsou například isoniazid, ethambutol či pyrazinamid. V ostatních indikacích (nosičství *Neisseria meningitidis*, legionelózy, těžké stafylokokové infekce) jiné antibiotikum. Co se týče BKK, jelikož je metabolismus na CYP3A4 doménou pro celou skupinu, je nutné zvolit jinou skupinu léčiv dle pacientovy diagnózy. Opatrní musíme být i u ACEI a BB (acebutolol, propranolol, bisoprolol). Vhodné LL jsou ty, které jsou eliminovány ledvinami (např. atenolol).

Dispenzace

Lékárník se zajímá, zda předepisující lékař znal celou lékovou anamnézu pacienta, po jak dlouhou dobu bude pacient tuto kombinaci užívat, zda mu byla navýšena dávka BKK a zda je pacient monitorován. Zkontroluje, zda se v pacientově medikaci nevyskytují další léčiva metabolizovaná na CYP3A4 či hepatotoxická léčiva. Vysvětlí, že se může jednat o LI a doporučí pravidelné domácí měření TK se zaznamenáváním jeho hodnot. V případě, že je lékárna vybavena tonometrem, je přínosné pacientovi TK přeměřit. Pokud by se objevila jeho dekompenzace, poruchy rytmu či bolesti na hrudi, je nutné kontaktovat lékaře.

2.5.30. Verapamil + aktivní uhlí

Obchodované LP s obsahem verapamilu:	Obchodované LP s obsahem aktivního uhlí:
ISOPTIN [®] , LEKOPTIN [®] , TARKA [®] , VERAHEXAL KHK RETARD [®] , VERAHEXAL RR [®] , VERAPAMIL AL RETARD [®] , VEROGALID ER [®]	CARBO MEDICINALIS [®] , CARBOCIT [®] , CARBOSORB [®] , CARBOTOX [®]

Riziko

Snížení účinnosti verapamilu.

Popis LI

Aktivní uhlí je střevní adsorbens, které má silné vazebné účinky. Mechanismem jeho účinku je navázání nejrozumnějších látek, bakterií či toxinů na povrch svých velkých částic z gastrointestinálního traktu. Tato vazba je nespecifická, proto může být ovlivněna adsorpce spolupodaných léčiv. Využívá se i při terapii otrav. [210, 211]

Ve studii byl podán zdravým dobrovolníkům na lačno verapamil (80 mg), po půl hodině bylo podáno aktivní uhlí (25 g). Po 24 hodinách byly stanoveny jeho plazmatické koncentrace. AUC byla snížena o 55 % a plazmatické hladiny o 45 %. [208]

Pokud byl podáván verapamil (120 mg) ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním a po 1 hodině bylo užito adsorbenční uhlí (25 g), plazmatické hladiny verapamilu byly také významně sníženy (62–75 %). [209]

Komentář

V IVI je LI označena jako „závažná“, v TMD není uvedena. V SPC Isoptin® tuto LI nenalezneme. V SPC Carbosorb® je spolupodávání možné s dodržáním odstupu alespoň dvou hodin.

Management

Spolupodávání je možné, pokud je dodržen časový odstup a správná posloupnost užití obou léčiv.

Dispenzace

Lékárník při výdeji obou léčiv doporučí časový odstup minimálně dvou hodin. Toto opatření je třeba provést u kombinace jakéhokoli léčiva s medicínalním uhlím či diosmektitem (střevními adsorbencii).

2.5.31. Verapamil + aliskiren

Obchodované LP s obsahem verapamilu: ISOPTIN®, LEKOPTIN®, TARKA®, VERAHEXAL KHK RETARD®, VERAHEXAL RR®, VERAPAMIL AL RETARD®, VEROGALID ER®	Obchodované LP s obsahem aliskirenu: RASILEZ®
--	---

Riziko

Zvýšená systémová expozice aliskirenu a zároveň snížená expozice verapamilu.

Popis LI

Interakce těchto LL se odehrává na p-glykoproteinovém přenašeči. Aliskiren je jeho substrátem a verapamil inhibitorem. To způsobuje zpomalení eliminace aliskirenu a zvýšení jeho systémové expozice. [212]

(více o p-glykoproteinu viz. Kapitola 2.4.1 Celiprolol, karvedilol + rifampicin)

Spolupodávání aliskirenu (300 mg/den) a verapamilu (240 mg/den) vedlo k dvojnásobně zvýšeným plazmatickým koncentracím, AUC i Cmax aliskirenu. AUC i Cmax verapamilu a jeho hlavního metabolitu bylo naopak sníženo o 10–25 %. V závěru však autoři uvádějí, že aliskiren podáván samotný nebo v kombinaci s verapamilem byl

dobře tolerován u zdravých účastníků a není nutná žádná úprava dávkování, pokud je aliskiren podáván se středně silnými inhibitory jako je verapamil (240 mg/den). [212]

Komentář

IVI klasifikuje tuto LI jako „velmi závažná“. V TMD není uvedena. V SPC Isoptin® také není LI uvedena. V SPC Rasilez® je doporučena obezřetnost při současném podávání.

Management

Spolupodání obou léčiv je možné. Pacient však musí být monitorován, jak z hlediska možného poklesu účinnosti verapamilu (hypertenze, angina pectoris), tak i z hlediska vyšší systémové expozice aliskirenu, související s rozvojem NÚ. Je třeba měřit hodnoty TK, hladiny draslíku (riziko hyperkalémie) a jaterních enzymů (možné zvýšení hodnot).

Dispenzace

Ačkoli byly dvojnásobné dávky aliskirenu v preklinických studiích dobře snášeny, je zde riziko častějšího výskytu NÚ. Proto se lékárník zajímá, zda se u pacienta neprojeví – průjem, závratě, hypotenze, bolesti kloubů, kožní vyrážky. Farmaceut ještě doporučí domácí měření tlaku a tepu se zaznamenáváním jeho hodnot. Při dekompenzaci je nutné kontaktovat lékaře.

2.5.32. Verapamil + dabigatran-etexilát

Obchodované LP s obsahem verapamilu:	Obchodované LP s obsahem dabigatran-etexilátu:
ISOPTIN®, LEKOPTIN®, TARKA®, VERAHEXAL KHK RETARD®, VERAHEXAL RR®, VERAPAMIL AL RETARD®, VEROGALID ER®	PRADAXA®

Riziko

Zvýšení systémové expozice dabigatranu (krvácení, anémie).

Popis LI

Dabigatran je aktivní metabolit proléčiva dabigatran-etexilátu. Dabigatran není metabolizován jaterními izoenzymy cytochromu P450 a má nízký potenciál LI. Nicméně, studie ukázaly, že léčiva, které inhibují efluxní transportér p-glykoprotein

(verapamil, amiodaron a chinidin) zvyšují koncentrace dabigatranu v séru. Preklinické a klinické údaje naznačují, že dabigatran-etexilát (ale ne dabigatran) je substrátem pro p-glykoprotein. [213, 214]

(vice o p-glykoproteinu viz. Kapitola 2.4.1 Celiprolol, karvedilol + rifampicin)

Verapamil byl podáván v různých lékových formách a různých dávkách. Největší efekt byl pozorován u podání jednorázové dávky verapamilu (120 mg) bez prodlouženého uvolňování užitě 1 hodinu před dabigatran-etexilátem (150 mg). AUC dabigatranu byla zvýšena o 143 % a C_{max} o 179 %. Méně závažné bylo jednorázové podání verapamilu (240 mg) s prodlouženým uvolňováním, kdy bylo pozorováno zvýšení AUC dabigatranu o 71 % a C_{max} o 91 %. Po opakovaném podávání verapamilu a dabigatran-etexilátu byly hodnoty AUC a C_{max} zvýšeny již pouze nepatrně – o 54 % a 63 %. Jako nejvýhodnější se považuje podání dabigatran-etexilátu 2 hodiny před verapamilem, kdy nebylo zpozorováno závažné zvýšení plazmatických hladin dabigatranu (ne více než 20 %). [213]

Snášlivost byla dobrá a jen dva pacienti (z celkového počtu 40) přerušili studii z důvodu NÚ – u jednoho se objevila asymptomatická komorová arytmie a u druhého AV blokáda nízkého stupně (oba stavy byly ve studii vyhodnoceny jako klinicky nezávažné). Jako nejčastější NÚ byly pozorovány poruchy nervového a gastrointestinálního systému, které však byly mírné až střední intenzity a nevedly k přerušení studie. Vitální funkce, EKG (srdeční frekvence a PR interval) ani laboratorní vyšetření neukázali žádné relevantní a konzistentní, nežádoucí reakce související s léčbou. [213]

Komentář

V IVI je LI klasifikována jako „závažná“, v TMD „major“. V SPC Isoptin[®] není tato LI uvedena. V SPC Pradaxa[®] je uvedeno, že u pacienta současně užívajícího verapamil by dávka dabigatran-etexilátu měla být redukována na 150 mg/den. Pokud má tento pacient ještě přidruženou středně těžkou poruchu ledvin (clearance kreatininu 30–50 ml/min), je třeba zvážit snížení dávky až na 75 mg/den.

Management

Současné podávání je možné, je však nutná buď redukce dávek, nebo vhodné časové rozvržení podávání obou léčiv. Je nutné monitorovat klinický stav pacienta s důrazem na výskyt NÚ – především krvácivých příhod (intrakraniální, gastrointestinální, kožní, urogenitální). Z laboratorních vyšetření je nutno kontrolovat hladiny hematokritu (riziko snížení hodnot) a jaterních funkcí (riziko zvýšení hodnot).

Dispenzace

Lékárník se nejprve zajímá, zda předepisující lékař zná celou pacientovu lékovou anamnézu. Zda obě léčiva již současně užíval či teprve bude užívat. Zkontroluje, zda není překročena doporučená denní dávka dabigatran-etexilátu. Pokud ano, doporučí pacientovi užívat verapamil až po 2 hodinách od užití dabigatran-etexilátu. [213] Dále se informuje, zda se u pacienta nevyskytují některé NÚ – anémie (bledost, dušnost, únava), zvýšená krvácivost, epistaxe, hemoptýza, bolesti břicha. Pokud by se některý vyskytl, je nutné o tom neprodleně kontaktovat lékaře. Zvýšené riziko je u pacientů s poruchou ledvin či jater, starších 75 let, s nízkou tělesnou hmotností či gastritidou nebo gastroezofageálním refluxem.

2.5.33. Verapamil + digoxin

Obchodované LP s obsahem verapamilu:	Obchodované LP s obsahem digoxinu:
ISOPTIN [®] , LEKOPTIN [®] , TARKA [®] , VERAHEXAL KHK RETARD [®] , VERAHEXAL RR [®] , VERAPAMIL AL RETARD [®] , VEROGALID ER [®]	DIGOXIN LÉČIVA [®]

Riziko

Možnost rozvinutí digitalisové toxicity.

Popis LI

Digoxin je substrátem p-glykoproteinového přenašeče, verapamil jeho inhibitorem. [216]

(Vice o p-glykoproteinu viz. Kapitola 2.4.1 Celiprolol, karvedilol + rifampicin)

Digoxin má velmi úzké terapeutické okno a bylo prokázáno, že vzrostla úmrtnost, pokud byly hladiny digoxinu nad 1,5 nmol/l. Proto je důležité si uvědomovat faktory, které jeho systémovou expozici zvyšují. Pacienti užívající jeden nebo více p-glykoproteinových inhibitorů tuto hranici přesahovali, zatímco pacienti bez souběžné léčby p-glykoproteinovými inhibitory ne. [221]

Současné podávání verapamilu (240 mg/den) a digoxinu zvyšuje plazmatické koncentrace digoxinu o 50 až 75 % (z 0,96 na 1,63 ng/ml). To může vést k rozvoji digitalisové toxicity, která je na dávce závislá. Tato interakce je ještě závažnější u pacientů s cirhózou. Souběžná léčba nízkých dávek verapamilu (80 mg/den) a digoxinu (0,5 mg/den) měla za následek 32% zvýšení AUC a 98% C_{max} digoxinu. [216, 217, 218, 219]

Sérové koncentrace digoxinu byly zvyšovány postupně a lineárně během několika prvních dnů terapie verapamilem, za 7 dní dosáhly 90% maximální hodnoty a za 14 dní vrcholových hodnot. Po 5 až 6 týdnech společné léčby se však situace změnila. Plazmatické koncentrace digoxinu se snížily (z 60 % na 30 %) a renální clearance se normalizovala. Extrarenální clearance digoxinu se nezměnila a proto pacienti se selháním ledvin mohou být náchylnější k trvalému zvýšení hladin digoxinu. [215,216, 218]

Při současné terapii verapamilem se potencuje negativní inotropní aktivita. 15 % pacientů mělo komorový rytmus pod 50 tepů/minutu v klidu a 5 % pacientů asymptomatickou hypotenzi. Byly hlášeny i případy úmrtí. [218, 220]

Komentář

V IVI je LI označena jako „závažná“, v TMD „major“. V SPC Isoptin® je uvedeno možné zvýšení C_{max} (o 45–50 %) a AUC (o 52 %). V SPC Digoxinu Léčiva® je doporučeno snížení dávek digoxinu při současné léčbě verapamilem.

Management

Při zahajování, přerušování či úpravě terapie verapamilem je nutné monitorovat plazmatické koncentrace digoxinu. Po vysazení verapamilu byly pozorovány zvýšené sérové hladiny digoxinu po dobu 10 hodin, ale po 2 týdnech se koncentrace digoxinu

vrátila k normálu. V případě potřeby se doporučuje dávku digoxinu snížit o polovinu, zvláštní opatrnost je třeba věnovat pacientům s jaterní cirhózou či poškozením ledvin. [216, 217]

Pokud by se projevila digitalisová toxicita, kterou potvrzuje stanovení sérových koncentrací nad 2,3 ng/ml, je nutné vysadit digoxin a monitorovat hladinu kalia, při hypokalemii podat draslík. Při AV bloádě je nutná dočasná kardiostimulace. V případě těžké intoxikace je možné podat antidigoxinové fragmenty protilátek. [49]

Alternativou může být v závislosti na pacientově diagnóze některý z dihydropyridinových BKK (amlodipin, felodipin, nifedipin), naopak diltiazem je nevhodný. Z BB můžeme použít atenolol, metoprolol či sotalol u kterých nebyla tato interakce prokázána, avšak u karvedilolu hrozí LI. [37]

Dispenzace

Lékárník informuje o riziku souběžného podání obou léčiv pacienta, zajímá se o případné kontroly terapeutických hladin digoxinu či snížení dávky digoxinu po nasazení verapamilu. Rizikové faktory jsou věk nad 65 let, nízká tělesná hmotnost, současné podávání širokospektrých antibiotik, BKK, amiodaronu, propafenonu, chinidinu, ACEI, spironolaktonu, poruchy ledvinných funkcí, hypovolémie, dehydratace, hypotyreóza, myokarditida, minerálové dysbalance (hypokalémie, hypomagnezémie, hypernatrémie, hyperkalcémie). Poučí pacienta, že pokud by se u něj vyskytly příznaky digitalisové toxicity, je nutné vysadit digoxin a neprodleně kontaktovat lékaře. Tato toxicita se nejprve projevuje GIT symptomy jako nechutenství, nauzea, zvracení, průjmy, dále kardiovaskulární – pokles TK, poruchy srdečního rytmu a nakonec neurologické symptomy – bolest hlavy (vzácně i zmatenost, poruchy vidění, halucinace.) Prospěšné může být spojení s lékařem, ověření správné indikace digoxinu (fibrilace síní s rychlou odpovědí komor, zejména při manifestním SS) a upozornění na vzniklé riziko, doporučení kontroly hladin digoxinu a redukci dávek či záměny verapamilu. Dále upozorní na nutnost dodržování konstantní diety bez velkých extrémů u potravin bohatých na draslík (meruňky, káva, černý čaj, vlašské ořechy, špenát, hrách, čočka). [238]

2.5.34. Verapamil + dronedaron

Obchodované LP s obsahem verapamilu: ISOPTIN [®] , LEKOPTIN [®] , TARKA [®] , VERAHEXAL KHK RETARD [®] , VERAHEXAL RR [®] , VERAPAMIL AL RETARD [®] , VEROGALID ER [®]	Obchodované LP s obsahem dronedaronu: MULTAQ [®]
--	---

Riziko

Zvýšená expozice obou léčiv – verapamilu i dronedaronu.

Popis LI

Tato LI má svou farmakokinetickou i farmakodynamickou složku. Verapamil i dronedaron jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4 a oba mají potenciál tento cytochrom inhibovat. Verapamil snižuje vedení vzruchu přes AV uzel, proto souběžné podávání těchto léčiv může mít za následek zesílení tlumivého účinku na vodivost, a může vést k bradykardii, hypotenzi nebo srdečnímu selhání. [222, 223]

Dronedaron zvýšil expozici verapamilu či jeho metabolitu norverapamilu o 1,3 násobek. Současně také verapamil zvýšil expozici dronedaronu 1,5násobně, ale nezměnil expozici jeho aktivního metabolitu (debutyldronedaronu). Současné podávání dronedaronu a verapamilu prodloužilo PR a QT interval. [222, 223]

Komentář

V IVI je LI popsána pojmem „závažná“, v TMD „major“. V SPC Isoptin[®] není LI uvedena. V SPC Multaq[®] je LI detailně popsána a při společném užívání je doporučena opatrnost.

Management

Při společném podávání by se mělo vždy začít nízkou dávkou BKK – pro verapamil méně než 120 mg/den. Následně by se měla ověřit dobrá snášenlivost provedením EKG – srdeční rytmus (vyšší než 50 tepů/min.), PR a QT interval (kratší než 500 ms). Teprve poté mohou být navýšeny dávky BKK, maximální dávka pro verapamil je 240 mg/den. Tato dávka by neměla být překročena. U pacientů, kteří verapamil již užívali v době zahájení léčby dronedaronem, by mělo být provedeno vyšetření EKG a dávka BKK v případě potřeby upravena. [223]

Pokud bychom hledali alternativu, je důležité vědět, že LI byla popsána i pro diltiazem, nifedipin a metoprolol. V závislosti na pacientově diagnóze proto volíme jiné léčivo. [57, 223]

Dispenzace

Lékárník nejprve zjišťuje, zda ošetřující lékař zná kompletní lékovou anamnézu pacienta. V případě, že pacient užívá tyto léčiva poprvé a dávka verapamilu je vyšší než 120 mg/den, kontaktuje lékaře a upozorní ho na možnou LI a její doporučený management. Pokud pacient tyto léčiva již užívá, zajímá se, zda u něj byla provedena kontrola EKG. Zjišťuje, zda se u pacienta nevyskytuje hypotenze (TK pod 100/65 mm Hg), bradykardie (pod 60 tepů/minutu) či příznaky jako je například rozostřené vidění, točení hlavy, mdloby, celková nevolnost, dušnost, tvorba otoků. Doporučí domácí měření tlaku se zaznamenáváním jeho hodnot.

2.5.35. Verapamil + fexofenadin

Obchodované LP s obsahem verapamilu: ISOPTIN [®] , LEKOPTIN [®] , TARKA [®] , VERAHEXAL KHK RETARD [®] , VERAHEXAL RR [®] , VERAPAMIL AL RETARD [®] , VEROGALID ER [®]	Obchodované LP s obsahem fexofenadinu: EWOFOX [®] , FEXIGRA [®]
--	---

Riziko

Zvýšená systémová expozice fexofenadinu.

Popis LI

Fexofenadin je substrátem CYP3A4 a p-glykoproteinu. Verapamil má schopnost inhibovat jak CYP3A4, tak p-glykoprotein. Studie připisují vzestup biodostupnosti fexofenadinu p-glykoproteinové inhibici. [224, 225]

(Více o p-glykoproteinu viz. Kapitola 2.4.6 Celiprolol, karvedilol + rifampicin)

Ve studii byl podáván fexofenadin (120 mg/den), poté jednorázově verapamil (240 mg). Bylo pozorováno zvýšení C_{max} fexofenadinu 2,9násobně (o 196 %) a AUC 2,5násobně (o 152 %) a zkrácení jeho eliminačního poločasu z 11 na 7,9 hodin. Bylo také zjištěno, že verapamil má větší vliv na farmakokinetiku S-enantiomeru než R-enantiomeru. S délkou podávání verapamilu se snižuje závažnost farmakokinetických změn

fexofenadinu. LI je klinicky významná při počátku spolupodávání (během prvního týdne), po 38 dnech se farmakokinetické parametry navracejí k normálním. [224, 225, 227]

Komentář

V IVI je LI popsána jako „velmi závažná“, přičemž v TMD není uvedena. V SPC Isoptin[®] není fexofenadin uveden ve výčtu interagujících LL. V SPC Ewofex[®] také není verapamil uveden, z p-glykoproteinových inhibitorů zde najdeme zmínku pouze o erytromycinu a ketokonazolu.

Management

Nejlepším řešením je vyhnout se společnému podávání těchto LL, zvláště kvůli široké paletě v ČR dostupných antihistaminik, které lze použít jako vhodnou alternativu (cetirizin, levocetirizin, loratadin). Může se provést i záměna verapamilu za diltiazem, u kterého bylo dokázáno, že neovlivňuje farmakokinetiku fexofenadinu. Pokud je spolupodávání nutné, je třeba pacienta pečlivě sledovat, popřípadě zvážit redukci dávek fexofenadinu. [226]

Dispenzace

Pokud bude pacient užívat tyto léčiva poprvé nebo pokud dávka fexofenadinu přesahuje 120 mg/den, kontaktuje farmaceut lékaře, informuje ho o této LI a doporučí alternativu či redukci dávek na začátku společného podávání. Při nezastižení lékaře doporučí pacientovi některé volně prodejné antihistaminikum (cetirizin, levocetirizin, loratadin). Pokud pacient léčiva současně již užívá, zjišťuje, zda se u pacienta nevyskytují některé NÚ jakými jsou například bolest hlavy, ospalost, závrať, nauzea, sucho v ústech, únava, tachykardie či palpitace.

2.5.36. Verapamil + fidaxomicin

Obchodované LP s obsahem verapamilu:	Obchodované LP s obsahem fidaxomicinu:
ISOPTIN [®] , LEKOPTIN [®] , TARKA [®] , VERAHEXAL KHK RETARD [®] , VERAHEXAL RR [®] , VERAPAMIL AL RETARD [®] , VEROGALID ER [®]	DIFICLIR [®]

Riziko

Zvýšená systémová expozice fidaxomicinu.

Popis LI

Fidaxomicin je substrátem p-glykoproteinu, verapamil je jeho silným inhibitorem. [228]

(Více o p-glykoproteinu viz. Kapitola 2.4.6 Celiprolol, karvedilol + rifampicin)

Dosud nebyla provedena cílená studie této LI. Bylo však prokázáno pětinasobné zvýšení C_{max} fidaxomicinu (200 mg/den) po podání jiného p-glykoproteinového inhibitoru – cyklosporinu (200 mg/den). [228]

Komentář

IVI klasifikuje tu to LI jako „velmi závažná“, v TMD není uvedena. V SPC Isoptin[®] také není uvedena. V SPC Dificlir[®] se dočteme, že společné podávání cyklosporinu u zdravých dobrovolníků vedlo k čtyřnásobnému zvýšení C_{max} a AUC fidaxomicinu a 9,5násobnému zvýšení C_{max} a AUC hlavního aktivního metabolitu OP-1118. Současné podávání fidaxomicinu a silných inhibitorů p-glykoproteinu se nedoporučuje.

Management

Společné podávání se vzhledem k nedostatku informací nedoporučuje. Pokud pacient užívá verapamil, je lepší volit jiné antibiotikum. V závislosti na pacientově indikaci (infekce Clostridium difficile) je možné použít vancomycin či metronidazol. Pokud je spolupodávání nutné, je třeba pacienta pečlivě sledovat, popřípadě zvážit redukci dávek fidaxomicinu. [229]

Dispenzace

Lékárník se zajímá, zda ošetřující lékař zná celou lékovou anamnézu pacienta. U této LI teoreticky hrozí zvýšené riziko systémové expozice fidaxomicinu, dosud však nebyla zaznamenána žádná kazuistika ani případ předávkování, proto se klinický důsledek předpokládá jako možné zvýšení NÚ – zvracení, nauzea, zácpa, závratě, bolest hlavy, bolest břicha. Farmaceut upozorní pacienta, že pokud by se u něj vyskytl některý z NÚ je nutné neprodleně kontaktovat svého lékaře a tuto skutečnost mu sdělit.

2.5.37. Verapamil + midazolam

Obchodované LP s obsahem verapamilu: ISOPTIN [®] , LEKOPTIN [®] , TARKA [®] , VERAHEXAL KHK RETARD [®] , VERAHEXAL RR [®] , VERAPAMIL AL RETARD [®] , VEROGALID ER [®]	Obchodované LP s obsahem midazolamu: DORMICUM [®]
--	--

Riziko

Zvýšená expozice midazolamu spojená s prohloubením a prodloužením sedace.

Popis LI

Je známo, že verapamil má schopnost inhibovat CYP3A4, metabolismus midazolamu je zprostředkován právě přes tento enzym. Ve studii zdravích dobrovolníci užívali verapamil (3 x 80 mg/den), poté byl jednorázově podán midazolam (15 mg). AUC midazolamu byla zvýšena trojnásobně, C_{max} byla zdvojnásobena a eliminační poločas prodloužen (z 5 na 7 hodin). Tyto změny ve farmakokinetice midazolamu byly také spojeny s prohloubením a prodloužením sedativních účinků. [230]

Po podání midazolamu spolu s verapamilem, bylo pozorováno snížení koncentrace verapamilu v plazmě se zvýšeným transferem verapamilu do tkáňového kompartmentu, zvýšený distribuční objem v rovnovážném stavu a zkrácení doby pobytu léčiva v plazmě. Důsledkem je prodloužení účinku léčiva. [231]

V jiné studii byl podáván verapamil (240 mg/den) a poté byl jednorázově přidán midazolam *p. o.* (4 mg) nebo *i. v.* (0,05 mg/kg). V případě *p. o.* podání došlo k 75 % snížení celkové clearance a vzrůstu biodostupnost z 33 na 59 %. V případě *i. v.* podání došlo k polovičnímu snížení celkové clearance (o 38 %). [233]

Komentář

IVI klasifikuje tuto LI jako „závažná“, v TMD je označena pojmem „moderate“. V SPC Isoptin[®] je uvedeno, že po jejich spolupodání došlo ke zvýšení AUC (3krát) a C_{max} (2krát) midazolamu. V SPC Dormicum[®] je u kombinace se středně silnými inhibitory CYP3A4 (verapamil) vyžadováno pečlivé vyhodnocení stavu pacienta a citlivosti k nežádoucím účinkům, doporučena je redukce jeho dávek.

Management

Pokud nelze podat jiné hypnotikum, dávka midazolamu by měla být snížena při současném podávání s verapamilem. Pacient by měl být monitorován z důvodu zvýšeného rizika výskytu NÚ či toxicity midazolamu. Projevy předávkování jsou ospalost, ataxie, porucha řeči a nystagmus, hypotonie, hypotenze, kardiopulmonální útlum a zřídka kóma. Jako alternativa může být použito nebenzodiazepinové hypnotikum zolpidem. Záměna verapamilu za diltiazem se nedoporučuje, protože LI byla dokázána i pro diltiazem. [230]

Dispenzace

Lékárník se zajímá, zda byl předepisující lékař seznámen s celou lékovou anamnézou pacienta. Dále kontroluje dávku midazolamu, která by neměla přesáhnout 7,5 mg/den. Pokud je vyšší, kontaktuje lékaře a informuje ho o možné LI a doporučí redukci dávek či alternativu. Upozorní pacienta, že společným podáváním verapamilu a midazolamu se prohlubují jeho sedativní účinky a je zde zvýšené riziko výskytu NÚ jakými jsou například zmatenost, deprese, neklid, poruchy chování, bolesti hlavy, závrať, anterográdní amnézie, svalová slabost, hypotenze, hypotonie. Pokud by pacient některý z nich zpozoroval, je nutné přestat užívat midazolam a kontaktovat svého lékaře.

Mezi rizikové pacienty patří především staří pacienti, u kterých byla pozorována vyšší citlivost na midazolam a zároveň u nich hrozí riziko pádů a fraktur. U alkoholiků, protože alkohol potencuje sedativní účinky midazolamu. Pacienti s poruchami dýchacího systému (CHOPN, astma) mají zvýšené riziko respiračního selhání. Lékárník by se měl dotázat i na pacientovo povolání – zvýšená pozornost je nutná například u řidičů a podobně. [232]

V případě, že pacient má předepsány tyto léčiva společně poprvé, měl by se vyhnout řízení dopravních prostředků nebo obsluhy nebezpečných strojů, dokud nezjistí, jak ho léčiva ovlivní.

3. Praktická část

3.1. Metodika vypracování praktické části

Lékárna, ve které probíhala analýza LI je veřejná lékárna základního typu v soukromém vlastnictví (provozovatelé jsou farmaceuté), je členem sdružení nezávislých lékáren „Moje lékárna“. Nachází se v okrese Praha-západ, počet obyvatel tohoto města je 6 570 (hlášeno k 1. 1. 2013). Pravidelně zde ordinuje celkem 16 lékařů, z toho jsou 2 praktičtí lékaři, 2 internisté, 2 dětské lékaři, 2 gynekologové, 4 stomatologové, dále urolog, oční lékař, kožní lékař a ORL.

Byla provedena retrospektivní analýza, data byla čerpána z programu Lekis. Byly vyhledány skladové karty jednotlivých LP ze skupiny BB a BKK (viz. Tabulka č. 1 – LL ze skupiny BB a Tabulka č. 2 – LL ze skupiny BKK), které byly obchodovány v této lékárně v období od 1. 1. 2014 do 31. 3. 2014 (byla provedena statistika výdejů těchto skladových karet). Dle rodných čísel pacientů, kterým byly vydány tyto LP byla analyzována jejich historie vydaných LP v tomto období (od 1. 1. 2014 do 31. 3. 2014). Zaznamenány byly LI uvedené v teoretické části této diplomové práce (viz. Tabulka č. 1 a 2 – Interagující LL). V případě potřeby byla zkoumána i historie pacienta z předešlého programu Farmis (od 1. 11. 2007 do 31. 12. 2013). Data byla vyhodnocena pomocí frekvenční analýzy v programu Microsoft Office Excel 2007.

Tabulka č. 1 – Lékové interakce BB

<i>LL ZE SKUPINY BB</i>	<i>INTERAGUJÍCÍ LL</i>
acebutol	amiodaron
atenolol	amiodaron
	fingolimod
	ostatní nápoje (pomerančový a jablečný džus)
betaxolol	amiodaron
bisoprolol	amiodaron
	propafenon
	rilmenidin
celiprolol	amiodaron
	grapefruitová šťáva
	pomerančová šťáva
	rifampicin
karvedilol	digoxin
	propafenon
	rifampicin
	rilmenidin

metoprolol	amiodaron
	bupropion
	dronedaron
	formoterol
	paroxetin
	propafenon
	rilmenidin
	verapamil
nebivolol	amiodaron
	fluoxetin
	propafenon
	rilmenidin
sotalol	amiodaron

Tabulka č. 2 – Lékové interakce BKK

<i>LL ZE SKUPINY BKK</i>	<i>INTERAGUJÍCÍ LL</i>
amlodipin	simvastatin
diltiazem	amiodaron
	atazanavir
	atorvastatin
	buspiron
	eplerenon
	everolimus
	fenytoin
	karbamazepin
	lovastatin
	methylprednisolon
	saxagliptin
	sildenafil
	simvastatin
	sirolimus
	sotalol
	takrolimus
	tikagrelor
	ulipristal
felodipin	fenobarbital
	fenytoin
	itrakonazol
	karbamazepin
lerkanidipin	atazanavir
	boceprevir
	cyklosporin
	darunavir
	grapefruitová šťáva
	itrakonazol
	klarithromycin

	lopinavir
	mikonazol
	posakonazol
	ritonavir
	telaprevir
nifedipin	itrakonazol
	rifampicin
nimodipin	fenobarbital
	fenytoin
	karbamazepin
	rifampicinu
nitredipin	grapefruitová šťáva
	rifampicin
verapamil	aktivní uhlí
	aliskiren
	amiodaron
	atorvastatin
	buspiron
	dabigatran – etexilát
	digoxin
	dronedaron
	eplerenon
	everolimus
	fenobarbital
	fexofenadin
	fidaxomicin
	karbamazepin
	klarithromycin
	lovastatin
	metoprolol
	midazolam
	rifampicin
	simvastatin
	sotalol
	ulipristal

3.2. Nalezené lékové interakce

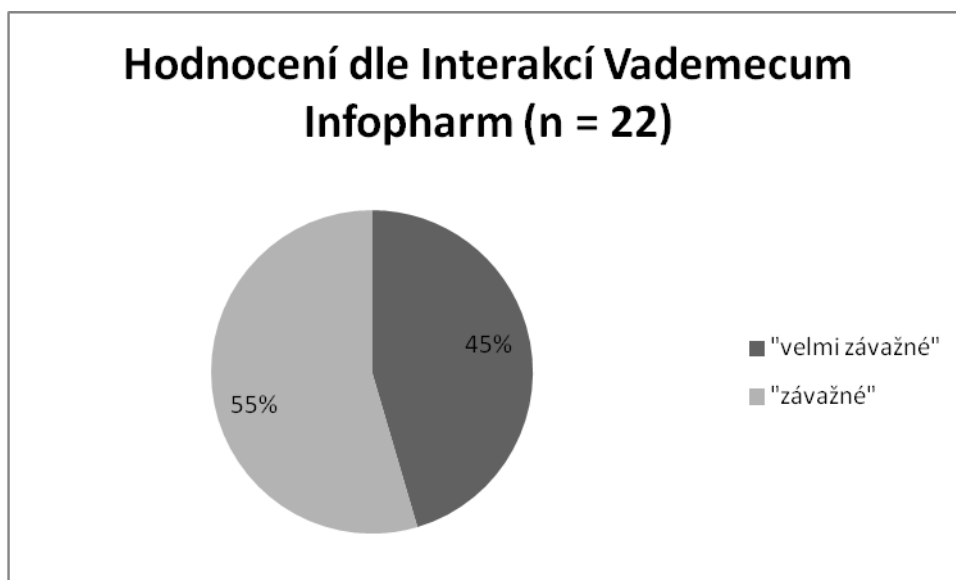
Celkový počet pacientů, kterým byl v daném období vydán některý z BB či BKK byl 525. Přičemž u 22 (4,2 %) z nich byla objevena některá z LI popsanych v teoretické části této diplomové práce. (viz. Tabulka č. 3)

Tabulka č. 3 – Výsledky analýzy ve veřejné lékárně

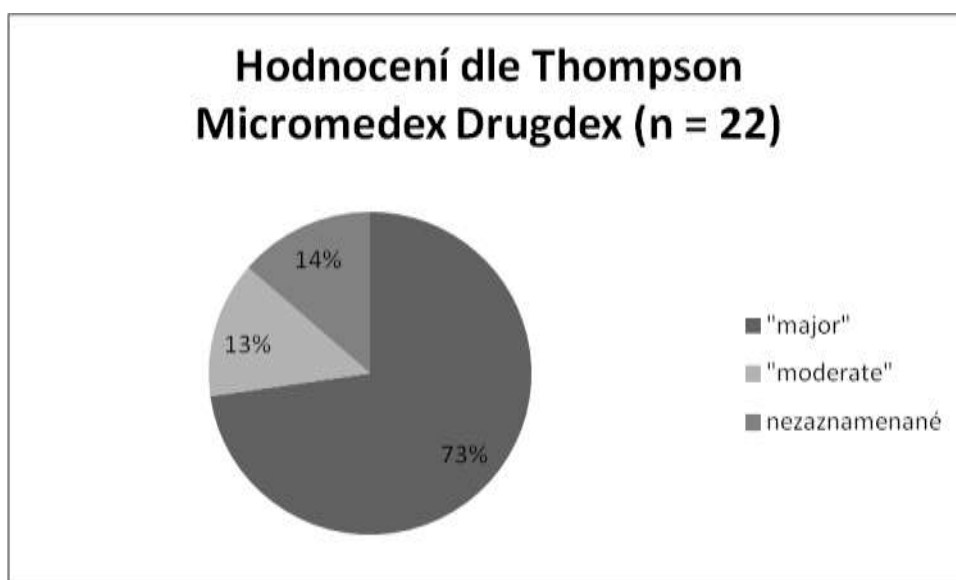
LL	POČET PACIENTŮ – VÝDEJ	POČET LI	INTERAGUJÍCÍ LL	POČET LI
acebutolol	6	0		
atenolol	27	0		
betaxolol	62	0		
bisoprolol	51	2	propafenon	1
			rilmenidin	1
celiprolol	1	0		
karvedilol	10	0		
metoprolol	136	9	amiodaron	3
			formoterol	1
			propafenon	3
			rilmenidin	1
			verapamil*	1
nebivolol	7	0		
sotalol	2	0		
celkem BB	302	11 (3,6 %)		
amlodipin	129	7	simvastatin	7
diltiazem	5	0		
felodipin	21	0		
lerkanidipin	11	0		
nifedipin	1	0		
nimodipin	0	0		
nitrendipin	37	0		
verapamil	20	5	atorvastatin	1
			simvastatin	2
			lovastatin	1
			metoprolol*	1
celkem BKK	224	12 (5,4 %)		
	525	22		
CELKEM		(4,2 %)		
pozn. * LI verapamil-metoprolol je uvedena jak u BB, tak u BKK a byla objevena u jednoho pacienta, v celkovém součtu je proto zahrnuta pouze jednou.				

Pokud použijeme stejné hodnocení jako v IVI, 10 případů (45 %) bylo „velmi závažných“ a 12 případů (55 %) „závažných“. (viz. Obrázek č. 1)

Pokud by měly být LI hodnoceny dle TMD, 16 případů (73 %) bylo „major“, 3 případy (14 %) „moderate“ a 3 případy (14 %) nebyly uvedeny v této databázi. (viz. Obrázek č. 2)

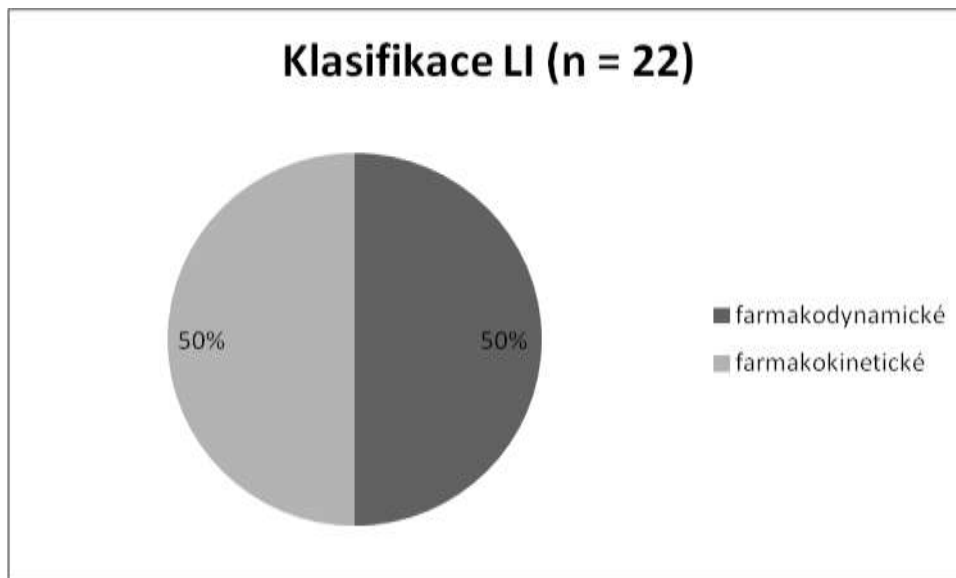


Obrázek č. 1 – Grafické znázornění hodnocení LI dle IVI (n = 22)



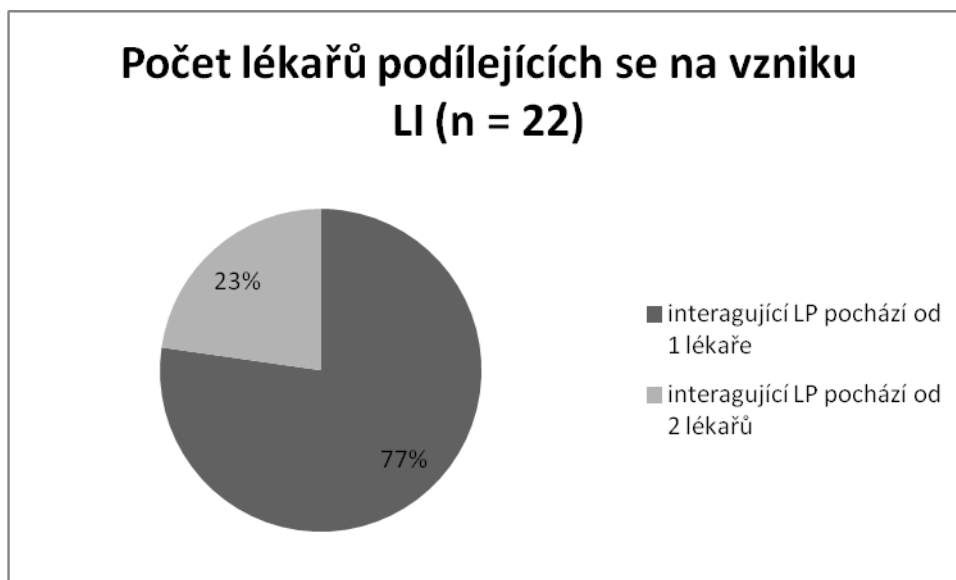
Obrázek č. 2 – Grafické znázornění hodnocení LI dle TMD (n= 23)

LI byly v 11 případech (v 50 %) farmakokinetického charakteru a 11 případech (50 %) farmakodynamického charakteru. (viz. Obrázek č. 3)



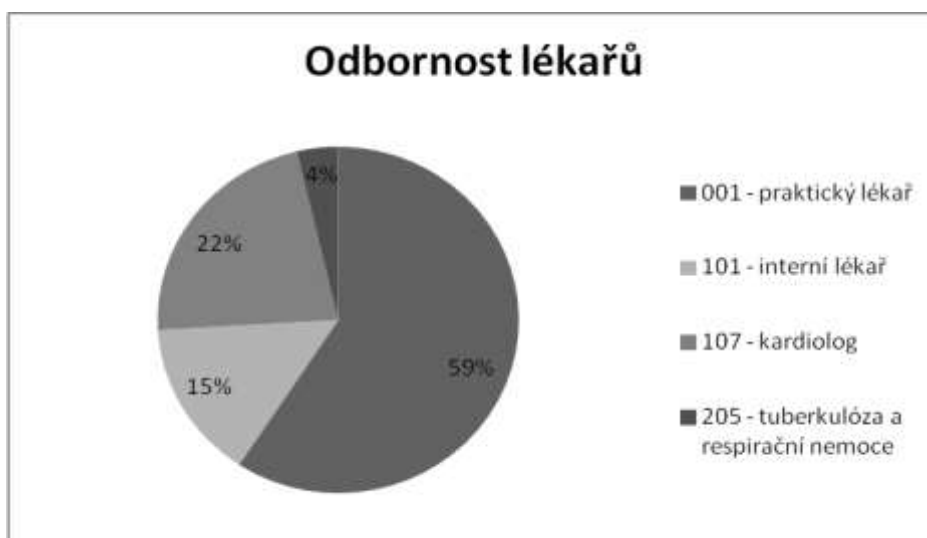
Obrázek č. 3 – Grafické znázornění klasifikace LI (n=22)

Recepty s interagujícími léčivy pocházely od jednoho lékaře v 17 případech (77 %), méně často od dvou předepisujících lékařů – v 5 případech (23 %). (viz. Obrázek č. 4)



Obrázek č. 4 – Grafické znázornění počtu lékařů podílejících se na vzniku LI

Co se týče odbornosti lékařů, nejčastěji se LI objevily v preskripci praktického lékaře (16 případů, 59 %), dále kardiologa (6 případů, 22 %), internisty (4 případy, 15 %) či lékaře zabývajících se respiračními nemocemi (1 případ, 4 %). (viz. Obrázek č. 5)



Obrázek č. 5 – Grafické znázornění odbornosti lékařů, kteří se podíleli na vzniku LI

Tito pacienti si v dané lékárně v daném časovém intervalu vyzvedli průměrně 7 různých LP včetně OTC (SD = 4,7, minimum 2 LP a maximum 25 LP). Průměrný věk těchto pacientů byl 73 let (SD = 7,9, minimum 60 let a maximum 86 let).

3.3. Lékové interakce u skupiny BB

Z celkového počtu 302 pacientů, kterým byl v daném období v lékárně vydán některý z BB, byla nalezena některá z popisovaných LI v 11 případech (3,6 %). Všechny tyto LI byly farmakodynamického charakteru. U bisoprololu byly nalezeny 2 případy LI – s propafenonem a rilmenidinem. U metoprololu bylo zaznamenáno několik případů LI s amiodaronem (3 případy), propafenonem (3 případy), formoterolem, rilmenidinem a verapamilem. (viz. Tabulka č. 3)

3.4. Lékové interakce u skupiny BKK

Z celkového počtu 224 pacientů, kterým byl v daném období v lékárně vydán některý z BKK, byla nalezena některá z popisovaných LI ve 12 případech (5,4 %). Jednalo se především o farmakokinetické interakce amlodipinu a verapamilu na CYP3A4 se skupinou inhibitorů HMG-CoA reduktázy (simvastatin, atorvastatin, lovastatin). Dále se vyskytl 1 případ farmakodynamické LI mezi verapamilem a metoprololem. (viz. Tabulka č. 3)

Diskuze

V literatuře se výskyt LI (bez ohledu na jejich závažnost) pohybuje ve velmi širokém rozmezí – od 2 do 70 %. Klinicky závažné LI se vyskytují u 3 – 10 %. V praktické části byly identifikovány signály potenciálně klinicky významných LI v 4,2 %. [240, 241, 242, 243]

Zajímavé jsou i rozpory a odlišnosti v jednotlivých databázích. Z 22 LI nalezených při analýze v lékárně bylo dle IVI 10 případů (45 %) „velmi závažných“ a 12 případů (55 %) „závažných“. (viz. Obrázek č. 1). Dle TMD bylo 16 případů (73 %) „major“, 3 případy (14 %) „moderate“ a 3 případy (14 %) nebyly uvedeny v této databázi. (viz. Obrázek č. 2). Mnohdy v databázích chybí informace o všech LL, kterých se LI týká (například v jedné je uveden pouze rilmenidin, ale jiná databáze uvádí rilmenidin i moxonidin). Proto je nutné vždy hledat informace z několika zdrojů, kriticky je zhodnocovat a vytvořit si tak komplexní přehled.

Lékárna je vhodné místo pro záchyt LI a farmaceut, z hlediska svých znalostí a možností farmaceutické péče, je vhodný subjekt pro jejich management. Je doporučováno postupovat podle algoritmu SAZE. Signálem pro farmaceuta je pokud pacient užívá více LP, přichází s recepty od různých lékařů, užívá léčivo s úzkým terapeutickým rozmezím či širokým interakčním potenciálem (známé inhibitory či induktory jaterních izoenzymů CYP 450). Neměl by však zapomínat ani na farmakodynamické interakce – pokud se spolupodávají léky s opačným farmakologickým působením (např. sympatomimetikum a sympatolytikum) nebo naopak pokud hrozí adice účinku léčiv (např. inotropního).

Závažnost LI nelze posuzovat jen podle hodnocení některé z databází, vždy je třeba brát v úvahu konkrétního pacienta, zjistit délku současného užívání, dávky léčiv, další pacientovu medikaci, resp. jeho onemocnění, věk a jiné rizikové faktory a subjektivní příznaky LI.

Například LI amlodipin – simvastatin byla objevena celkem v 7 případech. Závažnost a nutnost kontaktování lékaře se v jednotlivých případech liší. Jako poměrně bezpečný případ LI se zdá být pacient ve věku 66 let, který užívá amlodipin 5 mg/den a simvastatin 20 mg/den. Žádná další léčiva pacient neužívá a doporučená denní dávka simvastatinu není překročena (viz. Tabulka č. 4). I zde je však nutná intervence

farmaceuta v podobě dotazu na možné příznaky myopatie a další rizikové faktory. Při prozkoumání pacientovy kompletní historie (z programu Farmis) bylo potvrzeno, že pacient opravdu neužívá žádná jiná léčiva. Zajímavé však je, že tuto kombinaci užívá již několik let. Poprvé si tyto léčiva v lékárně vyzvedl v březnu roku 2009 a celkově mu byly vydány v této lékárně 16krát (včetně posledního výdeje dne 21. 1. 2014).

Tabulka č. 4 – amlodipin + simvastatin

věk	LP	LL	dávka	datum vydání
muž 66 let	Amlozek 5	amlodipin	5 mg/den	21. 1. 2014
	Simgal 20	simvastatin	20 mg/den	21. 1. 2014

Jiný rizikový faktor byl objeven u následujících pacientů. Diabetes mellitus II. typu byl dle medikace určen u třech pacientů (metformin nebo kombinace metformin a gliklazid), navíc tito pacienti byli vyššího věku (67, 81, 86 let). U jednoho z nich byl ve farmakoterapii přítomen ještě slabý inhibitor CYP3A4 azitromycin (viz. Tabulka č. 5).

Ve studii zabývající se rizikovými faktory rhabdomyolýzy byl diabetes mellitus zahrnut mezi 3 nejčastějšími komorbiditami (dále onemocnění ledvin a dna). [246] U těchto pacientů je nutné před nasazením statinů zkontrolovat ledvinné funkce z důvodu možných mikrovaskulárních změn. Je doporučeno podávat nízké dávky statinů, bezpečnější zástupce (fluvastatin, rosuvastatin) či použít kombinační terapii dyslipidemií (ezetimib, cholestyramin, niacin). [247]

Tabulka č. 5 – amlodipin + simvastatin + diabetes mellitus

věk	LP	LL	dávka	datum vydání
muž 81 let	Simgal 20	simvastatin	20 mg/den	14. 2. 2014
	Agen 5	amlodipin	5 mg/den	14. 2. 2014
	Metformin-Teva	metformin	850 mg/den	15. 1. 2014, 14. 2. 2014
	Diaprel MR	gliklazid	30 mg/den	14. 2. 2014
	Imodium	loperamid	2 mg	15. 1. 2014
	Concor Cor 2,5	bisoprolol	2,5 mg/den	14. 2. 2014
	Tanatril 10	imidapril	10 mg/den	14. 2. 2014
	Warfarin 5	warfarin	5 mg/den	14. 2. 2014
	Viagra 2x100 mg	sildenafil	nezjištěno	14. 2. 2014

muž 67 let	Simgal 20	simvastatin	20 mg/den	14. 3. 2014
	Apo-Amlo 5	amlodipin	5 mg/den	14. 3. 2014
	Metformin-Teva	metformin	850 mg/den	14. 3. 2014
	Anopyrin	kys. acetylsalicylová	100 mg/den	14. 3. 2014
	Lozap H	losartan/hydrochlorothiazid	50/12,5 mg/den	14. 3. 2014
	Lozap 50 Zentiva	losartan	50 mg/den	14. 3. 2014

muž 86 let	Simgal 20	simvastatin	20 mg/den	18. 3. 2014
	Prestance 5mg/10mg	perindopril/ amlodipin	5/10 mg/den	25. 1. 2014
	Diaprel MR	gliklazid	30 mg/den	25. 1. 2014
	Metformin-Teva XR	metformin	500 mg/den	25. 1. 2014
	Helicid 20 Zentiva	omeprazol	20 mg/den	9. 1. 2014, 18. 3. 2014
	Mono Mack Depot	isosorbid mononitrát	100 mg/den	9. 1. 2014, 18. 3. 2014
	Azitrox 3x500 mg	azithromycin	500 mg/den	11. 2. 2014
	Kalium Chloratum Biomedica	kalii chloridum	500 mg/den	26. 2. 2014
	Moduretic	amilorid/hydrochlorothiazid	5/50 mg/den	26. 2. 2014
	Anopyrin	kys. acetylsalicylová	100 mg/den	18. 3. 2014

U jiné pacientky byl ke kombinaci simvastatin-amlodipin přidružen amiodaron, který potencuje závažnost LI aditivní inhibicí CYP3A4, věk pacientky byl opět velmi vysoký (viz. Tabulka č. 6).

Tabulka č. 6 – amlodipin + simvastatin + amiodaron

<i>věk</i>	<i>LP</i>	<i>LL</i>	<i>dávka</i>	<i>datum vydání</i>
žena 84 let	Zocor 20	simvastatin	20 mg/den	9. 1. 2014
	Agen 10	amlodipin	10 mg/den	6. 3. 2014
	Cordarone	amiodaron	200 mg/den	9. 1. 2014
	Partramec	tramadol/paracetamol	37,5/325 mg/den	9. 1. 2014
	Anopyrin	kys. acetylsalicylová	100 mg/den	9. 1. 2014, 6. 3. 2014
	Diazepam Slovakofarma	diazepam	5 mg/den	6. 3. 2014

V jednom případě se u této kombinace léčiv objevil dokonce klarithromycin (předepsány 3 balení po 14 tabletách). Tato preskripce pocházela od jednoho lékaře (odbornost 001 – praktický lékař). (viz. Tabulka č. 7) Kombinaci simvastatinu a klarithromycinu by se obecně mělo zamezit a farmaceut by ji neměl vydat. Vzhledem k trojkombinaci amlodipin-simvastatin-klarithromycin u pacienta zřetelně chyběla

intervence farmaceuta. Ten měl kontaktovat ošetřujícího lékaře a doporučit předepsání jiného makrolidu než klarithromycinu (například azithromycin), popřípadě dle citlivosti k patogenu indikovat zcela odlišné antibiotikum. Možná je i záměna statinu (za fluvastatin či rosuvastatin). K dalším možnostem managementu této LI patří i to, že pacient po dobu užívání klaritromycinu simvastatin neužívá. V každém případě by měl být pacient poučen o možném riziku myopatie a měl by znát symptomy tohoto NÚ. [239]

Tabulka č. 7 – amlodipin + simvastatin + klarithromycin

věk	LP	LL	dávka	datum vydání
muž 80 let	Simgal 20	simvastatin	20 mg/den	13. 3. 2014
	Apo-Amlo 5	amlodipin	5 mg/den	12. 3. 2014
	Klacid 14x500 mg	klarithromycin	500 mg/den	12. 3. 2014 13. 3. 2014
	Prenessa 4	perindopril	4 mg/den	12. 3. 2014
	Aggrenox	dipyridamol/kys. acetylsalicylová	200/25 mg/den	12. 3. 2014
	Loseprazol	omeprazol	20 mg/den	13. 3. 2014
	Protevasc	trimetazidin	35 mg/den	13. 3. 2014
	Carvedilol Orion	karvedilol	12,5 mg/den	13. 3. 2014
	Monosan 40	isosorbid mononitrát	nezjištěno	19. 3. 2014
	Molsihexal Retard	molsidomin	8 mg/den	19. 3. 2014

U posledního pacienta byla dvojnásobně překročena doporučená denní dávka simvastatinu v kombinaci s amlodipinem. (viz. Tabulka č. 8)

Tabulka č. 8 – amlodipin + simvastatin – překročená doporučená denní dávka

věk	LP	LL	dávka	datum vydání
žena 60 let	Zocor Forte 40	simvastatin	40 mg/den	6. 2. 2014
	Orcal Neo 10	amlodipin	10 mg/den	6. 2. 2014
	Amprilan 10	ramipril	10 mg/den	6. 2. 2014
	Anopyrin	kys. acetylsalicylová	100 mg/den	6. 2. 2014
	Betaloc Zok 50	metoprolol	50 mg/den	6. 2. 2014
	Euthyrox 50	levotyroxin	50 mg/den	6. 2. 2014

U těchto pacientů chyběla intervence farmaceuta. Přitom jednoduchým řešením může být s ohledem na dlouhodobé užívání obou léčv doporučení bezpečnější alternativy statinu (atorvastatin, rosuvastatin, fluvastatin).

Dalším zajímavým případem je LI metoprolol + formoterol. Pacient je 69 letý muž, v jeho farmakoterapii je BB, kys. acetylsalicylová, sartan, BKK a statin (předepsáno od

kardiologa). (viz. Tabulka č. 9) Dle farmakoterapie lze odhadnout pacientovu diagnózu – ischemická choroba srdeční. V lednu přišel do lékárny s receptem od jiného lékaře (odbornost 205 – tuberkulóza a respirační onemocnění), kde byl předepsán formoterol. Farmaceut by se měl zajímat, zda předepisující lékař znal pacientovu další farmakoterapii. Důležité je si uvědomit, že vzhledem k mortalitním studiím metoprololu může být jeho podávání prospěšné. Zároveň však nesmíme zanedbat riziko potenciální LI a relativní kontraindikace BB u pacientů s astmatem, u těžké formy astma bronchiale či CHOPN je použití kontraindikováno. Při prozkoumání pacientovy kompletní historie vydaných LP (z programu Farmis) bylo zjištěno, že od lékaře (odbornost 205) byl pacientovi předepisován v letech 2011 – 2013 Prednison 20 Léčiva[®] a od května roku 2013 Symbicort Turbuhaler 200[®]. Z toho plyne, že má tuto kombinaci předepsanou již delší dobu a léčbu pravděpodobně toleruje. Vliv na respirační funkce souvisí s dávkou metoprololu, která je zde nízká. I přesto by se měl farmaceut zajímat o to, zda je pacient dostatečně monitorován a upozornit pacienta, aby jakýkoliv dyskomfort při dýchání či změny TK okamžitě hlásil svému lékaři.

Tabulka č. 9 – formoterol + metoprolol

věk	LP	LL	dávka	datum vydání
muž 69 let	Symbicort turbuhaler 200	budesonid/ formoterol	200/6 mg	9. 1. 2014
	Betaloc Zok 50	metoprolol	50 mg/den	26. 3. 2014
	Anopyrin	kys. acetylsalicylová	100 mg/den	26. 3. 2014
	Lozap 100 Zentiva	losartan	100 mg/den	26. 3. 2014
	Kapidin 10	lerkanidipin	10 mg/den	26. 3. 2014
	Rosucard 20	rosuvastatin	20 mg/den	26. 3. 2014
	Geratam 1200	piracetam	1200 mg/den	9. 1. 2014

Při záchycení LI je vždy nutno rozlišit, zda se jedná o první či opakované podání. Při prvním podání je nutné zjistit, zda byla riziková kombinace záměrem lékaře (informovat se zda předepisující lékaři znají kompletní lékovou anamnézu pacienta, zda je pacient monitorován, zda byl poučen lékařem o možných NÚ, zda je dávka postupně titrována, atd.). Je nutné informovat pacienta jak provádět monitoring LI a v jakých případech neprodleně navštívit lékaře. Pokud se jedná o opakované podávání a pacient léčbu toleruje bez obtíží, není nutné ji měnit. I zde je však riziko, pokud se postupem času například navýší dávka jednoho z léčiv, může se LI manifestovat.

Téměř učebnicová LI je spolupodávání BB (metoprololu) a verapamilu. Tuto kombinaci měl předepsanou pacient ve věku 65 let od své praktické lékařky (viz. Tabulka č. 10). Zde je nezbytné zjistit, zda tuto kombinaci již užíval a kým mu byla předepsána. Nasazení léčiv je pro riziko NÚ doporučeno provádět během hospitalizace, optimálně za dohledu kardiologa. Jedná se především o farmakodynamickou LI, avšak i farmakokinetické parametry metoprololu mohou být mírně ovlivněny spolupodáváním verapamilu. Při prozkoumání pacientovy kompletní historie vydaných LP (z programu Farmis) bylo zjištěno, že pacientova medikace se od roku 2010 do 2013 skládala z LP Tarka[®] 240/4 mg, Torvacard[®] 20, Loradur[®] a Cynt[®] (preskripce pocházela od kardiologa). Avšak v červenci roku 2013 se pacientova medikace kompletně změnila na nynější podobu a byla nasazena pravděpodobně praktickým lékařem, od kterého se tato preskripce objevuje dodnes (vyzvedl si tuto kombinaci v dané lékárně již počtvrté).

Tabulka č. 10 – verapamil + metoprolol

<i>věk</i>	<i>LP</i>	<i>LL</i>	<i>dávka</i>	<i>datum vydání</i>
muž 65 let	Isoptin 40	verapamil	80 mg/den	24. 2. 2014
	Betaloc Zok 100	metoprolol	100 mg/den	24. 2. 2014
	Loradur	amilorid/hydrochlorothiazid	5/50 mg/den	24. 2. 2014
	Warfarin 3	warfarin	3 mg/den	24. 2. 2014

Prakticky není možné mít na paměti všechny LI, které vznikají spolupodáváním více léčiv u pacientů. Jako vhodné opatření pro záchyt LI se jeví používání kontrolního softwaru (například Kontrolní modul lékových interakcí Vademecum Infopharm), který při výdeji interagujících léčiv na tuto okolnost upozorní. Otázkou je, proč v této lékárně nebyl spuštěn a proč nebyly LI řešeny. Odpovědí bylo více. Největší roli zde hrála časová náročnost managementu a to, že pokud byl kontaktován lékař, většinou o dané LI věděl a trval na vydání předepsaných léčiv (farmaceut nebyl seznámen se záměrem lékaře). Avšak jak je patrné z teoretické části této práce, kontaktování lékaře není vždy nutné. Některé LI lze vyřešit přímo v lékárně. Bohužel legislativa farmaceutům nedovoluje řešit vše samostatně, tedy zaměnit LL či snížit dávky – to je pouze v kompetenci lékaře. Ale farmaceut může doporučit časový odstup, vhodný monitoring LI, krátkodobé vysazení jednoho z léčiv a v nejzávažnějších případech může léčivo nevydat. Od farmaceutů se očekává, že na LI upozorní a navrhnou lékaři bezpečnější řešení, zejména pokud takové řešení je k dispozici. Společným cílem lékaře a

farmaceuta je bezpečnost pacienta. S tím souvisela i další odpověď, a to, že v tomto modulu, ale i v dalších informačních zdrojích chybí právě management zaměřený na postup farmaceuta. Mezi další bariéry patří nedostatek soukromí a odborných pracovníků, v této lékárně není zavedena konzultační místnost a v běžném provozu není možné se zabývat jedním pacientem dlouhou dobu. Kvůli minimalizaci nákladů je v lékárně po většinu času přítomen pouze jeden farmaceut a jeden farmaceutický asistent. A v neposlední řadě chybí kontinuita a zpětná vazba jak s lékaři, tak s pacienty.

Jak tedy tuto situaci zlepšit? Především by bylo vhodné mít vždy spuštěn program, který při dispenzaci upozorňuje na LI. Jeho součástí by však měl být i management pro farmaceuty, čímž by se vyřešil problém s nedostatkem znalostí a mnohdy i ochoty a času farmaceuta. V některých případech by bylo vhodné, kdyby lékárna disponovala konzultační místností, tím by se eliminoval problém nedostatku soukromí, znalosti pacienta a mnohdy i kontinuity. Důležité je si uvědomit i další možnost farmaceuta – obrátit se na lékové informační centrum a požádat o radu či doporučení v managementu dané LI.

Teoretická část této diplomové práce měla několik limitů. Byly popisovány pouze LI hodnocené jako „závažné“ a „velmi závažné“ ze skupiny BB a BKK dle databáze Vademecum InfoPharm. Bylo by třeba se zajímat i o méně závažné LI. Dalším limitem této práce jsou i mé nedostatečné zkušenosti z klinické praxe a nedostatečná schopnost kritického zhodnocení dohledaných informací. Prospěšné by bylo vyzkoušet tyto pomocné texty pro dispenzaci přímo v praxi.

Praktická část – retrospektivní analýza měla jen velmi krátký rozsah a to jak z pohledu časového, tak obsahového. Byly analyzovány výdeje pouze za poslední 3 měsíce (1. 1. 2014 až 30. 3. 2014) a to z toho důvodu, že lékárna se začátkem tohoto roku změnila lekárenský program z Farmisu na Lekis. Dále byly hodnoceny pouze „závažné“ a „velmi závažné“ LI ze skupiny BB a BKK. Bylo by třeba se zajímat i o méně závažné avšak častěji se vyskytující LI. Dalším nedostatkem bylo i to, že analýza byla retrospektivní, při prospektivním postupu by bylo možné postupovat dle popsanych dispenzačních postupů a především komunikovat s pacienty a tak posoudit, zda je LI potencionální nebo manifestovaná, dále pak určit její závažnost dle klinických symptomů a rizikových faktorů konkrétních pacientů.

Závěr

Cíle, které byly vytyčeny v úvodu této práce, se podařilo splnit. V teoretické části bylo zpracováno 94 „závažných“ a „velmi závažných“ LI a byly popsány možnosti farmaceutické péče u těchto pacientů. Byly zjištěny odlišnosti a rozpory v jednotlivých databázích.

V praktické části byl zhodnocen výskyt popisovaných LI ve veřejné lékárně. Z celkového počtu 525 pacientů užívajících BB či BKK se u 22 z nich (4,2 %) objevila některá z popsaných LI. Ve skupině pacientů užívajících BB se nejčastěji vyskytovaly farmakodynamické LI – s antiarytmiky amiodaronem a propafenonem, dále pak s rilmenidinem, formoterolem a verapamilem. Ve skupině pacientů užívajících BKK byly identifikovány především farmakokinetické LI s inhibitory HMG-CoA reduktázy simvastatinem, atorvastatinem a lovastatinem. Dále bylo zjištěno neoptimální řešení těchto LI farmaceuty.

Použitá literatura

1. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM. Pharmaceutical Care Policies and Practices for a Safer, More Responsible and Cost-effective Health System. Council of Europe, 2012
2. Strand LM, Cipolle R, Morley PC. Drug related problems: their structure and function. DICP. 1990 Nov;24(11):1093–7.
3. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. Am J Hosp Pharm. 1990 Mar;47(3):533–43.
4. Peterson GM, Tenni PC, Jackson SL et al. Documenting clinical interventions in community pharmacy: PROMISe III. Pharmacy Guild of Australia 2010.
5. Lékové interakce v běžné klinické praxi 1., 2. a 3. část. Farmakoterapeutické informace – měsíčník pro lékaře a farmaceuty. 2011 Nov, 2011 Dec, 2013 Jan.
6. Suchopár J, Prokeš M. Lékové interakce – problém nebo teoretické riziko? Praktické lékařství 2007, 3(5):199.
7. Práznovcová L, Farmakoterapie seniorů v České Republice v kontextu k farmakoeconomice. Česká geriatrická revue 2003. 4:25–31
8. Baxter K. Stockley's Drug Interactions. Eighth edition. 2008. London. Pharmaceutical Press. 3–11. ISBN 978 0 85369 754 1.
9. Vlček J. Lékové interakce z pohledu klinického farmaceuta. Practicus 2009, 8:10–5
10. Martínková J. Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů. Grada publishing, a.s., 2007; 80–3. ISBN 978–80–247–1356–4.
11. Vlček J. Řešení interakcí metodou SAZE. [online]. Solutio 2003/2004. [cit. 2012–04–30]
Dostupné z <http://medon-solutio.cz/online2004/index.php?linkID=txt2&page=1>.
12. Vyhláška č. 84/2008 Sb., o správné lékařské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivý v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky (§ 9)
13. Boutitie F et al. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators. Circulation. 1999 May 4;99(17):2268–75.

14. Tonet J, Frank R, Fontaine G, Grosogeat Y. Efficacy and safety of low doses of beta-blocker agents combined with amiodarone in refractory ventricular tachycardia. *PACE*. 1988;11:1984–9.
15. Ogunyankin KO, Singh BN. Mortality reduction by antiadrenergic modulation of arrhythmogenic substrate: significance of combining beta blockers and amiodarone. *Am J Cardiol*. 1999 Nov 4;84(9):76–82.
16. Fukumoto K et al. Stereoselective effect of amiodarone on the pharmacokinetics of racemic carvedilol. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2005 Dec;20(6):423–7.
17. FARMAKOTERAPEUTICKÉ INFORMACE, Měsíčník pro lékaře a farmaceuty, 2011 Dec.
18. Marcus FI. Drug interactions with amiodarone. *Am Heart J*. 1983 Oct;106(4 Pt 2):924–30.
19. Havrdova E. Fingolimod. *Remedia* 2011; 21: 297–303.
20. Kovarik JM et al. The effect on heart rate of combining single-dose fingolimod with steady-state atenolol or diltiazem in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 May;64(5):457–63.
21. Gold R et al. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study. *J Neurol*. 2013 Nov 13.
22. Jeon H et al. Apple juice greatly reduces systemic exposure to atenolol. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Jan;75(1):172–9.
23. Lilja et al. Effects of orange juice on the pharmacokinetics of atenolol. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Jul;61(5–6):337–40.
24. Cooper J. Orange, Apple Juice Block Atenolol (Tenormin), Thyroid, Others [online]. 2013. [cit. 2013–10–15]
Dostupné z: <http://suite101.com/a/orange-apple-juice-block-atenolol-tenormin-thyroid-others-a382952>
25. Melanie Cupp . Prescriber's Letter – OATP Fruit Juice Drug Interactions. [online]. 2013 [cit. 2013–10–15]
Dostupné z: <http://prescribersletter.therapeuticresearch.com/pl/ArticleDD.aspx?nidchk=1&cs=&s=PRL&pt=2&fpt=31&dd=290121&pb=PRL&cat=4307&segment=5198>

26. Bailey DG. Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food–drug interaction. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Nov;70(5):645–55.
27. Lilja JJ, Juntti–Patinen L, Neuvonen PJ. Orange juice substantially reduces the bioavailability of the beta–adrenergic–blocking agent celiprolol. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Mar;75(3):184–90.
28. Negreva MN, Penev AP. Effect of selective beta–blockade with bisoprolol in the treatment of recent–onset atrial fibrillation. *Folia Med (Plovdiv)*. 2012 Apr–Jun;54(2):27–31.
29. Wagner F, Kalusche D, Trenk D, Jähnchen E, Roskamm H. Drug interaction between propafenone and metoprolol. *Br J Clin Pharmacol*. 1987 Aug;24(2):213–20.
30. Khavandi A, Walker SK. Atrial tachycardia with 1:1 atrioventricular conduction precipitated by propafenone. *Emerg Med J*. 2009 Dec;26(12):904–5.
31. Souček M. Klinický obraz rilmenidinu. [online]. 2011 [cit.2013–11–12] Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/24708–klinicky–obraz–rilmenidinu>
32. Krum H. Sympathetic activation and the role of beta–blockers in chronic heart failure. *Aust N Z J Med*. 1999 Jun;29(3):418–27.
33. Cohn JN et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained–release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail*. 2003 Oct;5(5):659–67
34. Mobini R et al. Influence of central inhibition of sympathetic nervous activity on myocardial metabolism in chronic heart failure: acute effects of the imidazoline I1–receptor agonist moxonidine. *Clin Sci (Lond)*. 2006 Mar;110(3):329–36.
35. Clark AL, Cleland JG. The control of adrenergic function in heart failure: therapeutic intervention. *Heart Fail Rev*. 2000 Mar;5(1):101–14.
36. Product Information: Cynt(R), moxonidine. Beiersdorf–Lilly GmbH, Hamburg, 1993.
37. Vlček J, Topinková E, Ficková D. Role P–glykoproteinového transportu v klinicky významných lékových interakcích. *Remedia* 2002; 3:207–13
38. Lilja JJ, Niemi M, Neuvonen PJ. Rifampicin reduces plasma concentrations of celiprolol. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004 Jan;59(11):819–24.
39. Doležal T. Celiprololum. *Remedia* 2002;12:158–63.
40. Farmakoterapeutické informace, ISSN 1211–0647, 2011 Nov; 4

41. Karlsson J, Kuo SM, Ziemniak J, Artursson P. Transport of celiprolol across human intestinal epithelial (Caco-2) cells: mediation of secretion by multiple transporters including P-glycoprotein. *Br J Pharmacol* 1993;110:1009–16.
42. Michele Thomas, Pharm.D. Carvedilol Formulary Review Statewide Pharmacy and Therapeutics Committee [online] February 12, 2010 [cit. 2013–12–04]
Dostupné z:
<http://www.pharmacy.umaryland.edu/programs/mhaformulary/formulary%20reviews/pdfs/2010/Carvedilol.pdf>
43. Giessmann T et al. CYP2D6 genotype and induction of intestinal drug transporters by rifampin predict presystemic clearance of carvedilol in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 Mar;75(3):213–22.
44. Takekuma Y et al. Evaluation of effects of polymorphism for metabolic enzymes on pharmacokinetics of carvedilol by population pharmacokinetic analysis. *Biol Pharm Bull.* 2007 Mar;30(3):537–42.
45. Baris N, Kalkan S, Güneri S, Bozdemir V, Guven H. Influence of carvedilol on serum digoxin levels in heart failure: is there any gender difference? *Eur J Clin Pharmacol.* 2006 Jul;62(7):535–8.
46. Ratnapalan S, Griffiths K, Moldovan Costei A, et al. Digoxin-carvedilol interactions in children. *J Pediatr* 2003; 142:572–4.
47. Bachmakov I, Werner U, Endress B, Auge D, Fromm MF, Characterization of β -adrenoceptor antagonists as substrates and inhibitors of the drug transporter P-glycoprotein. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2006; 20:273–82.
48. Wessler JD, Grip LT, Mendell J, Giugliano RP. The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jun 25;61(25):2495–502.
49. Souhrn údajů o přípravku: Digoxin 0,125 Léčiva. Zentiva, k. s., Praha, Česká republika. 2008, SÚKL [23. 1. 2013]
50. Žourková A. Bupropion – více než antidepresivum. *Remedia* 2007 Jun. 592–4
51. Ďuricová J, Grundmann M. CYP2D6 a jeho klinický význam. *Klin Farmakol Farm* 2007; 21(3–4):133–6
52. Baranová J, Anzenbacher P, Kousalová L. Liekové interakcie na úrovni cytochrómov p450. Časť II. Interakcie na úrovni CYP2D6. *Klin Farmakol Farm* 2004; 18:102–10

53. McCollum DL et al. Severe sinus bradycardia after initiation of bupropion therapy: a probable drug-drug interaction with metoprolol. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2004 Jul;18(4):329–30.
54. Molden E, Spigset O. Interactions between metoprolol and antidepressants. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2011 Sep 20;131(18):1777–9.
55. Kotlyar M, Bauer LH, Tracy TS. Inhibition of CYP2D6 activity by bupropion, *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 226–9
56. Kurdyak PA. Antidepressants, metoprolol and the risk of bradycardia. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2012 Apr;2(2):43–9.
57. Čihák R. Dronedaron. *Remedia.* 2006 Apr. 443–6
58. Product Information: MULTAQ(R) oral tablets, dronedarone oral tablets. Sanofi-aventis U.S. LLC, Bridgewater, NJ, 2009.
59. Damy T et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between metoprolol and dronedarone in extensive and poor CYP2D6 metabolizers healthy subjects. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004 Feb;18(1):113–23.
60. Zieglmeier M., Hein T. Lékové interakce: farmakoterapie v klinické praxi. 2006. Praha. Triton. 1.vydání. 159–160. ISBN 80–7254–755–0.
61. Van Der Woude HJ et al. Detrimental effects of beta-blockers in COPD: a concern for nonselective beta-blockers. *Chest.* 2005 Mar;127(3):818–24.
62. Salpeter SS et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD003566.
63. Anders M. Paroxetinum. *Remedia* 2003;13:294–301.
64. McCourty JC, Silas JH, Tucker GT, et al: The effect of combined therapy on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of verapamil and propranolol in patients with angina pectoris. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 25:349–57.
65. Winniford MD, Fulton KL, & Hillis LD: Symptomatic sinus bradycardia during concomitant propranolol-verapamil administration. *Am Heart J* 1985; 110:498.
66. Seabra-Gomes R, Rickards A, Sutton R. Hemodynamic effects of verapamil and practolol in man. *Eur J Cardiol.* 1976 Mar;4(1):79–85.
67. Bauer LA et al. Effect of metoprolol and verapamil administered separately and concurrently after single doses on liver blood flow and drug disposition. *J Clin Pharmacol.* 2000 May;40(5):533–43.

68. Pringle SD, MacEwen CJ. Severe bradycardia due to interaction of timolol eye drops and verapamil. *Br Med J Clin Res Ed* 1987; 294:155–6.
69. Brouwer RM, Follath F, Buhler FR. Review of the cardiovascular adversity of the calcium antagonist beta-blocker combination: implications for antihypertensive therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7(4):38–44
70. Bailey DG, Carruthers SG. Interaction between oral verapamil and beta-blockers during submaximal exercise: relevance of ancillary properties. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49:370–6.
71. Lee DW, Cohan B. Refractory cardiogenic shock and complete heart block after verapamil SR and metoprolol treatment. A case report. *Angiology*. 1995 Jun; 46(6):517–9.
72. Karen Baxter. *Stockley's Drug Interactions*. 2008: Pharmaceutical press. Eight edition. 841–2. ISBN 978 0 85369 754 1.
73. Shaw AA, Liu S, Zachwieja LF, et al. Effect of chronic administration of fluoxetine on the pharmacokinetics of nebivolol. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;77:38.
74. Cheng JW. Nebivolol: a third-generation beta-blocker for hypertension. *Clin Ther*. 2009 Mar;31(3):447–62.
75. Product Information: BYSTOLIC(TM) oral tablets, nebivolol oral tablets. Forest Laboratories, Inc, St. Louis, MO, 2007
76. Lindamood C, Ortiz S, Shaw A, Rackley R, Gorski JC. Effects of Commonly Administered Agents and Genetics on Nebivolol Pharmacokinetics: Drug-Drug Interaction Studies. *Journal of Clinical Pharma*, 2011, 51: 575–85.
77. Karen Baxter. *Stockley's Drug Interactions*. 2008: Pharmaceutical press. Eight edition. 855–6. ISBN 978 0 85369 754 1
78. Zieglmeier M., Hein T. *Lékové interakce: farmakoterapie v klinické praxi*. 2006. Praha. Triton. 1. vydání. 159–60. ISBN 80–7254–755–0.
79. Benfield P, Ward A. Fluvoxamine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs*. 1986 Oct;32(4):313–34.
80. Product Information: ZOCOR(R) oral tablets, simvastatin oral tablets. Merck Sharp & Dohme Corp. (per manufacturer), Whitehouse Station, NJ, 2011
81. Nishio S et al. Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. *Hypertens Res*. 2005 Mar;28(3):223–7.

82. Son H et al. Development of a Pharmacokinetic Interaction Model for Co-administration of Simvastatin and Amlodipine. [online]. 2013. [cit. 2014–01–14]
Dostupné z: <http://europepmc.org/abstract/MED/23965645>
83. Park CG et al. Non-concurrent dosing attenuates the pharmacokinetic interaction between amlodipine and simvastatin. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010 Aug;48(8):497–503
84. SPC ZOREM 10 MG: 83/375/01-C: Pfizer, SÚKL [13. 3. 2013]
85. Deme D et al. Maximal initial dose of simvastatin causing acute renal failure through rhabdomyolysis: risk factors, pathomechanism and therapy related to a case. *Orv Hetil*. 2009 Feb 8;150(6):265–9.
86. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. [online] 2011 [cit. 2013–01–14]
dostupné z: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>
87. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: Mechanism and clinical relevance. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2006; 80:565–81.
88. Product Information: Reyataz(TM), atazanavir. Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, 2003.
89. Busti AJ, Hall RG, Margolis DM. Atazanavir for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy*. 2004 Dec;24(12):1732–47.
90. Reyataz (atazanavir sulfate) US prescribing information. Bristol-Myers Squibb Company. [online] 2013. [cit. 2014–01–17]
Dostupné z: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_reyataz.pdf
91. UCSF Medical Group. Database of Antiretroviral Drug Interactions – All Interactions with Atazanavir (Reyataz).[online] 2013 [cit. 2014–01–17]
Dostupné z: <http://hivinsite.ucsf.edu/insite?page=ar-00-02¶m=10&post=4>
92. Klotz U. Interaction potential of lercanidipine, a new vasoselective dihydropyridine calcium antagonist. *Arzneimittelforschung*. 2002;52(3):155–61.
93. Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol* 2004; 94(9):1140–6.

94. Lewin JJ, Nappi JM, Taylor MH. Rhabdomyolysis with concurrent atorvastatin and diltiazem. *Ann Pharmacother*, 2002, 36:1546–9.
95. Hong SP, Chang KS, Choi DH, Choi JS. Effect of atorvastatin on the pharmacokinetics of diltiazem and its main metabolite, desacetyldiltiazem, in rats. *Arch Pharm Res*. 2007 Jan;30(1):90–5.
96. Nuggehally R. Srinivas. Dual drug interactions via P-glycoprotein (P-gp)/cytochrome P450 (CYP3A4) interplay: recent case study of oral atorvastatin and verapamil. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2008 Nov, 64(11):1135–6
97. Choi DH, Shin WG, Choi JS. Drug interaction between oral atorvastatin and verapamil in healthy subjects: effects of atorvastatin on the pharmacokinetics of verapamil and norverapamil. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 May;64(5):445–9.
98. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2006 Dec;80(6):565–81.
99. Holtzman CW, Wiggins BS, Spinler SA. Role of P-glycoprotein in statin drug interactions. *Pharmacotherapy*. 2006 Nov;26(11):1601–7.
100. Gladding P, Pilmore H, Edwards C. Potentially fatal interaction between diltiazem and statins. *Ann Intern Med*. 2004 Apr 20;140(8):31.
101. Lamberg TS, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Effects of verapamil and diltiazem on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of buspirone. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63:640–5.
102. Mahmood I, Sahajwalla C. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Buspirone, an Anxiolytic Drug. *Clinical Pharmacokinetics*. 1999 Apr, 36(4):277–87
103. Wang YH, Jones DR, Hall SD. Prediction of cytochrome P450 3A inhibition by verapamil enantiomers and their metabolites. *Drug Metab Dispos*. 2004 Feb;32(2):259–66.
104. Zhu M. Cytochrome P450 3A-mediated metabolism of buspirone in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos*. 2005 Apr;33(4):500–7.
105. Zieglmeier M., Hein T. Lékové interakce: farmakoterapie v klinické praxi. 2006. Praha. Triton. 1. vydání. 175–6. ISBN 80–7254–755–0.
106. Renton KW. Inhibition of hepatic microsomal drug metabolism by the calcium channel blockers diltiazem and verapamil. *Biochem Pharmacol*. 1985 Jul 15;34(14):2549–53.

107. Lee TH, Friedman PL, Goldman L, et al: Sinus arrest and hypotension with combined amiodarone-diltiazem therapy. *Am Heart J* 1985; 109:163–4.
108. Yamreudeewong Y, DeBisschop M, Martin LG, et al. Potentially significant drug interactions of class III antiarrhythmic drugs. *Drug Safety* 2003; 26(6):421–38.
109. Product Information: Cordarone(R) IV, amiodarone. Wyeth Laboratories, Philadelphia, PA, 2002.
110. Marcus FI. Drug interactions with amiodarone. *Am Heart J* 1983; 106:924–30.
111. Wagner JA, Weisman HF, Levine JH, et al. Differential effects of amiodarone and desmethyamiodarone on calcium antagonist receptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15:501–7.
112. Lubic SP, Nguyen PV, Dave B, et al. Antiarrhythmic agent amiodarone possesses calcium channel blocker properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24:707–14.
113. Zieglmeier M., Hein T. Lékové interakce: farmakoterapie v klinické praxi. 2006. Praha. Triton. 1. vydání. 172–3. ISBN 80–7254–755–0.
114. Sermsappasuk P. Modeling cardiac uptake and negative inotropic response of verapamil in rat heart: effect of amiodarone. *Pharm Res.* 2007 Jan;24(1):48–57.
115. U. S. Food and Drug Administration. GD Searle LLC. Highlights of prescribing information: Inspra (eplerenone) tablets. 2008 Apr.
- Dostupné z:
- <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM166856.pdf>
116. Cook CS, Berry LM, Burton E. Prediction of in vivo drug interactions with eplerenone in man from in vitro metabolic inhibition data. *Xenobiotica* 2004 Mar;34(3):215–28. ISSN: 0049–8254.
117. Davis KL, Nappi JM. The cardiovascular effects of eplerenone, a selective aldosterone-receptor antagonist. *Clinical Therapeutics.* 2003 Nov;25(11):2647–68,
118. Kovarik JM, Beyer D, Bizot MN, Jiang Q, Allison MJ, Schmouder RL. Pharmacokinetic interaction between verapamil and everolimus in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2005 Oct;60(4):434–7.
119. Er F, Nia AM, Erdmann E. 67 year old patient with speech disorder and dysphagia. *Dtsch Med Wochenschr.* 2008 Nov;133(47):2463–4.

120. Kovarik JM, Beyer D, Schmouder RL. Everolimus drug interactions: application of a classification system for clinical decision making. *Biopharm Drug Dispos.* 2006 Dec;27(9):421–6.
121. SPC Afinitor 2,5 mg tablety. Novartis s.r.o. EU/1/09/538/001. SÚKL 2013.
122. Clarke WR, Horn JR, Kawabori I, et al. Potentially serious drug interactions secondary to high-dose diltiazem used in the treatment of pulmonary hypertension. *Pharmacotherapy* 1993; 13:402–5.
123. Bahls FH, Ozuna J, Ritchie DE. Interactions between calcium channel blockers and the anticonvulsants carbamazepine and phenytoin. *Neurology* 1991; 41:740–2.
124. Al-Humayyd MS. Diltiazem and verapamil elevate plasma phenytoin concentrations in the rat. *International Journal of Pharmaceutics.* 1996Apr.131(2):153–8
125. Patsalos PN, Duncan JS. Antiepileptic drugs. A review of clinically significant drug interactions. *Drug Saf.* 1993 Sep;9(3):156–84.
126. SPC EPILAN D GEROT 100 mg tablety. 21/964/92–S/C. G.L. Pharma GmbH, Lannach, SÚKL 2012
127. Product Information: Tegretol(R) oral chewable tablets, oral tablets, oral suspension, carbamazepine oral chewable tablets, oral tablets, oral suspension. Novartis Pharmaceuticals Corporation (per FDA), East Hanover, NJ, 2014.
128. Macphee GJ, McInnes GT, Thompson GG, Brodie MJ. Verapamil potentiates carbamazepine neurotoxicity: a clinically important inhibitory interaction. *Lancet.* 1986 Mar 29;1(8483):700–3.
129. Beattie B, Biller J, Mehlhaus B, Murray M. Verapamil-induced carbamazepine neurotoxicity. A report of two cases. *Eur Neurol.* 1988;28(2):104–5.
130. Maoz E, Grossman E, Thaler M, Rosenthal T. Carbamazepine neurotoxic reaction after administration of diltiazem. *Arch Intern Med.* 1992 Dec;152(12):2503–4.
131. Azie NE, Brater DC, Becker PA, et al: The interaction of diltiazem with lovastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64:368–77.
132. Product Information: MEVACOR(R) oral tablets, lovastatin oral tablets. Merck & Co, Inc. (Per FDA), Whitehouse Station, NJ, 2012.
133. Masica A, Azie N, Brater D, et al. Intravenous diltiazem and CYP3A-mediated metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50:273–76.

134. Choi DH, Chung JH, Choi JS. Pharmacokinetic interaction between oral lovastatin and verapamil in healthy subjects: role of P-glycoprotein inhibition by lovastatin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Mar;66(3):285–90.
135. Worz CR, Bottorff M. The role of cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in determining the safety of statins. *Expert Opin Pharmacother*. 2001 Jul;2(7):1119–27.
136. Varis T, Backman JT, Kivisto KT, et al. Diltiazem and mibefradil increase the plasma concentrations and greatly enhance the adrenal-suppressant effect of oral methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67:215–21.
137. Booker BM, Magee MH, Blum RA, Lates CD, Jusko WJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between diltiazem and methylprednisolone in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Oct;72(4):370–82.
138. D'Ambrosio A, Segoloni G, Quintieri F. The modulatory effect of diltiazem on human in vitro alloreactivity when used alone or in combination with cyclosporin A and/or methylprednisolone. *Transpl Int*. 1997;10(6):426–31.
139. SPC MEDROL 16 mg. 56/156/88–B/C. PFIZER spol.s.r.o., Praha, Česká republika. 2011. SÚKL 2013
140. Patel CG, Li L, Girgis S, Kornhauser DM, Frevert EU, Boulton DW. Two-way pharmacokinetic interaction studies between saxagliptin and cytochrome P450 substrates or inhibitors: simvastatin, diltiazem extended-release, and ketoconazole. *Clin Pharmacol*. 2011; 3:13–25.
141. Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug–drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2010 Sep;49(9):573–88.
142. SPC ONGLYZA 5 MG. EU/1/09/545/001–010. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. 2009. SÚKL 2013
143. Howes L. Diltiazem-mediated inhibition of sildenafil metabolism may promote nitrate-induced hypotension. *Intern Med J*. 2001 Aug;31(6):373; author reply 374–5.
144. Zusman RM, Morales A, Glasser DB, Osterloh IH. Overall cardiovascular profile of sildenafil citrate. *Am J Cardiol* 1999; 83:35–44.
145. Sakuma I, Akaishi Y, Tomioka H, Sato A, Kitabatake A, Hattori Y. Interactions of sildenafil with various coronary vasodilators in isolated porcine coronary artery. *Eur J Pharmacol*. 2002 Feb 22;437(3):155–63.

146. Melvin D et al. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(1):273–82.
147. Khoury V, Kritharides L. Diltiazem-mediated inhibition of sildenafil metabolism may promote nitrate-induced hypotension. *Aust N Z J Med*. 2000 Oct;30(5):641–2.
148. Product Information: CARDIZEM(R) direct compression oral tablets, diltiazem hydrochloride direct compression oral tablets. BTA Pharmaceuticals, Inc, Bridgewater, NJ, 2010.
149. Mousa O, Brater DC, Sundblad KJ, et al. The interaction of diltiazem with simvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67:267–74.
150. Peces R, Pobes A. Rhabdomyolysis associated with concurrent use of simvastatin and diltiazem. *Nephrom* 2001; 89:117–8.
151. Yeo KR, Yeo WW, Wallis EJ, et al. Enhanced cholesterol reduction by simvastatin in diltiazem-treated patients. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48:610–5.
152. Product Information: Rapamune(R), sirolimus. Wyeth Laboratories, Philadelphia, PA, 1999.
153. Bottiger Y, Sawe J, Brattstrom C, et al. Pharmacokinetic interaction between single oral doses of diltiazem and sirolimus in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69:32–40.
154. Zimmerman JJ. Exposure-response relationships and drug interactions of sirolimus. *AAPS J*. 2004 Oct 15;6(4):e28.
155. Yorgun H, Deniz A, Aytemir K. Cardiogenic shock secondary to combination of diltiazem and sotalol. *Intern Med J*. 2008 Mar;38(3):221–2.
156. Henry M, Kay MM, Viccellio P. Cardiogenic shock associated with calcium-channel and beta blockers: reversal with intravenous calcium chloride. *Am J Emerg Med* 1985; 3: 334–6.
157. Sagie A, Strasberg B, Kusnieck J, Sclarovsky S. Symptomatic bradycardia induced by the combination of oral diltiazem and beta blockers. *Clin Cardiol*. 1991 Apr;14(4):314–6.
158. Product Information: PROGRAF(R) oral capsules, IV injection, tacrolimus oral capsules, IV injection. Astellas Pharm US, Inc, Deerfield, IL, 2006.
159. Hebert MF, Lam AY. Diltiazem increases tacrolimus concentrations. *Ann Pharmacother* 1999; 33:680–2.

160. Jones T, Morris R. Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and diltiazem. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41(5):381–8.
161. Tada H, Yanagihara S, Ito K, Suzuki T. Role of diltiazem on tacrolimus pharmacokinetics in tacrolimus-induced nephrotoxic rats. *Pharmacol Toxicol*. 1999 Jun;84(6):241–6.
162. Teng R, Butler K. Effect of the CYP3A inhibitors, diltiazem and ketoconazole, on ticagrelor pharmacokinetics in healthy volunteers. *Journal of Drug Assessment*, 2013. 2(0):30–9
163. Zhou D, Andersson TB, Grimm SW. In vitro evaluation of potential drug-drug interactions with ticagrelor: cytochrome P450 reaction phenotyping, inhibition, induction, and differential kinetics. *Drug Metab Dispos*. 2011 Apr;39(4):703–10.
164. Scirica BM, Cannon CP, Emanuelsson H, et al. The Incidence of Bradyarrhythmias and Clinical Bradyarrhythmic Events in Patients With Acute Coronary Syndromes Treated With Ticagrelor or Clopidogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial: Results of the Continuous Electrocardiographic Assessment Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(19):1908–16.
165. SPC Brilique 90 mg potahované tablety, EU/1/10/655/001–006 AstraZeneca AB, SÚKL 11. 3. 2014
166. Pohl O, Osterloh I, Gotteland JP. Effects of erythromycin at steady-state concentrations on the pharmacokinetics of ulipristal acetate. *J Clin Pharm Ther*. 2013 Dec;38(6):512–7.
167. SPC Esmya 5 mg tablety, EU/1/12/750/001, Gedeon Richter Plc. 2012, SÚKL 11. 3. 2014
168. Capewell S, Freestone S, Critchley JA, Pottage A, Prescott LF. Reduced felodipine bioavailability in patients taking anticonvulsants. *Lancet*. 1988 Aug 27;2(8609):480–2.
169. Tartara A, Galimberti CA, Manni R, Parietti L, Zucca C, Baasch H, Caresia L, Mück W, Barzaghi N, Gatti G, et al. Differential effects of valproic acid and enzyme-inducing anticonvulsants on nimodipine pharmacokinetics in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1991 Sep;32(3):335–40.
170. Rutledge DR, Pieper JA, Mirvis DM. Effects of chronic phenobarbital on verapamil disposition in humans. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988 Jul;246(1):7–13.

171. Saltiel E, Ellrodt AG, Monk JP, et al: Felodipine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension. *Drugs* 1988; 36:387–428.
172. Czuczwar SJ, Chodkowska A, Kleinrok Z, Małek U, Jagiełło-Wójtowicz E. Effects of calcium channel inhibitors upon the efficacy of common antiepileptic drugs. *Eur J Pharmacol.* 1990 Jan 25;176(1):75–83.
173. Summers MA, Moore JL, McAuley JW. Use of verapamil as a potential P-glycoprotein inhibitor in a patient with refractory epilepsy. *Ann Pharmacother.* 2004 Oct;38(10):1631–4.
174. Balakrishnan S, Pandhi P, Bhargava VK. Effect of nimodipine on the efficacy of commonly used antiepileptic drugs in rats. *Indian J Exp Biol.* 1998 Jan;36(1):51–4.
175. Gibaldi M. Drug interactions: part I. *Ann Pharmacother* 1992; 26:709–13.
176. Neuvonen PJ, Suhonen R. Itraconazole interacts with felodipine. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:134–5.
177. Tailor S, Gupta A, Walker S, et al: Peripheral edema due to nifedipine-itraconazole interaction: a case report. *Arch Dermatol* 1996; 132:350–2.
178. Jalava K, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Itraconazole greatly increases plasma concentrations and effects of felodipine. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61:410–5.
179. Gupta MC, Garg SK, Das BP, Bhargava VK. Effect of nimodipine, a dihydropyridine calcium channel antagonist on the pharmacokinetics of carbamazepine in rhesus monkeys. *Indian J Physiol Pharmacol* 2003; 47(3):347–51.
180. Spina E, Pisani F, Perucca E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. *Clin Pharmacokinet.* 1996 Sep;31(3):198–214.
181. Burger D, Back D, et al. Clinical management of drug–drug interactions in HCV therapy: challenges and solutions. *J Hepatol.* 2013 Apr;58(4):792–800.
182. Hulskotte E, Gupta S, et al. Pharmacokinetic interaction between the HCV protease inhibitor boceprevir and the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus. In: Sixteenth annual meeting of HEP DART, Koloa, Hawaii, Dec 4–8, 2011(123).
183. Poordad F, Lawitz E, Gordon S, et al. Concomitant medication use in patients with hepatitis C genotype 1 treated with boceprevir combination therapy. In: Sixty second annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco, California, Nov 4–8, 2011(937).

184. Hulskotte E, Gupta S, Xuan Y, et al. Pharmacokinetic evaluation of the interaction between the HCV protease inhibitor boceprevir and the HMG-CoA reductase inhibitors atorvastatin and pravastatin. In: Sixteenth annual meeting of HEP DART, Koloa, Hawaii, Dec 4–8, 2011(122).
185. Lee JE, Van Heeswijk R, Alves K, Smith F, Garg V. Effect of the hepatitis C virus protease inhibitor telaprevir on the pharmacokinetics of amlodipine and atorvastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55:4569–74.
186. Von Vigier RO, Fossali E, Edefonti A, Vogt B, Bianchetti MG. Cyclosporin enhances the tendency towards oedema and flushing noted on dihydropyridine calcium channel blockers. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Sep;54(3):334–5.
187. Beckey C, Lundy A, Lutfi N. Lercanidipine in the treatment of hypertension. *Ann Pharmacother*. 2007 Mar;41(3):465–73.
188. Neumayer HH, Kunzendorf U, Schreiber M. Protective effects of calcium antagonists in human renal transplantation. *Kidney Int Suppl*. 1992;36:87–93.
189. Kiser JJ, Burton JR, Anderson PL, Everson GT. Review and management of drug interactions with boceprevir and telaprevir. *Hepatology*. 2012 May;55(5):1620–8.
190. Beckey C, Lundy A, Lutfi N. Lercanidipine in the treatment of hypertension. *Ann Pharmacother*. 2007 Mar;41(3):465–73.
191. Paine MF, Widmer WW, Hart HL, Pusek SN, Beavers KL, Criss AB, et al. A furanocoumarin-free grapefruit juice establishes furanocoumarins as the mediators of the grapefruit juice-felodipine interaction. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (5):1097–105.
192. Fuhr U. Drug interactions with grapefruit juice: extent, probable mechanism and clinical relevance. *Drug Saf* 1998; 18: 251–72.
193. Hayashibara M. Interactions between Grapefruit Juice and Calcium Channel Antagonists. *Yonago Acta medica* 2009;52:1–9.
194. Jauregui-Garrido B, Jauregui-Lobera I. Interactions between antihypertensive drugs and food. *Nutr. Hosp*. 2012, 27(6):1866–75. ISSN 0212–1611.
195. Uesawa Y, Mohri K. Quantitative structure-interaction relationship analysis of 1,4-dihydropyridine drugs in concomitant administration with grapefruit juice. *Pharmazie*. 2012 Mar;67(3):195–201.
196. Gandhi S, Fleet JL, Bailey DG, et al: Calcium-Channel Blocker-Clarithromycin Drug Interactions and Acute Kidney Injury. *JAMA* 2013; Epub

197. Kaeser YA, Brunner F, Drewe J, et al: Severe hypotension and bradycardia associated with verapamil and clarithromycin. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55(22):2417–8.
198. Wright AJ, Gomes T, Mamdani MM, Horn JR, Juurlink DN. The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers. *CMAJ*. 2011 Feb 22;183(3):303–7.
199. Hussaini T, Rüping MJ, Farowski F, Vehreschild JJ, Cornely OA. Therapeutic drug monitoring of voriconazole and posaconazole. *Pharmacotherapy*. 2011 Feb;31(2):214–25.
200. Tada Y, Tsuda Y, Otsuka T, et al: Case report: nifedipine-rifampin interaction attenuates the effect on blood pressure in a patient with essential hypertension. *Am J Med Sci* 1992; 303:25–7.
201. Tsuchihashi K, Fukami K, Kishimoto H, et al: A case of variant angina exacerbated by administration of rifampicin. *Heart Vessels* 1987; 3:214–7.
202. Holtbecker N, Fromm MF, Kroemer HK, Ohnhaus EE, Heidemann H. The nifedipine-rifampin interaction. Evidence for induction of gut wall metabolism. *Drug Metab Dispos*. 1996 Oct;24(10):1121–3.
203. Harada K, Ohashi K, Sakamoto K. A case report: Decreased plasma concentration of nitrendipine and its antihypertensive effects by rifampicin. *Jpn J TDM*, 1997
204. Fromm, M. F., Busse, D., Kroemer, H. K. and Eichelbaum, M. (1996), Differential induction of prehepatic and hepatic metabolism of verapamil by rifampin. *Hepatology*, 24: 796–801.
205. Barbarash RA: Verapamil-rifampin interaction. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; 19:559.
206. Mooy J, Bohm R, Baak M, et al: The influence of antituberculosis drugs on the plasma level of verapamil. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32:107–9.
207. Yoshimoto H, Takahashi M, Saima S. Influence of rifampicin on antihypertensive effects of dihydropyridine calcium-channel blockers in four elderly patients. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 1996 Sep;33(9):692–6.
208. Lapatto-Reiniluoto O, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Efficacy of activated charcoal versus gastric lavage half an hour after ingestion of moclobemide, temazepam, and verapamil. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000 Jul;56(4):285–8.

209. Lapatto-Reiniluoto O, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Activated charcoal alone and followed by whole-bowel irrigation in preventing the absorption of sustained-release drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Sep;70(3):255–60.
210. SPC Carbosorb. 49/010/69–S/C. IMUNA PHARM, a.s. SÚKL. 20. 3. 2014
211. Levy G. Gastrointestinal Clearance of Drugs with Activated Charcoal. *N Engl J Med* 1982; 307:676–8
212. Rebello S, Leon S, Hariry S, Dahlke M, Jarugula V. Effect of verapamil on the pharmacokinetics of aliskiren in healthy participants. *J Clin Pharmacol.* 2011 Feb;51(2):218–28.
213. Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013 Apr;75(4):1053–62.
214. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(5):285–95.
215. Klein HO & Kaplinsky E: Verapamil and digoxin. Their respective effects on atrial fibrillation and their interaction. *Am J Cardiol* 1982; 50:894–902.
216. Klein HO, Lang R, Weiss E, et al: The influence of verapamil on serum digoxin concentration. *Circulation* 1982; 65:998–1003.
217. Maragno I, Gianotti C, Tropeano PF, et al: Verapamil-induced changes in digoxin kinetics in cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32:309–11.
218. Pedersen KE, Dorph-Pedersen A, Hvidt S, et al: The long-term effect of verapamil on plasma digoxin concentration and renal digoxin clearance in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 22:123–7.
219. Klein HO, Lang R, Di Segni E, et al: Verapamil-digoxin interaction. *N Engl J Med* 1980; 303:160.
220. Zatuchni J: Verapamil-digoxin interaction. *Am Heart J* 1984; 108:412–3
221. Englund G, Hallberg P, Artursson P, Michaëlsson K, Melhus H. Association between the number of coadministered P-glycoprotein inhibitors and serum digoxin levels in patients on therapeutic drug monitoring. *BMC Med.* 2004 Apr 2;2:8.
222. Trigo P, Fischer GW. Managing atrial fibrillation in the elderly: critical appraisal of dronedarone. *Clin Interv Aging.* 2012;7:1–13.

223. C Gaud, D Radzik. Methods for reducing the risk of an adverse dronedarone / calcium channel blockers interaction in a patient suffering from atrial fibrillation. US20120005128 A1. Sanofi. [online] [cit. 24. 3. 2014]
Dostupné z: <http://www.google.com/patents/US20120005128>
224. Yasui-Furukori N, Uno T, Sugawara K, Tateishi T. Different effects of three transporting inhibitors, verapamil, cimetidine, and probenecid, on fexofenadine pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther. 2005 Jan;77(1):17–23.
225. Sakugawa T, Miura M, Hokama N, Suzuki T, Tateishi T, Uno T. Enantioselective disposition of fexofenadine with the P-glycoprotein inhibitor verapamil. Br J Clin Pharmacol. 2009 May;67(5):535–40.
226. Shimizu M, Uno T, Sugawara K, Tateishi T. Effects of itraconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of fexofenadine, a substrate of P-glycoprotein. Br J Clin Pharmacol. 2006 May;61(5):538–44.
227. Lemma GL, Wang Z, Hamman MA, Zaheer NA, Gorski JC, Hall SD. The effect of short- and longterm administration of verapamil on the disposition of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein substrates. Clin Pharmacol Ther. 2006 Mar;79(3):218–30.
228. Duggan ST. Fidaxomicin. Drugs. 2011 Dec, 71(18):2445–56
229. Owens RC. Clostridium difficile – associated disease. Changing epidemiology and implications for management. Drugs. 2007; 67:487–503.
230. Backman JT, Olkkola KT, Aranko K, et al: Dose of midazolam should be reduced during diltiazem and verapamil treatments.Br J Clin Pharmacol 1994;37:221–5.
231. Orszulak-Michalak D, Owczarek J, Wiktorowska-Owczarek AK. Influence of midazolam on pharmacokinetics of verapamil in rabbits. Pol J Pharmacol. 2002 Sep-Oct;54(5):501–6.
232. Klotz U Effect of age on pharmacokinetics and pharmacodynamics in man. Clin Pharmacol Ther. 1998; 36(11):581–5
233. Wang Y, Jin Y, Gorski J. C., Hall S. D. The intestine is the major site of interaction between midazolam and verapamil. Clin Pharmacol Ther. 2004 Feb; 75:86
234. Infopharm a.s., Praha. [online] Informace o léčích: Kompendium Infopharm. [cit. 2014–01–10]
Dostupné z: <http://www.drugagency.cz/infromace-o-lecich.php?id=18>
235. Micromedex [online]. Thomson Reuters Healthcare Community. DRUGDEX system; [citováno 2014–01–10].

Dostupné z: <http://www.micromedex.com/products/drugdex/>

236. Micromedex [online]. Thomson Reuters Healthcare Community. DRUGDEX system; [citováno 2014-01-10].

Dostupné z:

<http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/4.36.0/webtier/pdf/UserGuide.pdf>

237. Chronické srdeční selhání: Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře 2008. Hranec J, Býma S. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP. ISBN: 978-80-86998-21-3

238. Durdil V. Digoxin a jeho užití v klinické praxi. Remedica 2003;13:135-41

239. Doseděl M, Malý J, Vlček J. Lékové interakce statinů, jejich klinická závažnost a management. Remedica 2011; 21:392-7

240. Jankel CA, Speedie SM. Detecting drug interactions: a review of the literature. DICP. 1990 Oct;24(10):982-9.

241. Bergendal L, Friberg A, Schaffrath A. Potential drug-drug interactions in 5,125 mostly elderly out-patients in Gothenburg, Sweden. Pharm World Sci. 1995 Sep 22;17(5):152-7.

242. Björkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB. Drug-drug interactions in the elderly. Ann Pharmacother. 2002 Nov;36(11):1675-81.

243. Mirosevic Skvrce N, Macolic Sarinic V, Mucalo I, Krnic D, Bozina N, Tomic S. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study. Croat Med J. 2011 Oct 15;52(5):604-14.

244. Ronaldson KJ, O'Shea JM, Boyd IW. Risk factors for rhabdomyolysis with simvastatin and atorvastatin. Drug Saf. 2006;29(11):1061-7.

245. Tůma I, Masopust J, Malý R. Kardiovaskulární rizika léčby antipsychotiky. Remedica 2006; 16: 587-593.

246. Supsongserm P, Boonmuang P, Nathisuwan S, et al. Risk factors Related to Rhabdomyolysis in Thai Statin Users: A Case-control Study. Mahidol University Journal of Pharmaceutical Sciences 2013; 40 (4), 1-7

247. Brinton E. Statin Therapy: Risks vs Benefit: An Expert Interview With Eliot A. Brinton, MD. [online] Medscape Cardiology. 2004;8(1) [cit. 2014-05-13]

Dostupné z: <http://www.medscape.org/viewarticle/481357>

Seznam tabulek

Tabulka č. 1 – Lékové interakce BB

Tabulka č. 2 – Lékové interakce BKK

Tabulka č. 3 – Výsledky analýzy ve veřejné lékárně

Tabulka č. 4 – amlodipin + simvastatin

Tabulka č. 5 – amlodipin + simvastatin + diabetes mellitus

Tabulka č. 6 – amlodipin + simvastatin + amiodaron

Tabulka č. 7 – amlodipin + simvastatin + klarithromycin

Tabulka č. 8 – amlodipin + simvastatin – překročená doporučená denní dávka

Tabulka č. 9 – formoterol + metoprolol

Tabulka č. 10 – verapamil + metoprolol

Seznam obrázků

Obrázek č. 1 – Grafické znázornění hodnocení LI dle IVI (n = 23)

Obrázek č. 2 – Grafické znázornění hodnocení LI dle TMD (n= 23)

Obrázek č. 3 – Grafické znázornění klasifikace LI (n=23)

Obrázek č. 4 – Grafické znázornění počtu lékařů podílejících se na vzniku LI

Obrázek č. 5 – Grafické znázornění odbornosti lékařů, kteří se podíleli na vzniku LI