

**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 II.**

**DRUG INTERACTIONS OF CARDIOVASKULAR DRUGS**  
**AND THEIR ANALYSIS IN THE PATIENTS OF**  
**COMMUNITY PHARMACY II.**

*Diplomová práce*

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

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

**Hradec Králové 2015**

**Lenka SKOŘEPOVÁ**

**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 chtěla především poděkovat svému vedoucímu diplomové práce, panu PharmDr. Josefu Malému, Ph.D., za odborné vedení, cenné připomínky, trpělivost a čas, který mi věnoval. Dále musím poděkovat paní PharmDr. Jaroslavě Bartošové a panu Mgr. Filipu Láskovi za pomoc při sběru dat pro praktickou část diplomové práce. Mé poděkování patří rovněž panu MUDr. Zdeňku Bartošovi za poskytnutí informací o jeho pacientech.*

## **Použité zkratky**

<i>ACEI</i>	<i>inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu</i>
<i>ASA</i>	<i>kyselina acetylsalicylová</i>
<i>BKK</i>	<i>blokátoři kalciových kanálů</i>
<i>eGFR</i>	<i>odhad glomerulární filtrace podle rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)</i>
<i>HCHT</i>	<i>hydrochlorothiazid</i>
<i>INR</i>	<i>mezinárodní normalizovaný poměr</i>
<i>IVI</i>	<i>Interakce Vademecum INFOPHARM®</i>
<i>LDL</i>	<i>nízkodenzitní lipoprotein</i>
<i>LI</i>	<i>léková interakce</i>
<i>LL</i>	<i>léčivá látka</i>
<i>LP</i>	<i>léčivý přípravek</i>
<i>MA</i>	<i>major</i>
<i>MD</i>	<i>Micromedex DRUGDEX®</i>
<i>MO</i>	<i>moderate</i>
<i>NE</i>	<i>neuvedena</i>
<i>NSAID</i>	<i>nesteroidní antiflogistika</i>
<i>NÚ</i>	<i>nežádoucí účinek</i>
<i>SPC</i>	<i>Souhrn údajů o přípravku</i>
<i>SÚKL</i>	<i>Státní ústav pro kontrolu léčiv</i>
<i>SZ</i>	<i>středně závažná léková interakce</i>
<i>TBL</i>	<i>tableta</i>
<i>VZ</i>	<i>velmi závažná léková interakce</i>
<i>Z</i>	<i>závažná léková interakce</i>

## Obsah

1	Úvod a cíl práce.....	7
2	Teoretická část .....	8
2.1	Metodika řešerše.....	8
2.2	Používané biomedicínské databáze .....	9
2.2.1	Program Vademecum INFOPHARM Kontrolní modul lékových interakcí AISLP® .....	9
2.2.2	Micromedex® Solutions.....	10
2.3	Lékové interakce .....	11
2.3.1	Definice lékových interakcí .....	11
2.3.2	Klasifikace lékových interakcí .....	11
2.3.3	Lékové interakce z pohledu lékárníka .....	13
2.4	ACEI a jejich LI .....	15
2.4.1	Enalapril, kaptopril + alopurinol .....	15
2.4.2	Cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, kaptopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril + amilorid .....	17
2.4.3	Cilazapril, enalapril, fosinopril, kaptopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril + celekoxib, dexketoprofen, diklofenak, etorikoxib, ibuprofen, ketoprofen, kys. acetylsalicylová, kys. tiaprofenová, lornoxikam, meloxikam, nimesulid, piroxikam .....	21
2.4.4	Cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, kaptopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril + eplerenon .....	26
2.4.5	Cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, kaptopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril + everolimus.....	30
2.4.6	Cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, kaptopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril + furosemid .....	33
2.4.7	Cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, kaptopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril + chlorid draselný .....	37
2.4.8	Cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, kaptopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril + lithium.....	40

2.4.9	<i>Cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, kaptopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril + spironolakton</i> .....	43
2.4.10	<i>Enalapril + klozapin</i> .....	46
2.4.11	<i>Enalapril + metformin</i> .....	48
2.4.12	<i>Imidapril + kyselina acetylsalicylová</i> .....	51
2.4.13	<i>Kaptopril + hydroxid hlinitý, hydroxid hořečnatý</i> .....	54
2.4.14	<i>Lisinopril + atorvastatin</i> .....	56
2.4.15	<i>Lisinopril + klozapin</i> .....	57
2.4.16	<i>Lisinopril + tizanidin</i> .....	59
3	<i>Praktická část</i> .....	61
3.1	<i>Metodika vypracování praktické části</i> .....	61
3.2	<i>Výsledky</i> .....	63
3.3	<i>Kazuistiky</i> .....	66
3.3.1	<i>Pacient č. 1</i> .....	66
3.3.2	<i>Pacient č. 2</i> .....	69
3.3.3	<i>Pacient č. 3</i> .....	71
3.3.4	<i>Pacient č. 4</i> .....	74
3.3.5	<i>Pacient č. 5</i> .....	77
3.3.6	<i>Pacient č. 6</i> .....	81
3.3.7	<i>Pacient č. 7</i> .....	84
3.3.8	<i>Pacient č. 8</i> .....	87
3.3.9	<i>Pacient č. 9</i> .....	90
3.3.10	<i>Pacient č. 10</i> .....	92
3.3.11	<i>Pacient č. 11</i> .....	94
3.3.12	<i>Pacient č. 12</i> .....	97
4	<i>Diskuze</i> .....	99
5	<i>Závěr</i> .....	104
6	<i>Použitá literatura</i> .....	105
7	<i>Seznam tabulek</i> .....	115

## 1 Úvod a cíl práce

*S polypragmázií, polymorbiditou a stále se zvyšujícím počtem nových kombinací léčiv, přibývá i lékových interakcí (LI). Již v roce 2006 bylo popsáno více než 20 000 LI z toho 4500 klinicky velmi významných. LI jsou závažnou příčinou toxicity, nežádoucích účinků léčiv a zvyšují riziko poškození pacienta. Riziko výskytu nežádoucích účinků a LI narůstá s množstvím užívaných léčiv. (1, 2)*

*Jedním z úkolů lékárníka je zabývat se problémy souvisejícími s léčivý (DRP – drug-related problems), minimalizovat rizika spojená s podáváním léčiv, a zajistit tak pacientovi bezpečnou léčbu. Mezi DRP patří i LI. Lékárník má jako poslední článek zdravotní péče nepostradatelnou úlohu v procesu minimalizace lékových pochybení a rizik farmakoterapie, tedy i minimalizace rizik a řešení LI. (3)*

*Rozpoznání LI může být diferenciálně diagnostickým problémem, který vyžaduje dostatečné znalosti farmaceuta o problematice LI. (2)*

*Zachycení LI může lékárníkovi usnadnit modul automatické kontroly lékových interakcí, který je často nainstalovaný v rámci lékárenského informačního systému a kontroluje LI vydávaných léčivých přípravků (LP). Bohužel však není jeho součástí doporučený postup pro lékárníka při managementu konkrétních LI v klinické praxi, který není uveden ani v žádné z databází zaměřených na LI.*

*Cílem práce bylo provést rešerši zaměřenou na lékové interakce vybraných skupin léčiv kardiovaskulárního systému. Porovnat informace v databázích zaměřených na lékové interakce a na jejich základě popsat u každé lékové interakce její management v klinické praxi, který bude obsahovat i informace pro farmaceuta, resp. informace využitelné zejména při dispenzaci léčiv. Na rešerši byla navázána analýza lékových interakcí ve farmakoterapii pacientů navštěvujících vybranou veřejnou lékárnou.*

## 2 Teoretická část

### 2.1 Metodika řešení

*Teoretická část diplomové práce byla zpracována následujícím způsobem. Nejprve byly v programu Vademecum INFOPHARM Kontrolní modul lékových interakcí AISLP® (IVI) vyhledány interakce jednotlivých léčivých látek (LL) ze skupiny inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI). Použita byla elektronická verze publikace Kompendium lékových interakcí INFOPHARM 2005, a to verze aktuální k 1. 10. 2014 a k 1. 1. 2015. Použité verze jsou v textu řádně citovány.*

*Z těchto lékových interakcí (LI) byly vybrány pouze ty, jejichž hodnocení dle IVI se pohybovalo od velmi závažných až po středně závažné LI. Dále byl tento výběr LI zúžen tak, aby LL podílející se na LI byly dle databáze léků umístěné na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) uvedeny jako registrované a obchodované v České republice k datu 6. 10. 2014 a současně určené k perorálnímu podání. Podle těchto kritérií byly vyhledány léčivé přípravky s obsahem příslušných účinných látek.*

*V jednotlivých kapitolách věnovaných LI ACEI pak byly informace o LI z IVI porovnávány s databází Micromedex DRUGDEX® (MD) za použití verze Micromedex® 2.0. Vzhledem k využitelnosti těchto kapitol věnovaných LI ACEI při dispenzaci, jsou některé texty v rámci zachování celistvosti informací k dané LI v následujících kapitolách opakovány.*

*Další potřebné informace byly vyhledány pomocí klíčových slov (názvy interagujících LL) nebo použitím MeSH (Medical Subject Headings) v bibliografické databázi PubMed®. Použity byly také publikace, na které odkazovali původní autoři. Dále byly k získávání informací využity další zdroje, a to internetový vyhledávač Google Scholar, SPC (Souhrn údajů o přípravku) léčivých přípravků, získané z databáze léků na webových stránkách SÚKLu, faktografická databáze UpToDate, doporučené postupy pro praktické lékaře a články odborných časopisů.*



## 2.2 Používané biomedicínské databáze Program Vademecum INFOPHARM Kontrolní modul lékových interakcí AISLP®

Kontrolní modul lékových interakcí Vademecum Infopharm (IVI) hodnotí lékové LI podle kvality dokumentace, klinické závažnosti a podle celkového hodnocení dané LI. Tato diplomová práce používá klasifikaci LI podle klinické závažnosti. V IVI je klinická závažnost kvantifikována slovně a má šest stupňů.

### Výklad pojmů dle IVI: (4)

**Neinteraguje** – označuje situaci, kdy při současném podávání dvou léčivých přípravků nedochází ke statisticky významné (na hladině významnosti  $p=0,05$ ) změně farmakokinetických nebo farmakodynamických vlastností ani jednoho z podávaných LP.

**Nezávažná LI** – označuje situaci, kdy vlivem LI dochází k malým změnám v rozsahu 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** – označuje situaci, kdy dochází k malému rozsahu 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 %), statistická významnost změn je na hladině významnosti  $p<0,01$ . Může se též jednat o případy s vyšším rozsahem změn, pokud posun podání jednotlivých LP vede k výraznému snížení rozsahu těchto změn (např. při podávání antacid a chinolonových chemoterapeutik).

**Středně závažná LI** – označuje situaci, kdy vlivem LI dochází k velkému rozsahu 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** – označuje situaci, kdy vlivem LI dochází k velkému rozsahu 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 %). Současně je u většiny pacientů nutné upravit dávkování jednoho, případně obou LP, aby se předešlo projevům NÚ nebo toxicity.

**Velmi závažná LI** – označuje situaci, kdy vlivem LI dochází k velkému rozsahu změn farmakokinetických parametrů. Zároveň jsou literárními zdroji doloženy případy s projevy NÚ či toxicity s nutností hospitalizace pacienta či jeho úmrtím nebo se jedná o LI, kdy je současné podávání příslušných LP považováno za kontraindikaci.

## 2.2.2 Micromedex® Solutions

Micromedex® 2.0 od společnosti Truven Health Analytics je databáze poskytující na důkazech založené informace z oboru farmakologie, toxikologie a medicíny využitelné v klinické praxi. (5)

Součástí této databáze je modul DRUGDEX® poskytující aktuální na důkazech založené informace o léčivech. Tyto informace jsou jednotně zpracovány v monografiích, jejichž součástí jsou i LI lék – lék, lék – potrava nebo např. kompatibilita jednotlivých LL při intravenózním podání atd. DRUGDEX® klasifikuje LI slovně podle závažnosti. (6)

Výklad pojmů: (7)

**Contraindicated** – LL jsou kontraindikovány pro souběžné užití.

**Major** – interakce může být život ohrožující a/nebo vyžaduje intervenci lékaře k minimalizaci nebo prevenci nežádoucích účinků.

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

**Minor** – interakce by měla mít omezené klinické účinky. Projevy mohou zahrnovat zvýšení frekvence výskytu nebo závažnosti nežádoucích účinků, ale obecně by neměly vyžadovat větší změnu ve farmakoterapii.

**Unknow** – interakce je neznámá.

## 2.3 Lékové interakce

### 2.3.1 Definice lékových interakcí

Léková interakce je definována jako stav, kdy při současném podávání léčiva s jiným léčivem, potravou, nápojem, bylinným přípravkem, doplňkem stravy nebo vlivem chemické látky z vnějšího prostředí dojde ke změně účinku léčiva, a to ve smyslu jeho zvýšení, snížení, vymizení či vzniku zcela nového účinku. (8)

LI jsou závažnou příčinou toxicity, nežádoucích účinků léčiv a zvyšují riziko poškození pacienta. Rozpoznání LI je však často diferenciatně diagnostickým problémem. Riziko výskytu nežádoucích účinků a LI narůstá s množstvím užívaných léčiv. Při současném podávání 0 – 5 léčiv je riziko nežádoucích účinků přibližně 4 %, při podávání 6 – 10 léčiv je riziko 10 %, při podávání 11 – 15 léčiv je toto riziko 28 % a při podávání 16 – 20 léčiv dosahuje riziko nežádoucích účinků 54 %. Na výskyt LI má vliv mimo počtu podávaných léčiv i použitá dávka, délka léčby, schopnost eliminace léčiva, délka léčby, současně probíhající onemocnění a spolupráce nemocného. Pravděpodobnost vzniku klinicky významné LI vzrůstá také u léčiv s nízkým terapeutickým indexem (např. digoxin, lithium), u LL které jsou induktory či inhibitory jaterních mikrosomálních enzymů, u LL s kinetikou nultého řádu (např. theofylin), u dlouhodobě používaných LL vyžadujících pečlivou kontrolu jejich plazmatických hladin (např. lithium, antiepileptika, antiarytmika), u těžce nemocných pacientů, kde je problematické odlišit iatrogenní onemocnění od již existujícího onemocnění a u pacientů citlivějších na některé nežádoucí účinky, jako jsou pacienti se závažným onemocněním ledvin, jater a zejména křehcí senioři. Klinické projevy LI jsou často nepředvídatelné a ne u každého pacienta se potenciální LI skutečně projeví, díky čemuž jsou často LI podceňovány. (2, 9)

Již v roce 2006 bylo popsáno více než 20000 LI z toho 4500 klinicky velmi významných. (1)

### 2.3.2 Klasifikace lékových interakcí

Obecně dělíme LI podle místa vzniku na **farmaceutické LI**, které vznikají v důsledku fyzikálně-chemického působení látek mimo organismus a na LI vznikající v organismu, které dále dělíme podle mechanismu vzniku na LI farmakodynamické a farmakokinetické. (10)

*V případě farmakodynamických LI působí obě látky na cílové místo klinického efektu, a to buď na receptorové úrovni, nebo ovlivňují děje zprostředkující obdobné biologické efekty. Na cílovém místě působí látky synergicky nebo antagonisticky. (9)*

*U farmakokinetických LI dochází ke změně koncentrace účinného volného léčiva, a to na úrovni absorpce, distribuce, metabolismu anebo v průběhu exkrece. Důsledkem farmakokinetických LI ve smyslu změny účinku je opět buď antagonismus, nebo synergismus. (9, 10)*

*Na úrovni absorpce může dojít k ovlivnění vstřebávání LL díky změně gastrointestinálního pH, chelataci, tvorbě komplexů, adsorpci, změně gastrointestinální motility, indukci či inhibici transportních proteinů (např. P-glykoprotein) nebo díky léčivě vyvolané malabsorpci. (8)*

*Při LI na úrovni distribuce dochází k vytěsňování LL z vazby na proteiny plazmy nebo tkáně. V případě mozku a některých dalších orgánů, jako jsou varlata je distribuce též ovlivněna indukci či inhibicí transportních proteinů (P-glykoprotein), které z buněk vylučují aktivním transportem LL do nich vniklé difuzí. (8, 9)*

*Nejvíce LI probíhá na úrovni metabolismu. Většina léčiv je biotransformována přes systém izoenzymů cytochromu P450, který je lokalizován převážně v játrech. Léčiva mohou být substráty, induktory nebo inhibitory těchto izoenzymů. Inhibitory snižují metabolickou aktivitu izoenzymů, tím se zvyšuje koncentrace substrátu a jeho toxicita. Induktory naopak aktivitu těchto enzymů zvyšují, čímž dochází ke snížení koncentrace substrátu a jeho účinnosti. Častějším jevem je metabolická inhibice. Dalším faktorem ovlivňujícím výskyt LI je genetická výbava jedince. Díky genovému polymorfismu v genech kódujících enzymy cytochromu P450 se můžeme setkat s pomalými, rychlými nebo ultrarychlými metabolizátory léčiv. Schopnost metabolizovat určitá léčiva různou rychlostí může vysvětlovat, proč se po podání interagujících léčiv u některých pacientů vyskytnou příznaky této LI a u jiných nikoli. (8)*

*K ovlivnění exkrece léčiv může dojít díky změně pH moči, aktivní tubulární exkrece, prokrvení ledvin, změnou enterohepatální cirkulace nebo ovlivněním funkce lékových transportérů (ABC, SLC transportéry). (8)*

### 2.3.3 Lékové interakce z pohledu lékárníka

Jedním z úkolů lékárníka je zabývat se problémy souvisejícími s léčivými (DRP – drug-related problems), minimalizovat rizika spojená s podáváním léčiv, a zajistit tak pacientovi bezpečnou léčbu. Mezi DRP patří i LI. Lékárník má jako poslední článek zdravotní péče nepostradatelnou úlohu v procesu minimalizace lékových pochybení a rizik farmakoterapie. Díky zaměření studia farmacie disponuje také nejširšími znalostmi v oblasti léčiv, jako jsou chemické, farmakologické a farmakoterapeutické vlastnosti léčiv. Tyto znalosti mu pak napomáhají při řešení problémů spojených s podáváním léčiv a řešením hlavních otázek racionální farmakoterapie. (3)

Řešení DRP v prostředí lékárny s sebou nese řadu výhod i nevýhod. Hlavní výhodou může být ucelený přehled lékárníka o pacientem užívaných LP a doplňcích stravy. Ten je samozřejmě podmíněn preferencí jedné lékárny pacientem. Mnohdy je také pacient ochoten sdělit lékárníkovi i informace, které nesdělil svému lékaři, jako jsou např. některé nežádoucí účinky léčby nebo problémy spojené právě s LI. Mezi nevýhody patří omezené informace o záměru lékaře, o zdravotním stavu pacienta, nedostatek času a soukromí v některých lékárnách, špatná komunikace mezi jednotlivými zdravotníky a nezájem budovat týmovou spolupráci, nedostatek klinického tréninku lékárníků, a tím snížená schopnost odhadnutí reálného rizika u konkrétního pacienta. Práci lékárníkovi stěžují i odlišná hodnocení závažnosti LI v různých databázích, v kterých může být obtížné se zorientovat a absence doporučených postupů při managementu konkrétních LI pro lékárníky. (3)

Při řešení DRP, a tedy i LI, je vhodné, aby lékárník postupoval podle algoritmu SAZE, který se skládá ze čtyř kroků. První dva kroky jsou teoretické, zbylé dva kroky jsou pak zaměřeny na interakci s pacientem, případně lékařem či jiným zdravotníkem. (11, 12)

První krok je zaměřen na populační riziko a dochází v něm k identifikaci **signálu rizika**, tím mohou pro lékárníka být např. léčiva s velkým interakčním potenciálem nebo s úzkým terapeutickým oknem, neobvyklé dávkování LP, stesky pacienta, nebo zachycení LI modulem automatické kontroly lékových interakcí při výdeji léčiv. (3, 11, 12)

V druhém kroku dochází k **analýze rizika** u konkrétního pacienta, v úvahu jsou brány rizikové faktory zesilující významnost LI, jako např. polymorbidita, zvýšená vnímavost organismu k výsledku interakce, špatná compliance pacienta, na LI se podílí léčivo s nízkým terapeutickým indexem, případy kdy neúčinek léčiva může mít vážné následky (protiinfekční látky, kontraceptiva), atd. (11, 12)

*Pokud je zde dostatečně silný teoretický předpoklad poškození pacienta, přistupuje lékárník ke třetímu kroku, kterým je **změření rizika**. Lékárník si v tomto kroku potvrzuje individuální riziko pacienta, ptá se ho, zda předepisujícího lékaře informoval o dalších užívaných lécivech, zda chodí pravidelně na kontroly k lékaři, jestli u něj probíhá monitoring případné LI nebo účinku léciv (např. kalémie, mezinárodního normalizovaného poměru (INR) u warfarinu), jakými dalšími onemocněními trpí, jak je pacientem vnímána terapie. Lékárník také kontroluje případné kontraindikace lécby. (3, 11, 12)*

*V posledním kroku dochází k **eliminaci rizika**. Někdy stačí pouze poučit pacienta o správné posloupnosti užívání jednotlivých léciv, dodržování rozestupů mezi jednotlivými lécivy nebo nedoporučení užívání doplňku stravy. Jindy je nutné kontaktovat lékaře a informovat ho o rizicích dané kombinace, jejich projevech a možnostech monitoringu. Lékárník rovněž s lékařem konzultuje možnosti řešení tohoto problému, jako je úprava dávky, dočasné vysazení některého léciva nebo jeho náhrada jiným. Pokud nebylo nutné okamžitě kontaktovat lékaře, měl by později lékárník informovat lékaře o své intervenci a konzultovat s ním, při kterých situacích bude nutné změnit terapeutický postup. Vzájemné provázanost informací je nezbytná pro jednotnou péči o pacienta a využití těchto informací a zkušeností pro další lécbu. Tato fáze v sobě zahrnuje i pojmenování rizika, postup, kterým lze měřit klinické projevy rizika, postup provedení minimalizace rizika a dokumentace intervence. (3, 11, 12)*

## 2.4 ACEI a jejich LI

### 2.4.1 Enalapril, kaptopril + alopurinol

<b>Obchodované LP s obsahem enalaprilu:</b> <i>APO-ENALAPRIL<sup>®</sup>, BERLIPRIL<sup>®</sup>, ELERNAP<sup>®</sup>, ENALAPRIL VITABALANS<sup>®</sup>, ENAP<sup>®</sup>, ENAP-H<sup>®</sup>, ENAP-HL<sup>®</sup>, ENAPRIL<sup>®</sup></i>
<b>Obchodované LP s obsahem kaptoprilu:</b> <i>TENSIOMIN<sup>®</sup></i>
<b>Obchodované LP s obsahem alopurinolu:</b> <i>APO-ALLOPURINOL<sup>®</sup>, MILURIT<sup>®</sup>, PURINOL<sup>®</sup></i>

#### Riziko

*Vzniku těžké alergické reakce, která se projevuje jako Stevens-Johnsonův syndrom nebo kožní vyrážky. U enalaprilu byl navíc popsán případ anafylaktického koronárního spasmu a u kaptoprilu chřípce podobné příznaky alergické reakce. (4, 13-17)*

#### Popis LI

*Mechanismus těchto LI není přesně znám. (4, 13, 14)*

*Při interakci enalaprilu s alopurinolem dochází pravděpodobně ke stimulaci koronárních H<sub>1</sub> receptorů s následnou vasokonstrikcí a rozvojem anafylaktického koronárního spasmu. (17)*

#### Komentář

*V IVI je interakce enalaprilu i kaptoprilu s alopurinolem hodnocena jako „velmi závažná“. V MD jsou obě tyto interakce označeny jako „major“. (4, 13, 14)*

#### Management

*Při současném podávání enalaprilu či kaptoprilu s alopurinolem je nutné pečlivě monitorovat případné příznaky hypersenzitivní reakce. (4, 13, 14)*

#### Dispensace

*Lékárník by se s těmito kombinacemi LL neměl setkávat příliš často. Kaptopril se používá jako první pomoc při zvládnutí hypertenzní krize v ambulantní péči. Jinak jsou enalapril a kaptopril dnes nahrazovány ACEI s dlouhým biologickým poločasem (zejména ramipilem,*

perindoprilem a trandolaprilem), které jsou preferovány ve většině indikací. ACEI s dlouhým poločasem jsou pro dlouhodobou terapii výhodnější, neboť je stačí podávat jen jednou denně. Mají dostatečný účinek po celých 24 hodin, díky čemuž je snížena pravděpodobnost výskytu cerebrovaskulárních příhod v pozdních nočních hodinách a koronárních příhod v hodinách ranních. Jejich podáváním jen jednou denně je také významně podpořena compliance pacienta. Naproti tomu enalapril je nutné podávat dvakrát a kaptopril dokonce třikrát denně. (18-21)

Z toho důvodu se lékárník zajímá především, v jaké indikaci je enalapril či kaptopril předepsaný a zda má být užíván dlouhodobě. Krátkodobě je kaptopril v ambulantní praxi používán jako první pomoc ke zvládnutí hypertenzní krize před převozem pacienta do nemocnice, avšak vyzvednutí kaptoprilu pacientem v lékárně v této indikaci je nepravděpodobné. Pokud se lékárník s kombinací enalaprilu či kaptoprilu s alopurinolem setká, budou LL nejčastěji předepsány se záměrem dlouhodobého užívání. V takovémto případě kontaktuje lékárník předepisujícího lékaře, neboť je tato kombinace zbytečně riziková, nevhodná pro dlouhodobé užívání a nepřináší žádné výhody v porovnání s léčbou modernějšími ACEI s delším poločasem, u kterých nebyla interakce s alopurinolem dosud popsána. (18, 19)

Lékárník informuje předepisujícího lékaře enalaprilu či kaptoprilu o nalezené LI těchto LL s alopurinolem a o její závažnosti. Upozorní na nevyzpytatelnost lékových alergií, které se mohou vyskytnout již při prvním podání LL nebo až po delším užívání, neboť se zde mohou uplatnit všechny 4 typy alergických reakcí. Může lékaři rovněž sdělit rizikové faktory výskytu lékových alergií, které jsou následující: jiné lékové alergie, předchozí expozice, genetická predispozice, atopie, nižší až střední věk a ženské pohlaví. Dále lékárník navrhne lékaři záměnu enalaprilu či kaptoprilu za bezpečnější ACEI, u kterého nebyla popsána interakce s alopurinolem způsobující hypersenzitivní reakce a je současně díky delšímu poločasu vhodnější pro dlouhodobé užívání (cilazapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, perindopril, ramipril, trandolapril) nebo za některého z antagonistů angiotenzinu II (sartanů) užívaného jednou denně, kde interakce s alopurinolem rovněž nebyla popsána. (4, 6, 22, 23)

Pokud lékař na výše uvedených kombinacích LL trvá, poučí lékárník pacienta o příznacích alergické reakce, jako jsou např. kožní vyrážky, dechové obtíže, chřipce podobné příznaky či bolest na hrudi a upozorní pacienta, že při výskytu těchto příznaků je nezbytné bezprostředně přerušit farmakoterapii a kontaktovat lékaře. (22, 23)



2.4.2 *Cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, kaptopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril + amilorid*

<b>Obchodované LP s obsahem cilazaprilu:</b> <i>CAZACOMBI<sup>®</sup>, CAZAPROL<sup>®</sup>, INHIBACE<sup>®</sup></i>
<b>Obchodované LP s obsahem enalaprilu:</b> <i>APO-ENALAPRIL<sup>®</sup>, BERLIPRIL<sup>®</sup>, ELERNAP<sup>®</sup>, ENALAPRIL VITABALANS<sup>®</sup>, ENAP<sup>®</sup>, ENAP-H<sup>®</sup>, ENAP-HL<sup>®</sup>, ENAPRIL<sup>®</sup></i>
<b>Obchodované LP s obsahem fosinoprilu:</b> <i>FOSINOPRIL +PHARMA<sup>®</sup>, FOSINOPRIL-TEVA<sup>®</sup>, MONACE COMBI<sup>®</sup></i>
<b>Obchodované LP s obsahem imidaprilu:</b> <i>TANATRIL<sup>®</sup></i>
<b>Obchodované LP s obsahem kaptoprilu:</b> <i>TENSIOMIN<sup>®</sup></i>
<b>Obchodované LP s obsahem lisinoprilu:</b> <i>AMESOS<sup>®</sup>, DAPRIL<sup>®</sup>, DIROTON<sup>®</sup></i>
<b>Obchodované LP s obsahem perindoprilu:</b> <i>AMLESSA<sup>®</sup>, APO-PERINDO<sup>®</sup>, APO-PERINDO COMBI<sup>®</sup>, GLEPERIL<sup>®</sup>, GLEPERIL COMBI<sup>®</sup>, NOLIPREL NEO<sup>®</sup>, PERINALON<sup>®</sup>, PERINDOPRIL ARGININE /AMLODIPINE SERVIER<sup>®</sup>, PERINDOPRIL ARGININE /INDAPAMIDE SERVIER<sup>®</sup>, PERINDOPRIL ARGININE SERVIER<sup>®</sup>, PERINDOPRIL ARGININE SERVIER ORODISPERZNÍ TABLETY<sup>®</sup>, PERINDOPRIL JS PARTNER<sup>®</sup>, PERINDOPRIL MYLAN<sup>®</sup>, PERINDOPRIL PMCS<sup>®</sup>, PERINDOPRIL-RATIOPHARM<sup>®</sup>, PERINDOPRIL/INDAPAMID MYLAN<sup>®</sup>, PERINPA<sup>®</sup>, PRENESSA<sup>®</sup>, PRENESSA ORO TAB<sup>®</sup>, PRENEWEL<sup>®</sup>, PRESTANCE<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO COMBI<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO FORTE<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO FORTE ORODISPERZNÍ TABLETY<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO ORODISPERZNÍ TABLETY<sup>®</sup>, TONARSSA<sup>®</sup>, VIDONORM TABLETY<sup>®</sup></i>
<b>Obchodované LP s obsahem quinaprilu:</b> <i>ACCUPRO<sup>®</sup>, ACCUZIDE<sup>®</sup>, QUINAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZID AUROBINDO POTAHOVANÉ TBL. <sup>®</sup>, STADAPRESS<sup>®</sup></i>
<b>Obchodované LP s obsahem ramiprilu:</b> <i>ACESIAL<sup>®</sup>, AMPRILAN<sup>®</sup>, AMPRILAN H<sup>®</sup>, EGIRAMLON<sup>®</sup>, HARTIL-H TABLETY<sup>®</sup>, MEDORAM<sup>®</sup>, MEDORAM PLUS H<sup>®</sup>, MIRIL<sup>®</sup>, PIRAMIL<sup>®</sup>, PIRAMIL COMBI<sup>®</sup>, RAMICARD<sup>®</sup>, RAMIGAMMA<sup>®</sup>, RAMIL<sup>®</sup>, RAMIPRIL ACTAVIS<sup>®</sup>, RAMIPRIL H ACTAVIS<sup>®</sup>, RAMIPRIL-POLPHARMA TVRDÉ TOBOLKY<sup>®</sup>, TRIASYN<sup>®</sup>, TRITACE<sup>®</sup>, TRITAZIDE<sup>®</sup></i>

**Obchodované LP s obsahem trandolaprilu:**

TRANDOLAPRIL MYLAN<sup>®</sup>, TRANDOLAPRIL-RATIOPHARM<sup>®</sup>

**Obchodované LP s obsahem amiloridu:**

AMICLOTON<sup>®</sup>, APO-AMILZIDE<sup>®</sup>, LORADUR<sup>®</sup>, LORADUR MITE<sup>®</sup>, MODURETIC<sup>®</sup>, RHEFLUIN<sup>®</sup>

**Riziko**

Vzniku hyperkalémie. (24-27)

**Popis LI**

Jedná se o farmakodynamickou interakci, která vede ke zvýšení hladiny draslíku v krvi. K tomuto jevu dochází díky retenci draslíku vlivem ACEI, které snižují plazmatickou hladinu aldosteronu a vlivem amiloridu, který jako kalium šetřící diuretikum snižuje sekreci draslíku v distálním tubulu a sběrných kanálcích nefronu blokadou sodíkových kanálů. (24, 25)

**Komentář**

V IVI je interakce amiloridu se všemi výše uvedenými LL ze skupiny ACEI hodnocena jako „středně závažná“. V databázi MD je tato LI s amiloridem pro celou skupinu ACEI klasifikována jako „major“. (24, 25, 28)

Všechny LP s obsahem amiloridu, určené k perorálnímu podání, které jsou registrované a obchodované v České republice jsou kombinované s hydrochlorothiazidem (HCHT) nebo chlortalidonem. Tato kombinace snižuje možnost výskytu hyperkalémie či hypokalémie v monoterapii. Díky kombinaci amiloridu s thiazidovými diuretiky není LI s ACEI tak závažná. IVI i MD hodnotí tuto LI pro samotný amilorid. (29)

Problematika enalaprilu a kaptoprilu je podrobněji diskutována v kapitole 2.4.1.

**Management**

Kombinace ACEI s amiloridem je vhodná v případě, kdy je potřeba mimo léčby onemocnění u kterých jsou tyto LL indikovány zvládnout u pacienta i prokázanou hypokalémií. Podávání u pacientů s normálními renálními funkcemi a kalémií je nutno pečlivě zvážit. Terapie ACEI spolu s amiloridem musí vždy probíhat za pravidelného monitoringu sérové koncentrace draslíku, dalších elektrolytů a renálních funkcí. (24, 25, 30)

*Zvláštní pozornost musí být věnována starším pacientům, pacientům s cirhózou jater či otoky srdce, pacientům s postižením ledvin, pacientům podstupujícím intenzivní terapii diuretiky a těžce nemocným pacientům, u nichž může dojít k rozvoji respirační či metabolické acidózy. Opatrnosti je třeba i u pacientů s diabetem mellitem. U těchto rizikových pacientů je potřeba mimo laboratorních hodnot a klinických projevů hyperkalémie, sledovat i EKG. Na místě je i zvážení úpravy farmakoterapie a záměny amiloridu či ACEI za jinou LL podle povahy onemocnění a stavu pacienta. (25, 26, 30)*

*V případě výskytu hyperkalémie je nutné ukončit léčbu amiloridem a případně přijmout další opatření pro snížení hladiny draslíku v krvi. Během užívání této kombinace LL není doporučena suplementace draslíku formou LP nebo jeho nadměrný příjem potravou. To je možné pouze u pacientů s těžkou či refrakterní hypokalémií. (30)*

### **Dispensace**

*Vzhledem k tomu, že všechny obchodované LP v České republice s obsahem amiloridu určené pro perorální podání jsou kombinované s HCHT nebo chlortalidonem, hrozí při zahájení společného užívání těchto kombinovaných LP s ACEI navíc riziko posturální hypotenze po první dávce, proto se lékárník pacienta ptá, zda má tuto farmakoterapii nově nasazenou nebo ji již nějaký čas užívá a současně kontroluje, zda tomu odpovídá režim dávkování obou LP. (29)*

*V případě, že má být k léčbě kombinovaným LP amiloridu s HCHT přidán ACEI, je nutné vysadit diuretikum 2 – 3 dny před zahájením léčby ACEI, aby se předešlo výskytu hypotenze po první dávce. V případě potřeby lze diuretikum opět postupně nasazovat. (30)*

*Při současném podávání kombinovaným LP amiloridu s chlortalidonem a ACEI je rovněž zvýšené riziko posturální hypotenze po podání první dávky chlortalidonu. Proto se doporučuje u pacientů již léčených kombinací amiloridu s chlortalidonem zahajovat terapii inhibitory ACEI s použitím velmi nízké dávky. Lékárník rovněž pacientovi doporučí, aby rychle nevstával ze sedu či lehu. (31)*

*Lékárník také věnuje pozornost tomu, zda je kombinace interagujících LL předepsána jedním lékařem. Pokud ne, zajímá se, zda pacient informoval oba lékaře o LP, které užívá. Dále se lékárník ptá, jak často chodí pacient k lékaři na kontroly a zda je mu při nich sledována sérová koncentrace draslíku a zda mu lékař doporučil kontrolovat příjem některých potravin. U pacienta, který ACEI s amiloridem již užíval, se lékárník navíc zajímá, jak pacient léčbu snáší a zda se u něj nevyskytly některé příznaky hyperkalémie.*

*Z lékové historie nebo rozhovorem s pacientem zjistí lékárník, jaké další LP pacient užívá a jakými onemocněními trpí. Podle toho určí jak vysoké je riziko výskytu hyperkalémie u daného pacienta. Rizikovou skupinou jsou pacienti s cirhózou jater, onemocněním ledvin, senioři, pacienti s intenzivní diuretickou léčbou a diabetici. Kalémii zvyšují mimo ACEI a kalium šetřících diuretik také např. blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II (sartany), nesteroidní antiflogistika (NSAID), heparin a nízkomolekulární hepariny, digitalis, succinylcholin, cyklosporin a vysoké dávky trimetoprimu. (25, 26, 30, 32)*

*Pokud u pacienta není monitorována sérová koncentrace draslíku nebo patří do rizikové skupiny a užívá navíc další LL způsobující hyperkalémii nebo se u pacienta vyskytl některý z příznaků hyperkalémie, kontaktuje lékárník lékaře a informuje ho o zachycené LI a nutnosti pravidelného monitoringu pacienta. Případně může doporučit úpravu farmakoterapie podle povahy onemocnění a stavu pacienta. (25, 26, 30, 32)*

*Při výdeji upozorní lékárník pacienta na možnost vzniku hyperkalémie u této kombinace LL. Upozorní pacienta, že nesmí užívat žádný LP nebo doplněk stravy s obsahem draslíku, pokud tak neurčí lékař. Současně pacientovi doporučí vyrovnaný příjem potravin s vysokým obsahem draslíku. Zeleninou s vysokým obsahem draslíku jsou např. rajčata, papriky, brokolice, šalotka, brambory (nutno oloupat a pokrájet, namočit alespoň na 2 hodiny, slít vodu a uvařit), celer, petržel, sušené houby a zelenina, červená řepa, zelený hrášek a zeleninové protlaky. Z ovoce pak např. banány, meruňky, peckoviny, cukrový meloun, hroznové víno, hrozinky, ořechy, fíky, sušené ovoce a ovocné džusy. Bohaté na obsah draslíku jsou i luštěniny, a to čočka, fazole, sója a hrách. Maso by pro snížení obsahu draslíku mělo být podáváno vařené. Významným zdrojem draslíku je rovněž káva a černý čaj. Pozor si musí dát pacient také na přípravky nahrazující kuchyňskou sůl, které velmi často obsahují chlorid draselný. (30, 33, 34)*

*Dále by neměl pacient užívat při samoléčbě LL ze skupiny NSAID, lékem volby by měl být paracetamol. Důležité je také dodržování pitného režimu, aby se předešlo dehydrataci a zhoršení renálních funkcí s možností vzniku hyperkalémie. (35)*

*Nakonec lékárník poučí pacienta, aby kontaktoval lékaře v případě, že se u něj vyskytnou příznaky hyperkalémie, jako je svalová slabost až paralýza, nepravidelný srdeční tep, bušení srdce, apatie, brnění kolem úst, trnutí jazyka, zmatenost nebo mravenčení končetin. (32, 34, 35)*

2.4.3 *Cilazapril, enalapril, fosinopril, kaptopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril + celekoxib, dexketoprofen, diklofenak, etorikoxib, ibuprofen, ketoprofen, kys. acetylsalicylová, kys. tiaprofenová, lornoxikam, meloxikam, nimesulid, piroxikam*

<p><b>Obchodované LP s obsahem cilazaprilu:</b>  <i>CAZACOMBI<sup>®</sup>, CAZAPROL<sup>®</sup>, INHIBACE<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem enalaprilu:</b>  <i>APO-ENALAPRIL<sup>®</sup>, BERLIPRIL<sup>®</sup>, ELERNAP<sup>®</sup>, ENALAPRIL VITABALANS<sup>®</sup>, ENAP<sup>®</sup>, ENAP-H<sup>®</sup>, ENAP-HL<sup>®</sup>, ENAPRIL<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem fosinoprilu:</b>  <i>FOSINOPRIL +PHARMA<sup>®</sup>, FOSINOPRIL-TEVA<sup>®</sup>, MONACE COMBI<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem kaptoprilu:</b>  <i>TENSIOMIN<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem lisinoprilu:</b>  <i>AMESOS<sup>®</sup>, DAPRIL<sup>®</sup>, DIROTON<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem perindoprilu:</b>  <i>AMLESSA<sup>®</sup>, APO-PERINDO<sup>®</sup>, APO-PERINDO COMBI<sup>®</sup>, GLEPERIL<sup>®</sup>, GLEPERIL COMBI<sup>®</sup>, NOLIPREL NEO<sup>®</sup>, PERINALON<sup>®</sup>, PERINDOPRIL ARGININE /AMLODIPINE SERVIER<sup>®</sup>, PERINDOPRIL ARGININE /INDAPAMIDE SERVIER<sup>®</sup>, PERINDOPRIL ARGININE SERVIER<sup>®</sup>, PERINDOPRIL ARGININE SERVIER ORODISPERZNÍ TABLETY<sup>®</sup>, PERINDOPRIL JS PARTNER<sup>®</sup>, PERINDOPRIL MYLAN<sup>®</sup>, PERINDOPRIL PMCS<sup>®</sup>, PERINDOPRIL-RATIOPHARM<sup>®</sup>, PERINDOPRIL/INDAPAMID MYLAN<sup>®</sup>, PERINPA<sup>®</sup>, PRENESSA<sup>®</sup>, PRENESSA ORO TAB<sup>®</sup>, PRENEWEL<sup>®</sup>, PRESTANCE<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO COMBI<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO FORTE<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO FORTE ORODISPERZNÍ TABLETY<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO ORODISPERZNÍ TABLETY<sup>®</sup>, TONARSSA<sup>®</sup>, VIDONORM TABLETY<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem quinaprilu:</b>  <i>ACCUPRO<sup>®</sup>, ACCUZIDE<sup>®</sup>, QUINAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZID AUROBINDO POTAHOVANÉ TBL. <sup>®</sup>, STADAPRESS<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem ramiprilu:</b>  <i>ACESIAL<sup>®</sup>, AMPRILAN<sup>®</sup>, AMPRILAN H<sup>®</sup>, EGIRAMLON<sup>®</sup>, HARTIL-H TABLETY<sup>®</sup>, MEDORAM<sup>®</sup>, MEDORAM PLUS H<sup>®</sup>, MIRIL<sup>®</sup>, PIRAMIL<sup>®</sup>, PIRAMIL COMBI<sup>®</sup>, RAMICARD<sup>®</sup>, RAMIGAMMA<sup>®</sup>, RAMIL<sup>®</sup>, RAMIPRIL ACTAVIS<sup>®</sup>, RAMIPRIL H ACTAVIS<sup>®</sup>, RAMIPRIL-POLPHARMA TVRDÉ TOBOLKY<sup>®</sup>, TRIASYN<sup>®</sup>, TRITACE<sup>®</sup>, TRITAZIDE<sup>®</sup></i></p>

<p><b>Obchodované LP s obsahem trandolaprilu:</b>  <i>TRANDOLAPRIL MYLAN<sup>®</sup>, TRANDOLAPRIL-RATIOPHARM<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem celecoxibu:</b>  <i>CELEBREX<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem diklofenaku:</b>  <i>ALMIRAL<sup>®</sup>, APO-DICLO<sup>®</sup>, APO-DICLO SR<sup>®</sup>, DICLOFENAC AL<sup>®</sup>, DICLOFENAC AL RETARD<sup>®</sup>, DICLOFENAC DUO PHARMASWISS<sup>®</sup>, DICUNO POTAHOVANÉ TABLETY<sup>®</sup>, DOLMINA SR<sup>®</sup>, DOLMINA<sup>®</sup>, FLECTOR EP RAPID<sup>®</sup>, OLFEN SR<sup>®</sup>, OLFEN<sup>®</sup>, UNO<sup>®</sup>, VERAL RETARD<sup>®</sup>, VERAL<sup>®</sup>, VOLTAREN<sup>®</sup>, VOLTAREN ACTIGO EXTRA<sup>®</sup>, VOLTAREN RAPID<sup>®</sup>, VOLTAREN RAPID TABLETY<sup>®</sup>, VOLTAREN RETARD<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem dexketoprofenu:</b>  <i>DEXOKET TABLETY<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem etorikoxibu:</b>  <i>ARCOXIA<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem ibuprofenu:</b>  <i>APO-IBUPROFEN, APO-IBUPROFEN RAPID SOFT CAPSULES, DOLGIT, IBALGIN, IBALGIN BABY, IBALGIN GRIP, IBALGIN RAPID, IBUBERL PRO DĚTI PERORÁLNÍ SUSPENZE, IBUMAX, IBUMYL RAPID, IBUPROFEN GALMED<sup>®</sup>, IBUPROFEN AL<sup>®</sup>, IBUPROFEN DR. MAX POTAHOVANÉ TABLETY<sup>®</sup>, MODAFEN<sup>®</sup>, NUROFEN<sup>®</sup>, NUROFEN INSTANT ROZPUSTNÝ PRÁŠEK<sup>®</sup>, NUROFEN NEO OBALENÉ TABLETY<sup>®</sup>, NUROFEN NEO FEMINA OBALENÉ TABLETY<sup>®</sup>, NUROFEN PRO DĚTI<sup>®</sup>, NUROFEN PRO DĚTI JAHODA<sup>®</sup>, NUROFEN PRO DĚTI POMERANČ<sup>®</sup>, NUROFEN PRO DĚTI ACTIVE<sup>®</sup>, NUROFEN RAPID CAPSULES<sup>®</sup>, NUROFEN STOPGRIP<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem ketoprofenu:</b>  <i>KETONAL<sup>®</sup>, KETONAL FORTE<sup>®</sup>, KETONAL RETARD<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem kyseliny acetylsalicylové:</b>  <i>ACIFEIN<sup>®</sup>, ACYLCOFFIN<sup>®</sup>, ACYLPYRIN<sup>®</sup>, ACYLPYRIN + C<sup>®</sup>, ACYLPYRIN EFFERVESCENS<sup>®</sup>, AGGRENEX<sup>®</sup>, ANOPYRIN<sup>®</sup>, ASPIRIN<sup>®</sup>, ASPIRIN C<sup>®</sup>, ASPIRIN PROTECT<sup>®</sup>, BETAPRES TOBOLKY<sup>®</sup>, DUOPLAVIN<sup>®</sup>, GODASAL<sup>®</sup>, MIGRALGIN<sup>®</sup>, NEO-CEPHYL<sup>®</sup>, STACYL ENTEROSOLVENTNÍ TABLETY<sup>®</sup>, THOMAPYRIN<sup>®</sup>, VASOPIRIN<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem kyseliny tiaprofenové:</b>  <i>SURGAM LÉČIVA<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem lornoxikamu:</b></p>

<b>XEFO RAPID<sup>®</sup></b>
<b>Obchodované LP s obsahem meloxikamu:</b> APO-MELOXICA <sup>®</sup> , ARTRILOM <sup>®</sup> , MELOBAX TABLETY <sup>®</sup> , MELOCOX <sup>®</sup> , MELOVIS <sup>®</sup> , MELOXICAM MYLAN <sup>®</sup> , MELOXICAM-TEVA <sup>®</sup> , MELOXISTAD <sup>®</sup> , MOVALIS <sup>®</sup> , ORAMELLOX <sup>®</sup> , RECOXA <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem nimesulidu:</b> AULIN <sup>®</sup> , MESULID <sup>®</sup> , NIMED <sup>®</sup> , NIMESIL <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem piroxikamu:</b> FLAMEXIN <sup>®</sup> , HOTE MIN <sup>®</sup>

## Riziko

*Snížení glomerulární filtrace a vzniku renálního selhání. Snížení antihypertenzního účinku ACEI a možnost vzniku hyperkalémie, díky nedostatečné exkreci natria a kalía močí. Riziko výskytu LI zvyšuje současné užívání furosemidu. (24, 36-51)*

## Popis LI

*Jedná se o farmakodynamickou LI. Angiotenzin II je zodpovědný za vazokonstrikci eferentní arterioly renálního glomerulu a prostaglandiny za vazodilataci aferentní arterioly glomerulu, oba tyto jevy se podílejí na zvýšení glomerulární filtrace. ACEI zabraňují přeměně angiotenzinu I na angiotenzin II a NSAID inhibují tvorbu prostaglandinů, díky tomu dochází ke snížení glomerulární filtrace. Snížení glomerulární filtrace vede k retenci vody a elektrolytů, to je spojeno s rizikem renálního selhání a snížením účinku antihypertenziv zvláště u predisponovaných jedinců s onemocněním ledvin, seniorů a pacientů s objemovou deplecí. (24, 36-44, 52)*

*Snížení antihypertenzního účinku ACEI při současném podávání NSAID je rovněž vysvětlováno následovně. Antihypertenzní a vazodilatační účinek ACEI je dán inhibicí tvorby angiotenzinu II a aldosteronu a současně přítomným bradykininem, který není při terapii ACEI inaktivován. Bradykinin stimuluje uvolňování vazodilatačně působících prostaglandinů, jejichž účinkem je dosaženo další vazodilatace a snížení tlaku krve. Toto snížení tlaku je pro plný antihypertenzivní účinek ACEI nezbytné. Při současném podávání ACEI s NSAID, dochází vlivem účinku NSAID k inhibici syntézy prostaglandinů, včetně syntézy vazoaktivních prostaglandinů podílejících se na hypotenzním účinku ACEI, což má za následek snížení antihypertenzního účinku ACEI. Efekt této LI je výraznější u hypertoniků s nižší hladinou reninu, u kterých je vyvoláno snížení krevního tlaku především účinkem bradykininu. (53)*

## **Komentář**

*V IVI je interakce ACEI mimo imidaprilu s NSAID hodnocena jako „středně závažná“ pro všechny výše uvedené LL. Výjimkou jsou LI diklofenaku s cilazapilem, enalapilem, kaptopilem či ramipilem, kterou IVI hodnotí jako „závažnou“. MD hodnotí LI všech výše uvedených LL ze skupiny ACEI a NSAID shodně jako „moderate“. MD do interakce s NSAID zahrnuje i imidapril, u něž je LI se všemi výše uvedenými látkami ze skupiny NSAID rovněž hodnocena jako „moderate“. (24, 36-44, 54)*

*Zvláštní postavení má ve skupině NSAID kyselina acetylsalicylová (ASA), jejíž interakce s ACEI je podle některých studií závislá na dávce. Při podávání ASA v dávkách do 100 mg za den hodnotí IVI interakci s ACEI jako „nezávažnou“, při podávání 300 mg denně a více je poté tato LI hodnocena jako „středně závažná“. MD také uvádí možnost závislosti této LI na dávce ASA, současně konstatuje nutnost podrobnějšího studia této problematiky. (24, 36-44, 47)*

*V IVI je u imidaprilu popsána LI s ASA. Vzhledem k tomu, že v IVI není u imidaprilu popsána žádná další LI s LL ze skupiny NSAID, je LI imidaprilu s ASA věnována samostatná kapitola (viz 2.4.12). (24)*

*Některé LL ze skupiny NSAID jsou spojovány s vyšším kardiovaskulárním rizikem, patří mezi ně zejména koxiby (celekoxib, etorikoxib) a diklofenak. Kardiovaskulární riziko se zvyšuje s délkou terapie a použitou vyšší denní dávkou. Tyto látky by neměli užívat pacienti se srdečním selháním (NYHA II – IV), ischemickou chorobou srdeční, po infarktu myokardu či cévní mozkové příhodě. Podávání těchto LL by mělo být pečlivě zváženo u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory, jako je např. vysoký krevní tlak, zvýšená hladina cholesterolu nebo onemocnění diabetem mellitem. (55-58)*

*Problematika enalaprilu a kaptoprilu je podrobněji diskutována v kapitole 2.4.1.*

## **Management**

*Při nutnosti podávání ACEI současně s NSAID je nezbytné laboratorně monitorovat ledvinné funkce, příznaky zadržování elektrolytů a kontrolovat účinnost antihypertenzní léčby pravidelným měřením krevního tlaku. V případě potřeby je nutné včas upravit dávkování LL nebo je vysadit. S opatrností se musí přistupovat k pacientům s renálním onemocněním, seniorům a pacientům s objemovou deplecí. Zvláštní pozornost musí být věnována i pacientům s chronickým srdečním selháním a po infarktu myokardu. (24, 36-44, 47, 59-64)*



## Dispensace

Lékárník věnuje pozornost tomu, zda je užívání NSAID u pacienta skutečně indikováno a jak dlouho má pacient kombinaci ACEI a NSAID užívat, neboť nejčastěji je výskyt této LI popisován u pacientů chronicky užívajících NSAID, nelze však vyloučit, že k LI nedojde krátce po zahájení souběžného užívání ACEI a NSAID. Důležitá je i dávka NSAID, neboť např. při dlouhodobém užívání nízkých dávek ASA (do 100 mg denně) pravděpodobně nedochází ke klinicky významnému ovlivnění ledvinných funkcí ani hladiny krevního tlaku. Významnou roli ve výskytu této LI hraje i zdravotní stav pacienta, proto lékárník rozhovorem s pacientem či z lékové historie zjistí jaké další LP pacient užívá a jakými onemocněními trpí. Zaměřuje se na to, zda patří pacient do rizikové skupiny predisponované k výskytu této LI, jako jsou pacienti se selháním ledvin, pacienti s objemovou deplecí a senioři. Zvýšené riziko při užívání NSAID je i u pacientů s chronickým srdečním selháním a u pacientů po infarktu myokardu, vyjma užívání ASA v dávkách do 100 mg denně, které má kardioprotektivní účinek. Současně věnuje lékárník pozornost LL ovlivňujícím hospodaření s vodou a elektrolyty a způsobujícím hyperkalémií jako jsou např. kalium šetřících diuretika, blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II (sartany), další LL ze skupiny NSAID, heparin a nízkomolekulární hepariny, digitalis, succinylcholin, cyklosporin a vysoké dávky trimetoprimu. Riziko výskytu této LI zvyšuje i současné užívání furosemidu. Pozornost by měl lékárník věnovat i dalším LL, které mohou zvyšovat krevní tlak, jako jsou např. sympatomimetika (kofein, efedrin, fenylefrin), glukokortikoidy, mineralokortikoidy, kontraceptiva, cyklosporin a takrolimus, tricyklická antidepresiva, aj. (24, 32, 36-44, 47, 59, 61-63, 65, 66)

Lékárník informuje pacienta o vlivu LI ACEI s NSAID na snížení antihypertenzního účinku ACEI a zhoršení ledvinných funkcí. Ptá se pacienta, zda má tyto LL předepsané poprvé a pokud je již užíval, jak byla léčba snášena a zda při ní byli pacientovi monitorovány ledvinné funkce, hladiny elektrolytů a měření krevní tlak. U pacienta, který má kombinaci ACEI s NSAID nově nasazenou se lékárník zajímá, zda ho lékař na rizika spojená s touto kombinací LL upozornil a dohodl se s ním na pravidelném monitoringu ledvinných funkcí, hladiny elektrolytů a měření krevního tlaku. V případě, že nebyla učiněna žádná opatření nebo předepsal NSAID jiný lékař než ACEI, bez obeznámení se s další farmakoterapií pacienta, zváží lékárník další postup dle informací, které o pacientovi má. Pokud se jedná o dobře kompenzovaného pacienta s arteriální hypertenzí, což lze ověřit přeměřením krevního tlaku v lékárně, který nepatří do rizikové skupiny pro výskyt LI, lze navrhnout dočasné monitorování LI pravidelným měřením krevního tlaku a zaznamenáváním jeho hodnot v domácím prostředí nebo v lékárně. Lékárník upozorní pacienta o nutnosti

informovat předepisujícího lékaře ACEI o skutečnosti, že užívá NSAID na následující kontrole. Pokud pacient naměří opakovaně zvýšené hodnoty krevního tlaku oproti normálu, kontaktuje předepisujícího lékaře ACEI a dohodne se s ním na dalším postupu. Nutné je kontaktovat lékaře i v případě, že se u pacienta vyskytnou příznaky akutního renálního selhání, jako je nevolnost a zvracení, oligurie, dušnost, periferní edém, slabost, zmatenost a křeče nebo příznaky hyperkalémie jako je svalová slabost až paralýza, nepravidelný srdeční tep, bušení srdce, apatie, zmatenost nebo mravenčení končetin. (24, 32, 36-44, 67, 68)

Lékárník doporučí pacientovi vyrovnaný příjem potravin s vysokým obsahem draslíku. Zeleninou s vysokým obsahem draslíku jsou např. rajčata, papriky, brokolice, šalotka, brambory (nutno oloupat a pokrátit, namočit alespoň na 2 hodiny, slít vodu a uvařit), celer, petržel, sušené houby a zelenina, červená řepa, zelený hrášek a zeleninové protlaky. Z ovoce pak např. banány, meruňky, peckoviny, cukrový meloun, hroznové víno, hrozinky, ořechy, fíky, sušené ovoce a ovocné džusy. Bohaté na obsah draslíku jsou i luštěniny, a to čočka, fazole, sója a hrách. Maso by pro snížení obsahu draslíku mělo být podáváno vařené. Významným zdrojem draslíku je i káva a černý čaj. Pozor si musí dát pacient také na přípravky nahrazující kuchyňskou sůl, které velmi často obsahují chlorid draselný. Důležité je i omezení konzumace slaných jídel a dodržování pitného režimu. Lékárník rovněž upozorní pacienta, aby k této kombinaci předepsaných léčiv již neuzíval další LL ze skupiny NSAID. (32-34, 67)

Pokud se jedná o rizikového pacienta, který není monitorován, či pacienta u kterého se po předešlém užívání ACEI s NSAID vyskytly příznaky akutního renálního selhání, hyperkalémie nebo vysoké hodnoty krevního tlaku, kontaktuje lékárník lékaře a informuje ho o zachycené LI a nutnosti pravidelného monitoringu pacienta. Případně může doporučit úpravu farmakoterapie podle povahy onemocnění a stavu pacienta. (24, 36-44)

#### 2.4.4 Cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, kaptopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril + eplerenon

<b>Obchodované LP s obsahem cilazaprilu:</b>
CAZACOMBI <sup>®</sup> , CAZAPROL <sup>®</sup> , INHIBACE <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem enalaprilu:</b>
APO-ENALAPRIL <sup>®</sup> , BERLIPRIL <sup>®</sup> , ELERNAP <sup>®</sup> , ENALAPRIL VITABALANS <sup>®</sup> , ENAP <sup>®</sup> , ENAP-H <sup>®</sup> , ENAP-HL <sup>®</sup> , ENAPRIL <sup>®</sup>

<p><b>Obchodované LP s obsahem fosinoprilu:</b></p> <p><i>FOSINOPRIL +PHARMA<sup>®</sup>, FOSINOPRIL-TEVA<sup>®</sup>, MONACE COMBI<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem imidaprilu:</b></p> <p><i>TANATRIL<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem kaptoprilu:</b></p> <p><i>TENSIOMIN<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem lisinoprilu:</b></p> <p><i>AMESOS<sup>®</sup>, DAPRIL<sup>®</sup>, DIROTON<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem perindoprilu:</b></p> <p><i>AMLESSA<sup>®</sup>, APO-PERINDO<sup>®</sup>, APO-PERINDO COMBI<sup>®</sup>, GLEPERIL<sup>®</sup>, GLEPERIL COMBI<sup>®</sup>, NOLIPREL NEO<sup>®</sup>, PERINALON<sup>®</sup>, PERINDOPRIL ARGININE /AMLODIPINE SERVIER<sup>®</sup>, PERINDOPRIL ARGININE /INDAPAMIDE SERVIER<sup>®</sup>, PERINDOPRIL ARGININE SERVIER<sup>®</sup>, PERINDOPRIL ARGININE SERVIER ORODISPERZNÍ TABLETY<sup>®</sup>, PERINDOPRIL JS PARTNER<sup>®</sup>, PERINDOPRIL MYLAN<sup>®</sup>, PERINDOPRIL PMCS<sup>®</sup>, PERINDOPRIL-RATIOPHARM<sup>®</sup>, PERINDOPRIL/INDAPAMID MYLAN<sup>®</sup>, PERINPA<sup>®</sup>, PRENESSA<sup>®</sup>, PRENESSA ORO TAB<sup>®</sup>, PRENEWEL<sup>®</sup>, PRESTANCE<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO COMBI<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO FORTE<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO FORTE ORODISPERZNÍ TABLETY<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO ORODISPERZNÍ TABLETY<sup>®</sup>, TONARSSA<sup>®</sup>, VIDONORM TABLETY<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem quinaprilu:</b></p> <p><i>ACCUPRO<sup>®</sup>, ACCUZIDE<sup>®</sup>, QUINAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZID AUROBINDO POTAHOVANÉ TBL. <sup>®</sup>, STADAPRESS<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem ramiprilu:</b></p> <p><i>ACESIAL<sup>®</sup>, AMPRILAN<sup>®</sup>, AMPRILAN H<sup>®</sup>, EGIRAMLON<sup>®</sup>, HARTIL-H TABLETY<sup>®</sup>, MEDORAM<sup>®</sup>, MEDORAM PLUS H<sup>®</sup>, MIRIL<sup>®</sup>, PIRAMIL<sup>®</sup>, PIRAMIL COMBI<sup>®</sup>, RAMICARD<sup>®</sup>, RAMIGAMMA<sup>®</sup>, RAMIL<sup>®</sup>, RAMIPRIL ACTAVIS<sup>®</sup>, RAMIPRIL H ACTAVIS<sup>®</sup>, RAMIPRIL-POLPHARMA TVRDÉ TOBOLKY<sup>®</sup>, TRIASYN<sup>®</sup>, TRITACE<sup>®</sup>, TRITAZIDE<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem trandolaprilu:</b></p> <p><i>TRANDOLAPRIL MYLAN<sup>®</sup>, TRANDOLAPRIL-RATIOPHARM<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem eplerenonu:</b></p> <p><i>EPLERENON SANDOZ<sup>®</sup>, INSPRA<sup>®</sup></i></p>

## **Riziko**

*Vzniku závažné hyperkalémie a srdečních arytmií, které mohou vést k úmrtí pacienta. (24, 69-72)*

## **Popis LI**

*Jedná se o farmakodynamickou interakci, která vede ke zvýšení hladiny draslíku v krvi. K tomuto jevu dochází díky retenci draslíku vlivem ACEI, které snižují plazmatickou hladinu aldosteronu a vlivem eplerenonu, který patří mezi kalium šetřící diuretika. Eplerenon se váže na mineralokortikoidní receptory v ledvinných tubulech, kde působí jako antagonist aldosteronu a snižuje tak sekreci draslíku ve sběrných kanálcích nefronu. (24, 69, 73, 74)*

## **Komentář**

*V IVI je LI eplerenonu s ACEI hodnocena jako „velmi závažná“. MD hodnotí tuto LI jako „major“. (24, 69)*

*Problematika enalaprilu a kaptoprilu je podrobněji diskutována v kapitole 2.4.1.*

## **Management**

*Před nasazením eplerenonu k terapii ACEI musí být u pacienta nastavena sérová hladina draslíku, neboť kalémie nad 5,0 mmol/l je kontraindikací pro zahájení terapie eplerenonem. Při souběžném podávání ACEI a eplerenonu, je nezbytné pečlivě monitorovat renální funkce a sérové koncentrace draslíku, zvláště u pacientů s porušenými ledvinnými a jaterními funkcemi, u seniorů a pacientů s diabetem mellitem. Při naměřené kalémie nad 5,5 mmol/l je nezbytné okamžitě přerušit terapii eplerenonem. Ke kombinaci ACEI a eplerenonu nesmí být přidán blokátor receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II (sartan). Tato trojkombinace je kontraindikována. (24, 69, 73, 74)*

## **Dispenzace**

*Eplerenon je indikován pro léčbu stabilizovaných pacientů se systolickou dysfunkcí levé komory po nedávno prodělaném infarktu myokardu nebo systolickou dysfunkcí levé komory u pacientů se srdečním selháním, u kterých snižuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. (70, 71, 73-75)*

*Lékárník se pacienta ptá, zda má tuto farmakoterapii nově nasazenou nebo ji již nějaký čas užívá, pokud nebyla kombinace předepsaná stejným lékařem, kontroluje lékárník, jestli byl předepisující lékař eplerenonu obeznámen se skutečností, že pacient užívá*

ACEI, neboť současné užívání ACEI a eplerenonu může zvyšovat riziko hyperkalémie. V případě, že má pacient eplerenon nově nasazený zajímá se lékárník, zda u něj byly provedeny odběry krve pro kontrolu sérové koncentrace draslíku a zda pacient trpí nějakým onemocněním ledvin či jater. U pacienta, který kombinaci těchto LL již užíval, se lékárník ptá, jak pacient léčbu snáší a zda se u něj vyskytly nějaké příznaky hyperkalémie. Dále lékárník z lékové historie pacienta či rozhovorem s ním zjistí, jaké další LL pacient užívá a zaměřuje se na LL se schopností zvyšovat sérovou koncentraci draslíku. Zajímá se též, jakými onemocněními pacient trpí a jak často u něj jsou či mají být monitorovány sérové hladiny draslíku a ledvinné funkce. Podle získaných informací určí lékárník, jak velké je riziko výskytu hyperkalémie u konkrétního pacienta a zda byla učiněna všechna opatření pro bezpečné užívání kombinace ACEI a eplerenonu. Rizikovou skupinou jsou pacienti s onemocněním ledvin nebo jater, senioři, pacienti s intenzivní diuretickou léčbou a diabetici. Kalémii zvyšují mimo ACEI a eplerenonu také např. blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II (sartany), NSAID, heparin a nízkomolekulární hepariny, digitalis, succinylcholin, cyklosporin a vysoké dávky trimetoprimu. (24, 32, 69, 73, 74)

Pokud u pacienta není monitorována sérová koncentrace draslíku nebo patří do rizikové skupiny a užívá navíc další LL způsobující hyperkalémii nebo se u pacienta vyskytl některý z příznaků hyperkalémie, kontaktuje lékárník lékaře a informuje ho o zachycené LI a nutnosti pravidelného monitoringu pacienta či vysazení eplerenonu. (24, 69, 73, 74)

Při výdeji upozorní lékárník pacienta na možnost vzniku hyperkalémie u této kombinace LL. Upozorní pacienta, že nesmí užívat žádný LP nebo doplněk stravy s obsahem draslíku, pokud tak neurčí lékař. Současně pacientovi doporučí vyrovnaný příjem potravin s vysokým obsahem draslíku. Zeleninou s vysokým obsahem draslíku jsou např. rajčata, papriky, brokolice, šalotka, brambory (nutno oloupat a pokrájet, namočit alespoň na 2 hodiny, slít vodu a uvařit), celer, petržel, sušené houby a zelenina, červená řepa, zelený hrášek a zeleninové protlaky. Z ovoce pak např. banány, meruňky, peckoviny, cukrový meloun, hroznové víno, hrozinky, ořechy, fíky, sušené ovoce a ovocné džusy. Bohaté na obsah draslíku jsou i luštěniny, a to čočka, fazole, sója a hrách. Maso by pro snížení obsahu draslíku mělo být podáváno vařené. Významným zdrojem draslíku je rovněž káva a černý čaj. Pozor si musí dát pacient také na přípravky nahrazující kuchyňskou sůl, které velmi často obsahují chlorid draselný. (33, 34, 73, 74)

Dále by neměl pacient užívat při samoléčbě LL ze skupiny NSAID, lékem volby by měl být paracetamol. Důležité je také dodržování pitného režimu, aby se předešlo dehydrataci a zhoršení renálních funkcí s možností vzniku hyperkalémie. (73, 74)

*Nakonec lékárník poučí pacienta, aby kontaktoval lékaře v případě, že se u něj vyskytnou příznaky hyperkalémie, jako je svalová slabost až paralýza, nepravidelný srdeční tep, bušení srdce, apatie, brnění kolem úst, trnutí jazyka, zmatenost nebo mravenčení končetin. (32, 34, 35)*

#### 2.4.5 *Cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, kaptopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril + everolimus*

<p><b>Obchodované LP s obsahem cilazaprilu:</b>  <i>CAZACOMBI<sup>®</sup>, CAZAPROL<sup>®</sup>, INHIBACE<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem enalaprilu:</b>  <i>APO-ENALAPRIL<sup>®</sup>, BERLIPRIL<sup>®</sup>, ELERNAP<sup>®</sup>, ENALAPRIL VITABALANS<sup>®</sup>, ENAP<sup>®</sup>, ENAP-H<sup>®</sup>, ENAP-HL<sup>®</sup>, ENAPRIL<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem fosinoprilu:</b>  <i>FOSINOPRIL +PHARMA<sup>®</sup>, FOSINOPRIL-TEVA<sup>®</sup>, MONACE COMBI<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem imidaprilu:</b>  <i>TANATRIL<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem kaptoprilu:</b>  <i>TENSIOMIN<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem lisinoprilu:</b>  <i>AMESOS<sup>®</sup>, DAPRIL<sup>®</sup>, DIROTON<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem perindoprilu:</b>  <i>AMLESSA<sup>®</sup>, APO-PERINDO<sup>®</sup>, APO-PERINDO COMBI<sup>®</sup>, GLEPERIL<sup>®</sup>, GLEPERIL COMBI<sup>®</sup>, NOLIPREL NEO<sup>®</sup>, PERINALON<sup>®</sup>, PERINDOPRIL ARGININE /AMLODIPINE SERVIER<sup>®</sup>, PERINDOPRIL ARGININE /INDAPAMIDE SERVIER<sup>®</sup>, PERINDOPRIL ARGININE SERVIER<sup>®</sup>, PERINDOPRIL ARGININE SERVIER ORODISPERZNÍ TABLETY<sup>®</sup>, PERINDOPRIL JS PARTNER<sup>®</sup>, PERINDOPRIL MYLAN<sup>®</sup>, PERINDOPRIL PMCS<sup>®</sup>, PERINDOPRIL-RATIOPHARM<sup>®</sup>, PERINDOPRIL/INDAPAMID MYLAN<sup>®</sup>, PERINPA<sup>®</sup>, PRENESSA<sup>®</sup>, PRENESSA ORO TAB<sup>®</sup>, PRENEWEL<sup>®</sup>, PRESTANCE<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO COMBI<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO FORTE<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO FORTE ORODISPERZNÍ TABLETY<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO ORODISPERZNÍ TABLETY<sup>®</sup>, TONARSSA<sup>®</sup>, VIDONORM TABLETY<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem quinaprilu:</b>  <i>ACCUPRO<sup>®</sup>, ACCUZIDE<sup>®</sup>, QUINAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZID AUROBINDO POTAHOVANÉ TBL. <sup>®</sup>, STADAPRESS<sup>®</sup></i></p>

**Obchodované LP s obsahem ramiprilu:**

ACESIAL<sup>®</sup>, AMPRILAN<sup>®</sup>, AMPRILAN H<sup>®</sup>, EGIRAMLON<sup>®</sup>, HARTIL-H TABLETY<sup>®</sup>, MEDORAM<sup>®</sup>, MEDORAM PLUS H<sup>®</sup>, MIRIL<sup>®</sup>, PIRAMIL<sup>®</sup>, PIRAMIL COMBI<sup>®</sup>, RAMICARD<sup>®</sup>, RAMIGAMMA<sup>®</sup>, RAMIL<sup>®</sup>, RAMIPRIL ACTAVIS<sup>®</sup>, RAMIPRIL H ACTAVIS<sup>®</sup>, RAMIPRIL-POLPHARMA TVRDÉ TOBOLKY<sup>®</sup>, TRIASYN<sup>®</sup>, TRITACE<sup>®</sup>, TRITAZIDE<sup>®</sup>

**Obchodované LP s obsahem trandolaprilu:**

TRANDOLAPRIL MYLAN<sup>®</sup>, TRANDOLAPRIL-RATIOPHARM<sup>®</sup>

**Obchodované LP s obsahem everolimu:**

AFINITOR<sup>®</sup>, CERTICAN<sup>®</sup>, VOTUBIA<sup>®</sup>

**Riziko**

*Zvýšeného výskytu angioedému při souběžném užívání ACEI a everolimu. (24, 76-80)*

*Zvýšení plazmatické koncentrace a toxicity everolimu při souběžném podávání s kaptoprilem. (76, 80, 81)*

**Popis LI**

*Přesný mechanismus LI ACEI s everolimem je neznámý. (24, 76)*

*Kaptopril je mírný inhibitor P-glykoproteinu a everolimus je současně jeho středně silným inhibítorem i substrátem. Ke zvýšení plazmatické koncentrace everolimu může dojít díky sníženému vylučování everolimu P-glykoproteinovými transportéry vlivem inhibice těchto transportérů kaptoprilem a samotným everolimem. Jedná se o farmakokinetickou LI. (76, 80, 81)*

**Komentář**

*LI ACEI a everolimu, jejímž výsledkem je zvýšené riziko výskytu angioedému, je uvedena jak v IVI, tak i v MD. IVI hodnotí LI všech ACEI a everolimu vždy dvěma články, v prvním je tato LI hodnocena jako „středně závažná“ s konstatováním že výskyt angioedému může být závislý na výši dávky obou LL a v druhém je LI hodnocena jako „závažná“. MD hodnotí tuto LI u enalaprilu, fosinoprilu, kaptoprilu, lisinoprilu, perindoprilu, quinaprilu, ramiprilu a trandolaprilu jako „major“. LI interakce cilazaprilu a imidaprilu s everolimem není v MD uvedena. (24, 28, 76)*

*U kaptoprilu se navíc MD zmiňuje o další LI s everolimem, kdy dochází vlivem inhibice P-glykoproteinu kaptoprilem ke zvýšení plazmatické koncentrace everolimu. Tuto LI hodnotí MD jako „major“. (44, 76)*

*Problematika enalaprilu a kaptoprilu je podrobněji diskutována v kapitole 2.4.1.*

## **Management**

*Při nutnosti souběžném podávání ACEI a everolimu je potřeba postupovat opatrně, neboť je zde zvýšená možnost výskytu angioedému. Výskyt angioedému může být závislý na dávce obou LL. Pokud je to možné je lepší se této kombinaci vyhnout a zvážit výměnu ACEI za jinou LL např. za blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II (sartany), u kterých nebyla LI s everolimem popsána. (24, 76)*

*Při podávání everolimu s inhibitory P-glykoproteinu, jako je kaptopril, se doporučuje sledovat plazmatické hladiny everolimu u pacienta a podle toho snížit užívanou dávku everolimu, či změnit dávkovací schéma. Pokud je to možné je opět lepší se této kombinaci vyhnout a zvážit výměnu kaptoprilu za jinou LL, např. za některý z blokátorů receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II (sartany), u kterých nebyla LI s everolimem popsána. (24, 76)*

## **Dispenzace**

*V případě, že se lékárník s kombinací ACEI s everolimem setká, kontaktuje lékaře a informuje ho o nalezené LI a možnosti vzniku angioedému, jehož výskyt může být závislý na dávce obou LL. Přesto vzhledem k závažnosti možné LI doporučí lékaři převedení pacienta z ACEI na blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II (sartany), u nichž není tato LI popisována. (24, 76)*

*Pokud lékař na kombinaci ACEI a everolimu trvá, poučí lékárník pacienta o možnosti výskytu angioedému a jeho projevech. Angioedém je lokalizovaný otok hlubších vrstev kůže a podkoží nebo sliznice, doprovázený kopřivkou nebo bez ní. Kůže při něm nečervená a nesvědí. Nejčastěji dochází k otoku víček, rtů, krku, jazyka a hrtanu s rizikem udušení pacienta. Otok střevní sliznice může napodobovat akutní břišní příhodu s příznaky jako je nevolnost, zvracení, průjem a bolest břicha. Při otoku sliznice močových cest dochází k retenci moči. Postižena může být i centrální nervová soustava. V případě, že se u pacienta objeví některý z příznaků angioedému měl by neprodleně kontaktovat lékaře. (80, 82)*



Konkrétně s kombinací kaptoprilu a everolimu, by se neměl lékárník setkat příliš často, neboť pro dlouhodobé užívání jsou dnes preferovány ACEI s dlouhým biologickým poločasem, které se podávají jen jednou denně. Kaptopril je nutné z důvodu krátkého poločasu užívat třikrát denně (viz 2.4.1). (18, 19, 21, 83)

Pokud se i přes to lékárník s kombinací kaptoprilu a ACEI setká, kontaktuje lékaře a informuje ho o nalezené LI, která může způsobovat angioedém a zvyšovat sérovou koncentraci a toxicitu everolimu díky inhibici P-glykoproteinu. U takovýchto pacientů by měla být sledována sérová hladina everolimu a podle toho upraveno jeho dávkování. Lékárník se informuje v jaké indikaci je kaptopril předepsán a jak dlouho má být užíván pacientem. V případě, že je záměrem lékaře dlouhodobá terapie kaptoprilem, doporučí lékárník převedení pacienta z kaptoprilu na některý z blokátorů receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II (sartany), u nichž nejsou tyto LI popisovány a jsou zároveň vhodnější pro dlouhodobou terapii než kaptopril. (18, 19, 24, 44, 76, 80, 81, 83)

V případě, že lékař na kombinaci kaptoprilu a everolimu trvá, poučí lékárník pacienta o riziku výskytu angioedému a možnosti čtenějšího výskytu nežádoucích účinků everolimu, díky jeho zvýšeným plazmatickým hladinám. Dále lékárník upozorní pacienta, aby pokud možno neužíval žádné další LL, které jsou rovněž inhibitory P-glykoproteinu nebo CYP3A4, jako jsou např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, klarythromycin, erythromycin, ritonavir, indinavir a také se vyvaroval pití grapefruitové šťávy. Před předepsáním nového LP by měl pacient lékaře vždy upozornit na LL, které užívá. Nakonec lékárník pacienta poučí, aby při výskytu příznaků angioedému či některého z nežádoucích účinků everolimu neprodleně kontaktoval lékaře. (24, 44, 76, 80)

#### 2.4.6 Cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, kaptopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril + furosemid

<b>Obchodované LP s obsahem cilazaprilu:</b> CAZACOMBI <sup>®</sup> , CAZAPROL <sup>®</sup> , INHIBACE <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem enalaprilu:</b> APO-ENALAPRIL <sup>®</sup> , BERLIPRIL <sup>®</sup> , ELERNAP <sup>®</sup> , ENALAPRIL VITABALANS <sup>®</sup> , ENAP <sup>®</sup> , ENAP-H <sup>®</sup> , ENAP-HL <sup>®</sup> , ENAPRIL <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem fosinoprilu:</b> FOSINOPRIL +PHARMA <sup>®</sup> , FOSINOPRIL-TEVA <sup>®</sup> , MONACE COMBI <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem imidaprilu:</b>

<i>TANATRIL<sup>®</sup></i>
<b>Obchodované LP s obsahem kaptoprilu:</b> <i>TENSIOMIN<sup>®</sup></i>
<b>Obchodované LP s obsahem lisinoprilu:</b> <i>AMESOS<sup>®</sup>, DAPRIL<sup>®</sup>, DIROTON<sup>®</sup></i>
<b>Obchodované LP s obsahem perindoprilu:</b> <i>AMLESSA<sup>®</sup>, APO-PERINDO<sup>®</sup>, APO-PERINDO COMBI<sup>®</sup>, GLEPERIL<sup>®</sup>, GLEPERIL COMBI<sup>®</sup>, NOLIPREL NEO<sup>®</sup>, PERINALON<sup>®</sup>, PERINDOPRIL ARGININE /AMLODIPINE SERVIER<sup>®</sup>, PERINDOPRIL ARGININE /INDAPAMIDE SERVIER<sup>®</sup>, PERINDOPRIL ARGININE SERVIER<sup>®</sup>, PERINDOPRIL ARGININE SERVIER ORODISPERZNÍ TABLETY<sup>®</sup>, PERINDOPRIL JS PARTNER<sup>®</sup>, PERINDOPRIL MYLAN<sup>®</sup>, PERINDOPRIL PMCS<sup>®</sup>, PERINDOPRIL-RATIOPHARM<sup>®</sup>, PERINDOPRIL/INDAPAMID MYLAN<sup>®</sup>, PERINPA<sup>®</sup>, PRENESSA<sup>®</sup>, PRENESSA ORO TAB<sup>®</sup>, PRENEWEL<sup>®</sup>, PRESTANCE<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO COMBI<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO FORTE<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO FORTE ORODISPERZNÍ TABLETY<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO ORODISPERZNÍ TABLETY<sup>®</sup>, TONARSSA<sup>®</sup>, VIDONORM TABLETY<sup>®</sup></i>
<b>Obchodované LP s obsahem quinaprilu:</b> <i>ACCUPRO<sup>®</sup>, ACCUZIDE<sup>®</sup>, QUINAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZID AUROBINDO POTAHOVANÉ TBL. <sup>®</sup>, STADAPRESS<sup>®</sup></i>
<b>Obchodované LP s obsahem ramiprilu:</b> <i>ACESIAL<sup>®</sup>, AMPRILAN<sup>®</sup>, AMPRILAN H<sup>®</sup>, EGIRAMLON<sup>®</sup>, HARTIL-H TABLETY<sup>®</sup>, MEDORAM<sup>®</sup>, MEDORAM PLUS H<sup>®</sup>, MIRIL<sup>®</sup>, PIRAMIL<sup>®</sup>, PIRAMIL COMBI<sup>®</sup>, RAMICARD<sup>®</sup>, RAMIGAMMA<sup>®</sup>, RAMIL<sup>®</sup>, RAMIPRIL ACTAVIS<sup>®</sup>, RAMIPRIL H ACTAVIS<sup>®</sup>, RAMIPRIL-POLPHARMA TVRDÉ TOBOLKY<sup>®</sup>, TRIASYN<sup>®</sup>, TRITACE<sup>®</sup>, TRITAZIDE<sup>®</sup></i>
<b>Obchodované LP s obsahem trandolaprilu:</b> <i>TRANDOLAPRIL MYLAN<sup>®</sup>, TRANDOLAPRIL-RATIOPHARM<sup>®</sup></i>
<b>Obchodované LP s obsahem furosemidu:</b> <i>FURON<sup>®</sup>, FURORESE<sup>®</sup>, FUROSEMID - SLOVAKOFARMA FORTE<sup>®</sup></i>

## Riziko

Vzácně se vyskytujícího renálního selhání, které se zvyšuje při současném podávání NSAID. (24, 84, 85)

*Výskytu posturální hypotenze po první dávce ACEI přidaného k již probíhající terapii furosemidem. (84, 86)*

### **Popis LI**

*Přesný mechanismus LI s následkem renálního selhání není znám. Jde pravděpodobně o farmakodynamickou LI. (24)*

*K posturální hypotenzi dochází pravděpodobně díky vazodilataci a relativní intravaskulární objemové depleci. Jedná se o farmakodynamickou LI. (84)*

### **Komentář**

*IVI uvádějí jako důsledek LI ACEI a furosemidu možnost renálního selhání a hodnotí tuto LI jako „středně závažnou“. MD u LI ACEI s furosemidem neuvádí riziko renálního selhání, ale zmiňuje možnost vzniku posturální hypotenze po první dávce ACEI přidaného k dosavadní terapii furosemidem. Tato LI je hodnocena jako „moderate“. (24, 84)*

*Problematika enalaprilu a kaptoprilu je podrobněji diskutována v kapitole 2.4.1.*

### **Management**

*Aby se předešlo renálnímu selhání je potřeba před zahájením terapie ACEI u pacientů léčených furosemidem nejprve vyrovnat vodní a elektrolytovou hladinu. Při nutnosti podávání pacientům NSAID spolu s kombinací ACEI a furosemidu je třeba monitorovat ledvinné funkce, a to zvláště pacientům s onemocněním ledvin a seniorům. (24, 84)*

*Pro snížení rizika výskytu posturální hypotenze po první dávce ACEI, se doporučuje 2 – 3 dny před zahájení léčby ACEI vysadit furosemid. Jestliže není toto opatření z nějakého důvodu možné, zahajuje se léčba ACEI v noci za pečlivého monitorování krevního tlaku, kvůli riziku výskytu závažné hypotenze po dobu 4 hodin po podání první dávky. Poté se ještě po dobu dvou týdnů po úpravě dávky sleduje krevní tlak, stav tekutin a tělesná váha pacienta. Pokud při léčbě samotným ACEI nedojde k dostatečné kontrole krevního tlaku či srdečního selhání opět se pomalu k ACEI furosemid nasadí. (84, 86)*

### **Dispenzace**

*Lékárník se pacienta ptá, zda má léčbu furosemidem a ACEI nově nasazenou, nebo ji již nějaký čas užívá. Věnuje rovněž pozornost tomu, zda je léčba furosemidem u pacienta skutečně indikovaná a jak dlouho má být pacient kombinací léčen, neboť při dlouhodobém užívání furosemidu je nezbytné pravidelně monitorovat sérové koncentrace elektrolytů, a to zejména draslíku, sodíku a vápníku. Dále pak sérové koncentrace hydrogenuhličitanu,*

*kreatininu, kyseliny močové a močoviny a sledovat glykémii. Nezbytná je i kontrola hydratace, a to zvláště u seniorů, kde může dojít vlivem zvýšené diurézy k dehydrataci, hypovolémii či oběhovému kolapsu. Léčba furosemidem je indikovaná při edémech vyvolaných poruchami srdeční, ledvinné či jaterní funkce, u edémů při popáleninách a u léčby hypertenze při významném snížení glomerulární filtrace, kterou již nelze léčit sulfonamidovými diuretiky z důvodu jejich neúčinnosti nebo u současné léčby hypertenze a závažného městnavého srdečního selhání. V případě, že má pacient ACEI nově předepsaný nebo u něj došlo ke zvýšení dávky ACEI, zkontroluje lékárník, že lékař tento fakt zohlednil a upravil podle toho dávkování obou LL. Léčba furosemidem by měla být 2 – 3 dny před nasazením či zvýšením dávky ACEI dočasně přerušena nebo by měla být alespoň snížena dávka furosemidu. Pokud lékař pacienta nemonitoruje nebo není léčba furosemidem u pacienta indikovaná kontaktuje lékárník lékaře a konzultuje s ním dávkování, další monitoring pacienta, případně změnu furosemidu za jiné diuretikum nebo vhodnější LL z jiné skupiny léčiv. (24, 84, 86)*

*Lékárník pacienta při výdeji upozorní na možnost vzniku ortostatické hypotenze po první dávce ACEI přidaného k dosavadní léčbě furosemidem a zdůrazní důležitost dodržení doporučeného dávkovacího schéma obou LL. Poučí rovněž pacienta, aby rychle nevstával ze sedu či lehu. Dále lékárník informuje pacienta o tom, že tato kombinace může vzácně negativně ovlivnit ledvinné funkce, avšak tomu by se mělo předejít pravidelným monitoringem ledvinných funkcí lékařem. Zajímá se, zda pacient trpí nějakým onemocněním ledvin, neboť riziko výskytu renálního selhání je právě u pacientů s ledvinným onemocněním, seniorů nebo při současné užívání NSAID výrazně vyšší. Proto by neměl pacient užívat při samoléčení NSAID, lékem volby by pro něj měl být paracetamol. Při nutnosti nasazení léčby NSAID by měl pacient informovat předepisujícího lékaře o skutečnosti, že užívá ACEI a furosemid. (24, 84, 86)*

*Nakonec poučí lékárník pacienta, aby při výskytu ortostatické hypotenze či příznaků akutního renálního selhání jako je nevolnost a zvracení, oligurie, dušnost, periferní edém, slabost, zmatenost a křeče kontaktoval lékaře. U seniorů je rovněž důležité zdůraznit nutnost zajištění dostatečného příjmu tekutin. V případě akutní změny zdravotního stavu např. při infekčních onemocněních, průjmech, zvracení je nutné snížit dávku furosemidu nebo ho dočasně vysadit, aby se zabránilo dehydrataci pacienta. (67, 68)*

2.4.7 Cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, kaptopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril + chlorid draselný

<b>Obchodované LP s obsahem cilazaprilu:</b> CAZACOMBI <sup>®</sup> , CAZAPROL <sup>®</sup> , INHIBACE <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem enalaprilu:</b> APO-ENALAPRIL <sup>®</sup> , BERLIPRIL <sup>®</sup> , ELERNAP <sup>®</sup> , ENALAPRIL VITABALANS <sup>®</sup> , ENAP <sup>®</sup> , ENAP-H <sup>®</sup> , ENAP-HL <sup>®</sup> , ENAPRIL <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem fosinoprilu:</b> FOSINOPRIL +PHARMA <sup>®</sup> , FOSINOPRIL-TEVA <sup>®</sup> , MONACE COMBI <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem imidaprilu:</b> TANATRIL <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem kaptoprilu:</b> TENSIOMIN <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem lisinoprilu:</b> AMESOS <sup>®</sup> , DAPRIL <sup>®</sup> , DIROTON <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem perindoprilu:</b> AMLESSA <sup>®</sup> , APO-PERINDO <sup>®</sup> , APO-PERINDO COMBI <sup>®</sup> , GLEPERIL <sup>®</sup> , GLEPERIL COMBI <sup>®</sup> , NOLIPREL NEO <sup>®</sup> , PERINALON <sup>®</sup> , PERINDOPRIL ARGININE /AMLODIPINE SERVIER <sup>®</sup> , PERINDOPRIL ARGININE /INDAPAMIDE SERVIER <sup>®</sup> , PERINDOPRIL ARGININE SERVIER <sup>®</sup> , PERINDOPRIL ARGININE SERVIER ORODISPERZNÍ TABLETY <sup>®</sup> , PERINDOPRIL JS PARTNER <sup>®</sup> , PERINDOPRIL MYLAN <sup>®</sup> , PERINDOPRIL PMCS <sup>®</sup> , PERINDOPRIL-RATIOPHARM <sup>®</sup> , PERINDOPRIL/INDAPAMID MYLAN <sup>®</sup> , PERINPA <sup>®</sup> , PRENESSA <sup>®</sup> , PRENESSA ORO TAB <sup>®</sup> , PRENEWEL <sup>®</sup> , PRESTANCE <sup>®</sup> , PRESTARIUM NEO <sup>®</sup> , PRESTARIUM NEO COMBI <sup>®</sup> , PRESTARIUM NEO FORTE <sup>®</sup> , PRESTARIUM NEO FORTE ORODISPERZNÍ TABLETY <sup>®</sup> , PRESTARIUM NEO ORODISPERZNÍ TABLETY <sup>®</sup> , TONARSSA <sup>®</sup> , VIDONORM TABLETY <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem quinaprilu:</b> ACCUPRO <sup>®</sup> , ACCUZIDE <sup>®</sup> , QUINAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZID AUROBINDO POTAHOVANÉ TBL. <sup>®</sup> , STADAPRESS <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem ramiprilu:</b> ACESIAL <sup>®</sup> , AMPRILAN <sup>®</sup> , AMPRILAN H <sup>®</sup> , EGIRAMLON <sup>®</sup> , HARTIL-H TABLETY <sup>®</sup> , MEDORAM <sup>®</sup> , MEDORAM PLUS H <sup>®</sup> , MIRIL <sup>®</sup> , PIRAMIL <sup>®</sup> , PIRAMIL COMBI <sup>®</sup> , RAMICARD <sup>®</sup> , RAMIGAMMA <sup>®</sup> , RAMIL <sup>®</sup> , RAMIPRIL ACTAVIS <sup>®</sup> , RAMIPRIL H ACTAVIS <sup>®</sup> , RAMIPRIL-POLPHARMA TVRDÉ TOBOLKY <sup>®</sup> , TRIASYN <sup>®</sup> , TRITACE <sup>®</sup> , TRITAZIDE <sup>®</sup>

**Obchodované LP s obsahem trandolaprilu:**

TRANDOLAPRIL MYLAN<sup>®</sup>, TRANDOLAPRIL-RATIOPHARM<sup>®</sup>

**Obchodované LP s obsahem chloridu draselného:**

KALIUM CHLORATUM BIOMEDICA<sup>®</sup>, KALNORMIN<sup>®</sup>

**Riziko**

Vzniku závažné hyperkalémie a arytmií, a to zvláště u pacientů s poruchou renálních funkcí a seniorů. (24, 87-91)

**Popis LI**

Jedná se o farmakodynamickou interakci, kdy dochází k aditivnímu až synergickému efektu ACEI a chloridu draselného. Obě tyto látky mají schopnost zvyšovat sérovou koncentraci draslíku. (24, 89)

**Komentář**

V IVI je interakce ACEI a chloridu draselného hodnocena jako „závažná“. MD neobsahuje samostatný článek věnovaný přímo chloridu draselnému, ale obsahuje článek nazvaný Draslík (Potassium), který je věnovaný hned několika sloučeninám draslíku, včetně chloridu draselného. LI ACEI s draslíkem je pak v MD hodnocena jako „major“. (24, 89)

Problematika enalaprilu a kaptoprilu je podrobněji diskutována v kapitole 2.4.1.

**Management**

Při současném podávání ACEI a chloridu draselného je nutné u pacienta pravidelně sledovat sérovou koncentraci draslíku. Normální hladina draslíku v krvi, plazmě či séru je 3,8 – 5,0 mmol/l. Při terapii ACEI není obvykle potřeba draslík suplementovat. Zvýšené riziko hyperkalémie je u pacientů s ledvinným onemocněním a u seniorů. (24, 89)

**Dispenzace**

Pokud má pacient předepsané LP na suplementaci draslíku, zajímá se lékárník, zda byly předepsány na základě prokázané hypokalémie při posledních odběrech krve. Kontroluje také, jak často má být u pacienta monitorována hladina draslíku v krvi a zda lékař pacienta informoval o možnosti vzniku hyperkalémie při souběžném užívání ACEI a LP s obsahem chloridu draselného a zda doporučil pacientovi vyrovnaný příjem některých potravin. V případě, že LP na suplementaci draslíku předepsal jiný lékař než ACEI, zajímá

se lékárník, zda pacient informoval lékaře o tom, že užívá ACEI. V případě, že pacient tuto kombinaci již užíval, ptá se lékárník, zda se u pacienta nevyskytly nějaké obtíže a pátrá po příznacích hyperkalémie. Dále se lékárník z lékové historie či rozhovorem s pacientem informuje o farmakoterapii pacienta a jeho zdravotním stavu. (87, 88)

Vyšší riziko výskytu hyperkalémie u této kombinace je u pacientů s onemocněním ledvin, pacientů podstupujících intenzivní diuretickou léčbu, seniorů a pacientů současně užívajících další LL zvyšující kalémii jako jsou např. kalium šetřících diuretika, blokátory receptorů AT<sub>1</sub>, pro angiotenzin II (sartany), NSAID, heparin a nízkomolekulární hepariny, digitalis, succinylcholin, cyklosporin a vysoké dávky trimetoprimu. Opatrnosti je třeba i u pacientů s diabetem mellitem. Léčba chloridem draselným je kontraindikovaná při hyperkalémii, při akutním selhání ledvin, či uremické stadium chronické renální insuficience s retencí, snížené motilitě GIT a nemocích spojených s rozsáhlou destrukcí tkání, akutní dehydrataci a systémové acidóze. (24, 32, 87-89)

Pokud je u pacienta kombinace ACEI a chloridu draselného kontraindikovaná, nebo není u pacienta monitorována sérová koncentrace draslíku, či patří do rizikové skupiny a užívá navíc další LL způsobující hyperkalémii, nebo se u pacienta vyskytl některý z příznaků hyperkalémie, kontaktuje lékárník lékaře a informuje ho o zachycené LI a nutnosti pravidelného monitoringu kalémie pacienta či nutnosti vysadit chlorid draselný. (24, 87-89)

Při výdeji upozorní lékárník pacienta na možnost vzniku hyperkalémie u této kombinace LL. Upozorní pacienta, že nesmí užívat žádný další LP nebo doplněk stravy s obsahem draslíku, pokud tak neurčí lékař. Současně pacientovi doporučí vyrovnaný příjem potravin s obsahem draslíku. Zeleninou s vysokým obsahem draslíku jsou např. rajčata, papriky, brokolice, šalotka, brambory (nutno oloupat a pokrátit, namočit alespoň na 2 hodiny, slít vodu a uvařit), celer, petržel, sušené houby a zelenina, červená řepa, zelený hrášek a zeleninové protlaky. Z ovoce pak např. banány, meruňky, peckoviny, cukrový meloun, hroznové víno, hrozinky, ořechy, fíky, sušené ovoce a ovocné džusy. Bohaté na obsah draslíku jsou i luštěniny, a to čočka, fazole, sója a hrách. Maso by pro snížení obsahu draslíku mělo být podáváno vařené. Významným zdrojem draslíku je rovněž káva a černý čaj. Pozor si musí dát pacient také na přípravky nahrazující kuchyňskou sůl, které velmi často obsahují chlorid draselný. (33, 34)

Dále by neměl pacient užívat při samoléčbě LL ze skupiny NSAID, lékem volby by měl být paracetamol. Důležité je také dodržování pitného režimu, aby se předešlo dehydrataci a zhoršení renálních funkcí s možností vzniku hyperkalémie. (24, 87-89)

*Nakonec lékárník poučí pacienta, aby kontaktoval lékaře v případě, že se u něj vyskytnou příznaky hyperkalémie, jako je svalová slabost až paralýza, nepravidelný srdeční tep, bušení srdce, apatie, brnění kolem úst, trnutí jazyka, zmatenost nebo mravenčení končetin. (32, 34, 35)*

#### 2.4.8 *Cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, kaptopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril + lithium*

<p><b>Obchodované LP s obsahem cilazaprilu:</b>  <i>CAZACOMBI<sup>®</sup>, CAZAPROL<sup>®</sup>, INHIBACE<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem enalaprilu:</b>  <i>APO-ENALAPRIL<sup>®</sup>, BERLIPRIL<sup>®</sup>, ELERNAP<sup>®</sup>, ENALAPRIL VITABALANS<sup>®</sup>, ENAP<sup>®</sup>, ENAP-H<sup>®</sup>, ENAP-HL<sup>®</sup>, ENAPRIL<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem fosinoprilu:</b>  <i>FOSINOPRIL +PHARMA<sup>®</sup>, FOSINOPRIL-TEVA<sup>®</sup>, MONACE COMBI<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem imidaprilu:</b>  <i>TANATRIL<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem kaptoprilu:</b>  <i>TENSIOMIN<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem lisinoprilu:</b>  <i>AMESOS<sup>®</sup>, DAPRIL<sup>®</sup>, DIROTON<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem perindoprilu:</b>  <i>AMLESSA<sup>®</sup>, APO-PERINDO<sup>®</sup>, APO-PERINDO COMBI<sup>®</sup>, GLEPERIL<sup>®</sup>, GLEPERIL COMBI<sup>®</sup>, NOLIPREL NEO<sup>®</sup>, PERINALON<sup>®</sup>, PERINDOPRIL ARGININE /AMLODIPINE SERVIER<sup>®</sup>, PERINDOPRIL ARGININE /INDAPAMIDE SERVIER<sup>®</sup>, PERINDOPRIL ARGININE SERVIER<sup>®</sup>, PERINDOPRIL ARGININE SERVIER ORODISPERZNÍ TABLETY<sup>®</sup>, PERINDOPRIL JS PARTNER<sup>®</sup>, PERINDOPRIL MYLAN<sup>®</sup>, PERINDOPRIL PMCS<sup>®</sup>, PERINDOPRIL-RATIOPHARM<sup>®</sup>, PERINDOPRIL/INDAPAMID MYLAN<sup>®</sup>, PERINPA<sup>®</sup>, PRENESSA<sup>®</sup>, PRENESSA ORO TAB<sup>®</sup>, PRENEWEL<sup>®</sup>, PRESTANCE<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO COMBI<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO FORTE<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO FORTE ORODISPERZNÍ TABLETY<sup>®</sup>, PRESTARIUM NEO ORODISPERZNÍ TABLETY<sup>®</sup>, TONARSSA<sup>®</sup>, VIDONORM TABLETY<sup>®</sup></i></p>
<p><b>Obchodované LP s obsahem quinaprilu:</b>  <i>ACCUPRO<sup>®</sup>, ACCUZIDE<sup>®</sup>, QUINAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZID AUROBINDO POTAHOVANÉ TBL. <sup>®</sup>, STADAPRESS<sup>®</sup></i></p>



**Obchodované LP s obsahem ramiprilu:**

ACESIAL<sup>®</sup>, AMPRILAN<sup>®</sup>, AMPRILAN H<sup>®</sup>, EGIRAMLON<sup>®</sup>, HARTIL-H TABLETY<sup>®</sup>, MEDORAM<sup>®</sup>, MEDORAM PLUS H<sup>®</sup>, MIRIL<sup>®</sup>, PIRAMIL<sup>®</sup>, PIRAMIL COMBI<sup>®</sup>, RAMICARD<sup>®</sup>, RAMIGAMMA<sup>®</sup>, RAMIL<sup>®</sup>, RAMIPRIL ACTAVIS<sup>®</sup>, RAMIPRIL H ACTAVIS<sup>®</sup>, RAMIPRIL-POLPHARMA TVRDÉ TOBOLKY<sup>®</sup>, TRIASYN<sup>®</sup>, TRITACE<sup>®</sup>, TRITAZIDE<sup>®</sup>

**Obchodované LP s obsahem trandolaprilu:**

TRANDOLAPRIL MYLAN<sup>®</sup>, TRANDOLAPRIL-RATIOPHARM<sup>®</sup>

**Obchodované LP s obsahem lithia:**

LITHIUM CARBONICUM<sup>®</sup>, LITHIUM CARBONICUM SLOVAKOFARMA<sup>®</sup>

**Riziko**

*Zvýšení toxicity lithia podávaného seniorům, a to 7,6 krát. (24, 92-95)*

*Zvýšení toxicity a nefrotoxicity lithia, které vzrůstá se souběžnou léčbou diuretiky. (92, 95-97)*

**Popis LI**

*Přesný mechanismus LI není znám. (24, 96)*

*Ke zvýšení toxicity lithia pravděpodobně vede snížená tvorba angiotenzinu II, díky inhibici jeho vzniku ACEI a s tím spojené snížení glomerulární filtrace, a tudíž i exkrece lithia ledvinami. (24)*

**Komentář**

*IVI hodnotí LI všech ACEI s lithiem jako „závažnou“. (24)*

*MD hodnotí LI s lithiem pro cilazapril, enalapril, fosinopril, kaptopril, quinapril, ramipril a trandolapril jako „moderate“. Pro lisinopril a perindopril jako „major“. LI interakce imidaprilu s LI není v MD uvedena. (54, 96)*

*Problematika enalaprilu a kaptoprilu je podrobněji diskutována v kapitole 2.4.1.*

**Management**

*V případě nutnosti současného podávání ACEI a lithia je třeba pečlivě monitorovat u pacienta plazmatickou koncentraci lithia a pátrat po příznacích jeho předávkování. U seniorů je riziko výskytu této LI vyšší, z toho důvodu je lepší se kombinaci ACEI a lithia*

vyhnout. Pokud tak nelze učinit, je nutné monitorovat plazmatické hladiny lithia každé dva týdny v období po zahájení léčby ACEI nebo při změně jejich dávky. Zvláštní pozornost musí být také věnována pacientům současně léčených diuretiky či renálním onemocněním. Vzhledem k tomu, že důsledkem této LI jsou vyšší plazmatické koncentrace lithia, může být nutné u pacienta snížit jeho dávku. (24, 92, 93, 95, 96, 98)

## **Dispenzace**

Lékárník se pacienta ptá, zda má kombinaci ACEI a lithia předepsanou poprvé, nebo ji již užíval. U pacienta, který má předepsané lithium poprvé, by měly být nejprve zkontrolovány ledvinné a srdeční funkce, stejně jako funkce štítné žlázy. Pokud nepředepsal LL stejný lékař, kontroluje lékárník, že pacient oba lékaře informoval o lécích, které užívá. Dále se lékárník pacienta ptá, zda u něj je či má být monitorována plazmatická hladina lithia a zda byl lékařem upozorněn na možnost výskytu příznaků toxicity lithia při současném užívání ACEI a lithia. Dále se lékárník zajímá, jaká další léčiva pacient užívá a jakými onemocněními trpí. Věnuje pozornost zvláště léčivům se schopností zvyšovat plazmatické hladiny lithia nebo zhoršovat renální funkce, jako je např. metronidazol, NSAID, diuretika, a to zvláště thiazidová, blokátory receptorů AT<sub>1</sub>, pro angiotenzin II (sartany), tetracykliny nebo steroidy. Rizikovou skupinu pacientů tvoří senioři, pacienti s onemocněním ledvin a pacienti podstupující intenzivní diuretickou léčbu. (24, 93, 95, 97)

V případě, že pacient již kombinaci lithia a ACEI užíval a vyskytly se u něj příznaky toxicity lithia nebo patří do rizikové skupiny pro výskyt této LI a užívá navíc další LL toto riziko ještě zvyšující, či si u něj nebyl předepisující lékař vědom, jaká další léčiva pacient užívá, kontaktuje lékárník lékaře a informuje ho o zachycené LI. Podle situace doporučí lékárník podrobnější monitoring pacienta, snížení dávek lithia nebo změnu terapie. (24, 93-97)

V případě, že je pacient dobře monitorován a není u něj vyšší riziko výskytu toxicity lithia, seznámí ho lékárník s rizikem souběžného užívání ACEI a lithia a zdůrazní důležitost pravidelného monitorování plazmatických koncentrací lithia pro dobrou kontrolu LI a bezpečné podávání těchto LL. Upozorní pacienta, aby při samoléčení neužíval NSAID, ale paracetamol, neboť NSAID při podávání s ACEI mohou zhoršit ledvinné funkce a podpořit tak výskyt toxicity lithia. Dále by měl pacient vždy před předepsáním nových léčiv informovat lékaře o LP, které užívá. Lékárník rovněž upozorní pacienta, aby dbal na dostatečný příjem tekutin a aby v případě dlouhotrvajícího zvracení, průjmu nebo infekčního onemocnění konzultoval dávkování a další pokračování terapie lithiem

s lékařem. Nakonec lékárník seznámí pacienta s příznaky intoxikace lithiem jako je nechutenství, průjem, zvracení, svalové slabost, problémy s koordinací pohybů, ospalost, nystagmus, zimnice, tinitus, rozmazané vidění, dysartrie, svalové záškuby a změna srdečního rytmu. V případě, že u pacienta tyto příznaky vyskytnou, musí neprodleně kontaktovat lékaře. (24, 95, 96, 99)

#### 2.4.9 Cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, kaptopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril + spironolakton

<b>Obchodované LP s obsahem cilazaprilu:</b> CAZACOMBI <sup>®</sup> , CAZAPROL <sup>®</sup> , INHIBACE <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem enalaprilu:</b> APO-ENALAPRIL <sup>®</sup> , BERLIPRIL <sup>®</sup> , ELERNAP <sup>®</sup> , ENALAPRIL VITABALANS <sup>®</sup> , ENAP <sup>®</sup> , ENAP-H <sup>®</sup> , ENAP-HL <sup>®</sup> , ENAPRIL <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem fosinoprilu:</b> FOSINOPRIL +PHARMA <sup>®</sup> , FOSINOPRIL-TEVA <sup>®</sup> , MONACE COMBI <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem imidaprilu:</b> TANATRIL <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem kaptoprilu:</b> TENSIOMIN <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem lisinoprilu:</b> AMESOS <sup>®</sup> , DAPRIL <sup>®</sup> , DIROTON <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem perindoprilu:</b> AMLESSA <sup>®</sup> , APO-PERINDO <sup>®</sup> , APO-PERINDO COMBI <sup>®</sup> , GLEPERIL <sup>®</sup> , GLEPERIL COMBI <sup>®</sup> , NOLIPREL NEO <sup>®</sup> , PERINALON <sup>®</sup> , PERINDOPRIL ARGININE /AMLODIPINE SERVIER <sup>®</sup> , PERINDOPRIL ARGININE /INDAPAMIDE SERVIER <sup>®</sup> , PERINDOPRIL ARGININE SERVIER <sup>®</sup> , PERINDOPRIL ARGININE SERVIER ORODISPERZNÍ TABLETY <sup>®</sup> , PERINDOPRIL JS PARTNER <sup>®</sup> , PERINDOPRIL MYLAN <sup>®</sup> , PERINDOPRIL PMCS <sup>®</sup> , PERINDOPRIL-RATIOPHARM <sup>®</sup> , PERINDOPRIL/INDAPAMID MYLAN <sup>®</sup> , PERINPA <sup>®</sup> , PRENESSA <sup>®</sup> , PRENESSA ORO TAB <sup>®</sup> , PRENEWEL <sup>®</sup> , PRESTANCE <sup>®</sup> , PRESTARIUM NEO <sup>®</sup> , PRESTARIUM NEO COMBI <sup>®</sup> , PRESTARIUM NEO FORTE <sup>®</sup> , PRESTARIUM NEO FORTE ORODISPERZNÍ TABLETY <sup>®</sup> , PRESTARIUM NEO ORODISPERZNÍ TABLETY <sup>®</sup> , TONARSSA <sup>®</sup> , VIDONORM TABLETY <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem quinaprilu:</b> ACCUPRO <sup>®</sup> , ACCUZIDE <sup>®</sup> , QUINAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZID AUROBINDO

POTAHOVANÉ TBL. <sup>®</sup> , STADAPRESS <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem ramiprilu:</b> ACESIAL <sup>®</sup> , AMPRILAN <sup>®</sup> , AMPRILAN H <sup>®</sup> , EGIRAMLON <sup>®</sup> , HARTIL-H TABLETY <sup>®</sup> , MEDORAM <sup>®</sup> , MEDORAM PLUS H <sup>®</sup> , MIRIL <sup>®</sup> , PIRAMIL <sup>®</sup> , PIRAMIL COMBI <sup>®</sup> , RAMICARD <sup>®</sup> , RAMIGAMMA <sup>®</sup> , RAMIL <sup>®</sup> , RAMIPRIL ACTAVIS <sup>®</sup> , RAMIPRIL H ACTAVIS <sup>®</sup> , RAMIPRIL-POLPHARMA TVRDÉ TOBOLKY <sup>®</sup> , TRIASYN <sup>®</sup> , TRITACE <sup>®</sup> , TRITAZIDE <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem trandolaprilu:</b> TRANDOLAPRIL MYLAN <sup>®</sup> , TRANDOLAPRIL-RATIOPHARM <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem spironolaktonu:</b> VEROSPIRON <sup>®</sup>

### Riziko

*Možnost vzniku závažné hyperkalémie, a to i při současné terapii kličkovými diuretiky. Hyperkalémie může být provázená srdečními arytmiemi nebo způsobit smrt pacienta. (24, 100-108)*

### Popis LI

*Jedná se o farmakodynamickou interakci, která vede ke zvýšení hladiny draslíku v krvi. K tomuto jevu dochází díky retenci draslíku vlivem ACEI, které snižují plazmatickou hladinu aldosteronu a vlivem spironolaktonu, kompetitivního antagonisty aldosteronu, který snižuje sekreci draslíku v distálním tubulu nefronu. (24, 101, 108)*

### Komentář

*LI ACEI a spironolaktonu je v IVI hodnocena jako „závažná“. MD označuje tuto LI jako „major“. (24, 101)*

*Problematika enalaprilu a kaptoprilu je podrobněji diskutována v kapitole 2.4.1.*

### Management

*Vzhledem k tomu, že ACEI snižují hladinu aldosteronu, neměli by být podávány současně se spironolaktonem, a to zvláště u pacientů s poškozením ledvin. Na místě je i zvážení úpravy farmakoterapie a záměny spironolaktonu či ACEI za jinou LL podle povahy onemocnění a stavu pacienta. (108)*

*Při nutnosti současného podávání ACEI spolu se spironolaktonem je potřeba postupovat opatrně a pečlivě u pacienta monitorovat sérové hladiny draslíku. Spironolakton je indikován při terapii edematózních stavů s patogenetickou účastí sekundárního hyperaldosteronismu, zvláště pak spojených s hypokalémií, dále při edémech vyvolaných poruchami srdeční, ledvinné nebo jaterní funkce. Může být rovněž podáván v kombinaci s jinými antihypertenzivy při léčbě arteriální hypertenze u pacientů s perzistující hypokalémií. Zvláštní pozornost musí být věnována pacientům s onemocněním ledvin, seniorům a pacientům s diabetem mellitem. Kombinace ACEI se spironolaktonem je vhodná v případě, kdy je potřeba mimo léčby onemocnění u kterých jsou tyto LL indikovány zvládnout u pacienta i prokázanou hypokalémií. V případě výskytu hyperkalémie je nutné ukončit léčbu spironolaktonem a případně přijmout další opatření pro snížení hladiny draslíku v krvi. Během užívání této kombinace LL je kontraindikována suplementace draslíku formou LP nebo jeho nadměrný příjem potravou. To je možné pouze u pacientů s těžkou či refrakterní hypokalémií. (24, 101, 108)*

### **Dispensace**

*Lékárník se pacienta ptá, zda má tuto farmakoterapii nově nasazenou nebo ji již nějaký čas užívá. Věnuje rovněž pozornost tomu, zda je léčba spironolaktonem u pacienta skutečně indikovaná. V případě, že má být k léčbě spironolaktonem přidán ACEI, může být potřeba snížit dávku ACEI. Lékárník věnuje pozornost tomu, zda je kombinace interagujících LL předepsána jedním lékařem. Pokud ne, zajímá se, zda pacient informoval oba lékaře o lécích, které užívá. Dále se lékárník ptá, jak často chodí pacient k lékaři na kontroly a zda je mu při nich sledována sérová koncentrace draslíku a zda mu lékař doporučil vyrovnaný příjem některých potravin. U pacienta, který ACEI se spironolaktonem již užíval, se lékárník zajímá, jak pacient léčbu snáší a zda se u něj nevyskytly některé příznaky hyperkalémie. (24, 101, 108)*

*Z lékové historie nebo rozhovorem s pacientem zjistí lékárník, jaké další LP pacient užívá a jakými onemocněními trpí. Podle toho určí jak vysoké je riziko výskytu hyperkalémie u daného pacienta. Rizikovou skupinou jsou pacienti s onemocněním jater nebo ledvin, senioři, pacienti užívající jiná kalium šetřící diuretika a diabetici. Kalémii zvyšují mimo ACEI a kalium šetřících diuretik také např. blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II (sartany), NSAID, heparin a nízkomolekulární hepariny, digitalis, succinylcholin, cyklosporin a vysoké dávky trimetoprimu. (32, 101, 108)*

*Pokud u pacienta není monitorována sérová koncentrace draslíku nebo patří do rizikové skupiny a užívá navíc další LL způsobující hyperkalémii nebo se u pacienta vyskytl*

*některý z příznaků hyperkalémie, kontaktuje lékárník lékaře a informuje ho o zachycené LI a nutnosti pravidelného monitoringu pacienta. Případně může doporučit úpravu farmakoterapie podle povahy onemocnění a stavu pacienta. (24, 32, 101)*

*Při výdeji upozorní lékárník pacienta na možnost vzniku hyperkalémie u této kombinace LL. Upozorní pacienta, že nesmí užívat žádný LP nebo doplněk stravy s obsahem draslíku, pokud tak neurčí lékař. Současně pacientovi doporučí vyrovnaný příjem potravin s vysokým obsahem draslíku. Zeleninou s vysokým obsahem draslíku jsou např. rajčata, papriky, brokolice, šalotka, brambory (nutno oloupat a pokrájet, namočit alespoň na 2 hodiny, slít vodu a uvařit), celer, petržel, sušené houby a zelenina, červená řepa, zelený hrášek a zeleninové protlaky. Z ovoce pak např. banány, meruňky, peckoviny, cukrový meloun, hroznové víno, hrozinky, ořechy, fíky, sušené ovoce a ovocné džusy. Bohaté na obsah draslíku jsou i luštěniny, a to čočka, fazole, sója a hrách. Maso by pro snížení obsahu draslíku mělo být podáváno vařené. Významným zdrojem draslíku je rovněž káva a černý čaj. Pozor si musí dát pacient také na přípravky nahrazující kuchyňskou sůl, které velmi často obsahují chlorid draselný. (33, 34, 108)*

*Dále by neměl pacient užívat při samoléčbě LL ze skupiny NSAID, lékem volby by měl být paracetamol. Důležité je také dodržování pitného režimu, aby se předešlo dehydrataci a zhoršení renálních funkcí s možností vzniku hyperkalémie. (35)*

*Nakonec lékárník poučí pacienta, aby kontaktoval lékaře v případě, že se u něj vyskytnou příznaky hyperkalémie, jako je svalová slabost až paralýza, nepravidelný srdeční tep, bušení srdce, apatie, brnění kolem úst, trnutí jazyka, zmatenost nebo mravenčení končetin. (32, 34, 35)*

#### 2.4.10 Enalapril + klozapin

<b>Obchodované LP s obsahem enalaprilu:</b>
APO-ENALAPRIL <sup>®</sup> , BERLIPRIL <sup>®</sup> , ELERNAP <sup>®</sup> , ENALAPRIL VITABALANS <sup>®</sup> , ENAP <sup>®</sup> , ENAP-H <sup>®</sup> , ENAP-HL <sup>®</sup> , ENAPRIL <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem klozapinu:</b>
CLOZAPIN DESITIN <sup>®</sup> , LEPONEX <sup>®</sup>

#### Riziko

*Vzniku hypotenze, synkopy. (24, 109, 110)*

## **Popis LI**

*Přesný mechanismus LI není znám. Dochází k aditivnímu hypotenznímu účinku, díky blokádě periferních  $\alpha_1$  adrenergických receptorů klozapinem. (24, 111, 112)*

## **Komentář**

*V IVI je interakce enalaprilu s klozapinem hodnocena jako „středně závažná“. V MD není tato interakce uvedena. (24, 42, 112)*

## **Management**

*V době zahájení léčby klozapinem při současném užívání antihypertenziv, je doporučena opatrnost, a to zvláště u seniorů. Nejvyšší možnost vzniku hypotenze je při podání iniciální dávky klozapinu a v průběhu následné titrace dávky. Proto je doporučeno snížit počáteční dávku klozapinu a postupovat pomaleji při titraci dávky za pravidelného monitoringu krevního tlaku. Sledování krevního tlaku je nezbytné v prvních týdnech zvláště u pacientů s Parkinsonovou nemocí, a to v poloze v leže a ve stoje. (24, 111)*

## **Dispenzace**

*Klozapin je určen k léčbě rezistentní schizofrenie, dále pak psychotických poruch a psychotických poruch doprovázejících Parkinsonovu nemoc, u kterých selhala běžná farmakoterapie. Díky závažným nežádoucím účinkům patří léčba klozapinem do rukou odborníka, a to psychiatra nebo neurologa. Ambulantně může lékař předepsat klozapin pouze pacientům, u nichž je možné pravidelně monitorovat krevní obraz, a to každý týden v průběhu prvních 18 týdnů léčby, poté nejméně jednou za 4 týdny. U pacientů současně užívajících antihypertenziva by měl být navíc sledován krevní tlak. Vzhledem k povaze onemocnění, u kterých je klozapin indikován, a tedy i předpokladu špatné spolupráce pacienta, probíhá nasazování a následná titrace dávky klozapinu nejčastěji za hospitalizace pacienta. Proto se lékárník spíše setká se stabilizovanými pacienty s již vytitrovanou dávkou klozapinu. (111, 113, 114)*

*Lékárník při zachycení lékové interakce enalaprilu s klozapinem věnuje pozornost tomu, zda je léčba klozapinem pacientovi nově nasazena nebo u něj probíhá titrace dávky, neboť v tomto období je nejvyšší riziko výskytu hypotenze. V takovém případě se zajímá, zda má být u pacienta na pravidelných kontrolách monitorován i krevní tlak a zda pacient sdělil předepisujícímu lékaři klozapinu, že užívá enalapril. Měření krevního tlaku je nezbytné zvláště u pacientů s Parkinsonovou nemocí, které lze poznat podle odlišného dávkování klozapinu nebo rozhovorem s pacientem. Pokud nebyl lékař o současné léčbě*

enalaprilem informován nebo o této skutečnosti svědčí dávkování vyznačené na receptu, kontaktuje lékárník předepisujícího lékaře klopapinu a konzultuje s ním dávkování. Popřípadě může lékárník s lékařem konzultovat i vhodnost léčby pacienta enalaprilem, který je nutné užívat dvakrát denně, což může významně ovlivňovat compliance pacienta a doporučit vhodnější LL užívané jednou denně viz kapitola 2.4. 1. (mimo lisinoprilu, u nějž je popsána další LI s klopapinem). (24, 111)

Při výdeji poučí lékárník pacienta o možnosti vzniku ortostatické hypotenze a synkopy, která je nejvyšší na počátku léčby klopapinem a během následné titrace dávky. Zvláště riziková jsou pacienti nad 60 let, pacienti s Parkinsonovou nemocí a pacienti náchylní k hypotenzii. Aby lékárník snížil riziko vzniku ortostatické hypotenze, synkopy a s tím spojených komplikací, jako je ischemická příhoda, infarkt myokardu či cévní mozková příhoda, doporučí pacientovi, aby rychle nevstával ze sedu či lehu. Dále upozorní pacienta o nutnosti informovat svého lékaře v případě, že se u něj vyskytne ortostatická hypotenze, synkopa, malátnost, závrať nebo tachykardie. Lékárník také zdůrazní důležitost pravidelných kontrol u lékaře a s tím spojeným měřením krevního tlaku, které může pacient případně provádět i doma či v lékárně. (111, 115)

#### 2.4.11 Enalapril + metformin

##### **Obchodované LP s obsahem enalaprilu:**

APO-ENALAPRIL<sup>®</sup>, BERLIPRIL<sup>®</sup>, ELERNAP<sup>®</sup>, ENALAPRIL VITABALANS<sup>®</sup>, ENAP<sup>®</sup>, ENAP-H<sup>®</sup>, ENAP-HL<sup>®</sup>, ENAPRIL<sup>®</sup>

##### **Obchodované LP s obsahem metforminu:**

COMPETACT<sup>®</sup>, EUCREAS<sup>®</sup>, GLIBOMET<sup>®</sup>, GLUCOPHAGE<sup>®</sup>, GLUCOPHAGE PRÁŠEK PRO PERORÁLNÍ ROZTOK V SÁČČÍCH<sup>®</sup>, GLUCOPHAGE XR TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM<sup>®</sup>, JANUMET<sup>®</sup>, JENTADUETO<sup>®</sup>, KOMBOGLYZE<sup>®</sup>, METFIREX<sup>®</sup>, METFOGAMMA POTAHOVANÉ TABLETY<sup>®</sup>, METFOGAMMA<sup>®</sup>, METFORMIN ZENTIVA<sup>®</sup>, METFORMIN BLUEFISH, METFORMIN MYLAN<sup>®</sup>, METFORMIN-TEVA POTAHOVANÉ TABLETY<sup>®</sup>, METFORMIN-TEVA<sup>®</sup>, METFORMIN-TEVA XR<sup>®</sup>, NORMAGLYC<sup>®</sup>, SIOFOR<sup>®</sup>, STADAMET<sup>®</sup>

#### **Riziko**

Vzniku laktátové acidózy spolu se závažnou hyperkalémií (typ dokladu – kazuistika). (24, 42, 116-120)



*Zvýšené riziko hypoglykémie (typ dokladu – SPC). (42, 116)*

## **Popis LI**

*Přesný mechanismus LI není znám. (24, 42, 116)*

*Laktátovou acidózu může způsobit samotný metformin. (24)*

## **Komentář**

*IVI hodnotí LI enalaprilu s metforminem s rizikem vzniku laktátové acidózy a závažné hyperkalémie jako „středně závažnou“. O této LI nemáme dostatek relevantních důkazů, vznik laktátové acidózy u kombinace enalaprilu s metforminem popisuje pouze jedna kazuistika. Riziko vzniku hypoglykémie IVI neuvádí. (24, 118, 119)*

*MD popisuje LI enalaprilu s metforminem dvakrát, v prvním případě má být následkem této LI laktátová acidóza s hyperkalémií a v druhém případě zvýšené riziko hypoglykémie. Oba tyto případy hodnotí MD jako „moderate“. Zvýšené riziko hypoglykémie pak uvádí dále u LI metforminu s fosinoprilem, lisinoprilem, kaptoprilem, perindoprilem, quinaprilem, ramiprilem a trandolaprilem, které hodnotí rovněž jako „moderate“. V MD je popsáno riziko vzniku laktátové acidózy na základě stejné kazuistiky jako v IVI. Riziko vzniku hypoglykémie u zmíněných látek je popisováno s odkazem na několik SPC, v nichž je uvedena schopnost ACEI potencovat hypoglykemizující účinek látek užívaných v terapii diabetu (neodkazuje na žádné SPC LP s obsahem metforminu). Opět nemáme dostatek relevantní důkazů o LI enalaprilu s metforminem. (42, 116, 118, 119)*

## **Management**

*Dle IVI není třeba žádných zvláštních opatření. (24)*

*Dle MD by pro snížení rizika laktátové acidózy a hyperkalémie neměla být kombinace enalaprilu a metforminu podávána pacientům s renální insuficiencí. Zvýšené riziko je i u pacientů s onemocněním jater a u stavů spojených s hypoxií. Při současném podávání enalaprilu (ACEI) s metforminem je třeba častěji monitorovat glykémii v průběhu terapie a po vysazení enalaprilu. Pokud je podáván k této terapii inzulín, může být nutné upravit jeho dávkování. (42, 116, 117)*

## **Dispenzace**

*Lékárník se pacienta ptá, zda má kombinaci enalaprilu a metforminu předepsanou poprvé nebo ji již užíval. V případě, že pacient kombinaci již užíval, zajímá se, jak byla léčba snášena a zda se u pacienta vyskytly nějaké obtíže, které lze přisoudit LI enalaprilu*

(ACEI) s metforminem. Pokud má pacient kombinaci nově nasazenou, zajímá se lékárník, zda pacient netrpí nějakým onemocněním ledvin či jater a zda mu lékař před nasazením metforminu zkontroloval ledvinné funkce (stanovena hladina kreatininu v séru), glykémii a hladinu draslíku v krvi. Současně se lékárník zajímá jaké další LP pacient užívá a věnuje pozornost léčivům snižujícím ledvinné funkce, jako jsou např. některá antihypertenziva, diuretika a NSAID. Rizikovou skupinou jsou senioři, u kterých může probíhat snížení ledvinných funkcí často asymptomaticky a pacienti s onemocněním ledvin. (42, 116-119)

Pokud byla kombinace enalaprilu (ACEI) a metforminu předepsána dvěma lékaři bez znalosti farmakoterapie pacienta nebo pokud u pacienta nejsou pravidelně kontrolovány ledvinné funkce a nebyl poučen o možných rizicích kombinace, i přesto lze LL vydat v případě, že tyto LL nejsou u pacienta kontraindikovány a pacient nekuje onemocnění ledvin, nesvědčí o tom dávkování léčiv a pacient neužívá další léčiva snižující ledvinné funkce a nevyskytují se u něj rizikové faktory pro rozvoj laktátové acidózy, jako je např. respirační a oběhová nedostatečnost, snížená funkce ledvin a jater nebo alkoholismus. Poté je třeba pacienta poučit, aby na další kontrole informoval lékaře o lécích, které užívá a nechal si zkontrolovat ledvinné funkce, glykémii a kalémii. (42, 116, 117)

Při výdeji informuje lékárník pacienta o LI enalaprilu s metforminem a možnosti výskytu laktátové acidózy provázené hyperkalémií a vyšším riziku výskytu hypoglykémie. V případě, že pacient aplikuje i inzulín, upozorní ho lékárník, že důsledkem LI enalaprilu (ACEI) s metforminem může dojít k výraznějšímu snížení glykémie, a tudíž i nutnosti upravit dávkování inzulínu. Proto by si měl pacient pečlivě monitorovat glykémii a v případě naměření nižších hodnot si patřičně upravit dávkování inzulínu nebo konzultovat změnu dávkování se svým diabetologem. Vzhledem k tomu, že na výskyt LI enalaprilu (ACEI) s metforminem má pravděpodobně zásadní vliv stav ledvinných funkcí, upozorní lékárník pacienta, aby při samoléčbě neužíval NSAID, ale paracetamol a dodržoval pitný režim. Pacient by se měl také vyhnout nadměrné konzumaci alkoholu a hladovění. (42, 116, 117)

Nakonec poučí lékárník pacienta o příznacích laktátové acidózy jako je tělesná slabost, bolest břicha, dušnost, hypotermie a kóma, příznacích hyperkalémie jako je svalová slabost až paralýza, nepravidelný srdeční tep, bušení srdce, apatie, brnění kolem úst, trnutí jazyka, zmatenost nebo mravenčení končetin a příznacích hypoglykémie jako je bušení srdce, stavy úzkosti, chvění a pocení, mělké dýchání, pocity hladu, ospalost, bolest hlavy, zmatenost, halucinace, agresivita, křeče a kóma. V případě hypoglykémie a pacienta při vědomí je nutné podat co nejrychleji cukr např. v podobě sladkého nápoje či

*kostky cukru pod jazyk. Pokud se u pacienta vyskytnou některé z výše uvedených příznaků, je potřeba neprodleně kontaktovat lékaře. (116, 121)*

#### 2.4.12 Imidapril + kyselina acetylsalicylová

<b>Obchodované LP s obsahem imidaprilu:</b>
---------------------------------------------

TANATRIL <sup>®</sup>
-----------------------

<b>Obchodované LP s obsahem kyseliny acetylsalicylové:</b>
------------------------------------------------------------

ACIFEIN <sup>®</sup> , ACYLCOFFIN <sup>®</sup> , ACYLPYRIN <sup>®</sup> , ACYLPYRIN + C <sup>®</sup> , ACYLPYRIN EFFERVESCENTS <sup>®</sup> , AGGRENOLX <sup>®</sup> , ANOPYRIN <sup>®</sup> , ASPIRIN <sup>®</sup> , ASPIRIN C <sup>®</sup> , ASPIRIN PROTECT <sup>®</sup> , BETAPRES TOBOLKY <sup>®</sup> , DUOPLAVIN <sup>®</sup> , GODASAL <sup>®</sup> , MIGRALGIN <sup>®</sup> , NEO-CEPHYL <sup>®</sup> , STACYL ENTEROSOLVENTNÍ TABLETY <sup>®</sup> , THOMAPYRIN <sup>®</sup> , VASOPIRIN <sup>®</sup>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### Riziko

*Snížení glomerulární filtrace a vzniku renálního selhání. Snížení antihypertenzního účinku ACEI a možnost vzniku hyperkalémie, díky nedostatečné exkreci natria a kalia močí. (24, 48, 54)*

#### Popis LI

*Jedná se o farmakodynamickou LI. Angiotenzin II je zodpovědný za vazokonstrikci eferentní arterioly renálního glomerulu a prostaglandiny za vazodilataci aferentní arterioly glomerulu, oba tyto jevy se podílejí na zvýšení glomerulární filtrace. ACEI zabraňují přeměně angiotenzinu I na angiotenzin II a NSAID inhibují tvorbu prostaglandinů, díky tomu dochází ke snížení glomerulární filtrace. Snížení glomerulární filtrace vede k retenci vody a elektrolytů, to je spojeno s rizikem renálního selhání a snížením účinku antihypertenziv zvláště u predisponovaných jedinců s onemocněním ledvin, seniorů a pacientů s objemovou deplecí. (24, 52, 54)*

*Snížení antihypertenzního účinku ACEI při současném podávání NSAID je rovněž vysvětlováno následovně. Antihypertenzní a vazodilatační účinek ACEI je dán inhibicí tvorby angiotenzinu II a aldosteronu a současně přítomným bradykininem, který není při terapii ACEI inaktivován. Bradykinin stimuluje uvolňování vazodilatačně působících prostaglandinů, jejichž účinkem je dosaženo další vazodilatace a snížení tlaku krve. Toto snížení tlaku je pro plný antihypertenzivní účinek ACEI nezbytné. Při současném*

podávání ACEI s NSAID, dochází vlivem účinku NSAID k inhibici syntézy prostaglandinů, včetně syntézy vazoaktivních prostaglandinů podílejících se na hypotenzním účinku ACEI, což má za následek snížení antihypertenzního účinku ACEI. Efekt této LI je výraznější u hypertoniků s nižší hladinou reninu, u kterých je vyvoláno snížení krevního tlaku především účinkem bradykininu. (53)

## **Komentář**

Jedná se o farmakodynamickou LI. V IVI je LI imidaprilu s ASA hodnocena jako „středně závažná“ pro denní dávku nad 300 mg a jako „nezávažná“ pro denní dávku do 100 mg ASA, kdy pravděpodobně nedochází ke klinicky významnému ovlivnění renálních funkcí ani antihypertenzního účinku ACEI. (24)

V MD je tato LI klasifikována jako „moderate“ a zmiňuje též závislost výskytu této LI na výšce dávky ASA. MD navíc uvádí kromě interakce imidaprilu s ASA i interakce s dalšími LL ze skupiny NSAID, mezi nimi i s celekoxibem, dexketoprofenem, diklofenakem, etorikoxibem, ibuprofenem, ketoprofenem, kys. tiaprofenovou, lornoxikamem, meloxikamem, nimesulidem a piroxikamem. (54)

Vzhledem k tomu, že mechanismus účinku imidaprilu je shodný jako u zbytku skupiny ACEI, probíhá i LI s NSAID na stejném podkladě, tudíž je opodstatněné obávat se LI imidaprilu i s ostatními LL ze skupiny NSAID. LI interakce imidaprilu se skupinou NSAID je zmíněna i v SPC TANATRIL 10 mg<sup>®</sup>. (24, 54, 122)

## **Management**

Při podávání imidaprilu současně s ASA v denní dávce do 100 mg denně není potřeba žádných zvláštních opatření. Při chronickém užívání denních dávek ASA vyšších než 300 mg či vysokých dávek celekoxibu, dexketoprofenu, diklofenaku, etorikoxibu, ibuprofenu, ketoprofenu, kys. tiaprofenové, lornoxikamu, meloxikamu, nimesulidu a piroxikamu je nezbytné laboratorně monitorovat ledvinné funkce, příznaky zadržování elektrolytů a kontrolovat účinnost antihypertenzní léčby pravidelným měřením krevního tlaku. V případě potřeby je nutné včas upravit dávkování LL nebo je vysadit. S opatrností se musí přistupovat k pacientům s renálním onemocněním, seniorům a pacientům s objemovou deplecí. Zvláštní pozornost musí být věnována i pacientům s chronickým srdečním selháním a po infarktu myokardu. (24, 36-44, 47, 54, 59-64)

## **Dispensace**

Lékárník věnuje pozornost tomu, zda je užívání NSAID u pacienta skutečně indikováno a jak dlouho má pacient kombinaci imidaprilu a NSAID užívat, neboť nejčastěji je výskyt této LI popisován u pacientů chronicky užívajících NSAID, nelze však vyloučit, že k LI nedojde krátce po zahájení souběžného užívání imidaprilu a NSAID. Důležitá je i dávka NSAID, neboť např. při dlouhodobém užívání nízkých dávek ASA (do 100 mg denně) pravděpodobně nedochází ke klinicky významnému ovlivnění ledvinných funkcí ani hladiny krevního tlaku. Významnou roli ve výskytu této LI hraje i zdravotní stav pacienta, proto lékárník rozhovorem s pacientem či z lékové historie zjistí jaké další LP pacient užívá a jakými onemocněními trpí. Zaměřuje se na to, zda patří pacient do rizikové skupiny predisponované k výskytu této LI, jako jsou pacienti se selháním ledvin, pacienti s objemovou deplecí a senioři. Zvýšené riziko při užívání NSAID je i u pacientů s chronickým srdečním selháním a u pacientů po infarktu myokardu, vyjma užívání ASA v dávkách do 100 mg denně, které má kardioprotektivní účinek. Současně věnuje lékárník pozornost LL ovlivňujícím hospodaření s vodou a elektrolyty a způsobujícím hyperkalémií jako jsou např. kalium šetřících diuretika, blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II (sartany), další LL ze skupiny NSAID, heparin a nízkomolekulární hepariny, digitalis, succinylcholin, cyklosporin a vysoké dávky trimetoprimu. Riziko výskytu této LI zvyšuje i současné užívání furosemidu. Pozornost by měl lékárník věnovat i dalším LL, které mohou zvyšovat krevní tlak, jako jsou např. sympatomimetika (kofein, efedrin, fenylefrin), glukokortikoidy, mineralokortikoidy, kontraceptiva, cyklosporin a takrolimus, tricyklická antidepresiva, aj. (24, 32, 36-44, 47, 54, 59, 61-63, 65, 66)

Lékárník informuje pacienta o vlivu LI imidaprilu s NSAID na snížení antihypertenzního účinku imidaprilu a zhoršení ledvinných funkcí. Ptá se pacienta, zda má tyto LL předepsané poprvé a pokud je již užíval, jak byla léčba snášena a zda při ní byly pacientovi monitorovány ledvinné funkce, hladiny elektrolytů a měření krevního tlaku. U pacienta, který má kombinaci imidaprilu s NSAID nově nasazenou se lékárník zajímá, zda ho lékař na rizika spojená s touto kombinací LL upozornil a dohodl se s ním na pravidelném monitoringu ledvinných funkcí, hladiny elektrolytů a měření krevního tlaku. V případě, že nebyla učiněna žádná opatření nebo předepsal NSAID jiný lékař než imidapril, bez obeznámení se s další farmakoterapií pacienta, zváží lékárník další postup dle informací, které o pacientovi má. Pokud se jedná o dobře kompenzovaného pacienta s arteriální hypertenzí, což lze ověřit přeměřením krevního tlaku v lékárně, který nepatří do rizikové skupiny pro výskyt LI, lze navrhnout dočasné monitorování LI pravidelným měřením krevního tlaku a zaznamenáváním jeho hodnot v domácím prostředí nebo v lékárně. Lékárník upozorní pacienta o nutnosti informovat předepisujícího lékaře imidaprilu o skutečnosti, že užívá NSAID na následující kontrole. Pokud pacient naměří

opakovaně zvýšené hodnoty krevního tlaku oproti normálu, kontaktuje předepisujícího lékaře imidaprilu a dohodne se s ním na dalším postupu. Nutné je kontaktovat lékaře i v případě, že se u pacienta vyskytnou příznaky akutního renálního selhání, jako je nevolnost a zvracení, oligurie, dušnost, periferní edém, slabost, zmatenost a křeče nebo příznaky hyperkalémie jako je svalová slabost až paralýza, nepravidelný srdeční tep, bušení srdce, apatie, zmatenost nebo mravenčení končetin. (24, 32, 36-44, 54, 67, 68)

Lékárník doporučí pacientovi vyrovnaný příjem potravin s vysokým obsahem draslíku. Zeleninou s vysokým obsahem draslíku jsou např. rajčata, papriky, brokolice, šalotka, brambory (nutno oloupat a pokrájet, namočit alespoň na 2 hodiny, slít vodu a uvařit), celer, petržel, sušené houby a zelenina, červená řepa, zelený hrášek a zeleninové protlaky. Z ovoce pak např. banány, meruňky, peckoviny, cukrový meloun, hroznové víno, hrozinky, ořechy, fíky, sušené ovoce a ovocné džusy. Bohaté na obsah draslíku jsou i luštěniny, a to čočka, fazole, sója a hrách. Maso by pro snížení obsahu draslíku mělo být podáváno vařené. Významným zdrojem draslíku je i káva a černý čaj. Pozor si musí dát pacient také na přípravky nahrazující kuchyňskou sůl, které velmi často obsahují chlorid draselný. Důležité je i omezení konzumace slaných jídel a dodržování pitného režimu. Lékárník rovněž upozorní pacienta, aby k této kombinaci předepsaných léčiv již nežíval další LL ze skupiny NSAID. (24, 32-34, 36-44, 54, 67)

Pokud se jedná o rizikového pacienta, který není monitorován, či pacienta u kterého se po předešlém užívání imidaprilu s NSAID vyskytly příznaky akutního renálního selhání, hyperkalémie nebo vysoké hodnoty krevního tlaku, kontaktuje lékárník lékaře a informuje ho o zachycené LI a nutnosti pravidelného monitoringu pacienta. Případně může doporučit úpravu farmakoterapie podle povahy onemocnění a stavu pacienta. (24, 36-44, 54)

#### 2.4.13 Kaptopril + hydroxid hlinitý, hydroxid hořečnatý

**Obchodované LP s obsahem kaptoprilu:**

TENSIOMIN®

**Obchodované LP s hydroxidem hlinitým:**

MAALOX®

**Obchodované LP s hydroxidem hořečnatým:**

ANACID®, MAALOX®, MAALOX BEZ CUKRU CITRON®, MAALOX CITRON  
SUSPENZE®

## **Riziko**

*Snížení plochy pod křivkou kaptoprilu přibližně o 40% a maximální plazmatické koncentrace o 50%, což může vést ke snížení účinku kaptoprilu. (24, 44, 123, 124)*

*Podle některých zdrojů však nemá snížení biologické dostupnosti kaptoprilu klinický význam. (125, 126)*

## **Popis LI**

*Přesný mechanismus LI není znám. (24)*

*Pravděpodobně dochází ke snížení absorpce kaptoprilu. Jedná se tedy nejspíše o farmakokinetickou LI. (44)*

## **Komentář**

*IVI hodnotí LI kaptoprilu s hydroxidem hlinitým jako „závažnou“ a s hydroxidem hořečnatým jako „středně závažnou“. MD hodnotí LI kaptoprilu s hydroxidem hlinitým a hydroxidem hořečnatým jako „moderate“. (24, 44)*

## **Management**

*Současné podávání kaptoprilu s hydroxidem hlinitým či hořečnatým není doporučeno. Pokud se mu nelze vyhnout, je nutné podávat kaptopril nejméně 2 hodiny před užitím hydroxidu hlinitého či hořečnatého (antacid) nebo alespoň 4 hodiny po jejich užití. (24, 44)*

## **Dispenzace**

*S kombinací kaptoprilu s hydroxidem hlinitým či hořečnatým by se měl dnes lékárník setkat jen zřídka, neboť kaptopril je nevhodnou LL pro dlouhodobé užívání. Dnes máme modernější ACEI s delším biologickým poločasem přinášející pacientovi více benefitů. V ambulantní péči je kaptopril podáván pacientům jako první pomoc při zvládnutí hypertenzní krize, je však málo pravděpodobné, že by si pacient v této indikaci kaptopril v lékárně vyzvedl. Tudíž se lékárník spíše setká s kaptoprilem předepsaným se záměrem dlouhodobého užívání, které lze považovat za nevhodné. V takovém případě by měl lékárník kontaktovat lékaře a navrhnout záměnu kaptoprilu za jiný ACEI s dlouhým biologickým poločasem. Tato záměna by současně vyřešila i LI kaptoprilu s hydroxidem hlinitým či hořečnatým, při které dochází ke snížení plochy pod křivkou a plazmatické koncentrace kaptoprilu, neboť u ostatních novějších ACEI není tato LI popisována. (18, 19, 127)*

V případě, že lékař na podávání kaptoprilu a hydroxidu hlinitého či hořečnatého trvá, poučí lékárník pacienta, aby dodržoval rozestup mezi užíváním kaptoprilu a antacid s obsahem hydroxidu hlinitého či hořečnatého. Kaptopril by měl v tomto případě být podáván nejméně 2 hodiny před užitím antacid nebo alespoň 4 hodiny po podání antacid. Lékárník vysvětlí pacientovi, že toto opatření je nutné pro zachování účinku kaptoprilu, který je snížen při jeho současném podání s antacidy. (24, 44)

#### 2.4.14 Lisinopril + atorvastatin

**Obchodované LP s obsahem lisinoprilu:**

AMESOS<sup>®</sup>, DAPRIL<sup>®</sup>, DIROTON<sup>®</sup>

**Obchodované LP s atorvastatinu:**

AMEDO<sup>®</sup>, AMLATOR POTAHOVANÉ TABLETY<sup>®</sup>, APO-ATORVASTATIN POTAHOVANÉ TABLETY<sup>®</sup>, ATORDAPIN<sup>®</sup>, ATORGAMMA POTAHOVANÁ TABLETA<sup>®</sup>, ATORIS<sup>®</sup>, ATORVASTATIN +PHARMA<sup>®</sup>, ATORVASTATIN 1A PHARMA<sup>®</sup>, ATORVASTATIN ACTAVIS<sup>®</sup>, ATORVASTATIN FARMAX POTAHOVANÉ TABLETY<sup>®</sup>, ATORVASTATIN HBF<sup>®</sup>, ATORVASTATIN JS PARTNER<sup>®</sup>, ATORVASTATIN MYLAN<sup>®</sup>, ATORVASTATIN RATIOPHARM GMBH POTAHOVANÉ TABLETY<sup>®</sup>, ATORVASTATIN-RATIOPHARM<sup>®</sup>, ATRAVEN POTAHOVANÉ TABLETY<sup>®</sup>, CADUET<sup>®</sup>, LARUS<sup>®</sup>, LIPFIX 10 MG POTAHOVANÉ TABLETY<sup>®</sup>, PHARMTINA<sup>®</sup>, SORTIS<sup>®</sup>, SPATIZALEX NEO POTAHOVANÉ TABLETY<sup>®</sup>, TORVACARD<sup>®</sup>, TORVAZIN<sup>®</sup>, TULIP POTAHOVANÉ TABLETY<sup>®</sup>, TULIP<sup>®</sup>

**Riziko**

Možného vzniku pankreatitidy (typ dokladu – kazuistika). (24, 128)

**Popis LI**

Mechanismus LI je neznámý. (24)

Možnost vzniku akutní pankreatitidy je však jedním z nežádoucích účinků, jak lisinoprilu (ACEI), tak i atorvastatinu (statinů). (129-131)

**Komentář**



IVI hodnotí LI lisinoprilu s atorvastatinem jako „závažnou“. V MD není tato LI uvedena. Nemáme dostatek relevantních důkazů o této LI, v IVI je tato LI popsána na základě jediné kazuistiky. (24, 40, 128)

### **Management**

Vzhledem k nejisté příčinné souvislosti pankreatitidy s podáváním lisinoprilu a atorvastatinu není nejspíše třeba žádných zvláštních opatření. (24)

### **Dispensace**

Lékárník pacienta informuje o možné souvislosti výskytu akutní pankreatitidy při současném užívání lisinoprilu s atorvastatinem. Dále se zajímá, jestli se u pacienta pankreatitida již někdy vyskytla, případně jestli tímto onemocněním trpí někdo z jeho blízkých příbuzných. Za rizikové faktory akutní pankreatitidy jsou považovány žlučové kameny, nadměrný příjem alkoholu, hyperkalcémie (hyperparatyreóza), hypertriglyceridémie, kouření, poranění slinivky břišní při úrazu, některé infekce a toxiny, vyšetření ERCP (endoskopická retrogradní cholangiopankreatikografie), genetické predispozice a některá léčiva. V případě, že je pacient zvláště rizikový konzultuje lékárník vhodnost terapie s lékařem. (24, 132)

Lékárník při výdeji pacienta poučí o příznacích akutní pankreatitidy jako je bolest břicha v nadbřišku vyrážející až do středu zad, nevolnost a zvracení, horečka nebo až šokový stav. V případě, že se u pacienta tyto příznaky vyskytnou, je nezbytné neprodleně kontaktovat lékaře. (129, 132)

#### **2.4.15 Lisinopril + klozapin**

<b>Obchodované LP s obsahem lisinoprilu:</b>
AMESOS <sup>®</sup> , DAPRIL <sup>®</sup> , DIROTON <sup>®</sup>
<b>Obchodované LP s obsahem klozapinu:</b>
CLOZAPIN DESITIN <sup>®</sup> , LEPONEX <sup>®</sup>

### **Riziko**

Zvýšení plazmatické koncentrace klozapinu (typ dokladu – kazuistika). (24, 133)

## **Popis LI**

*Mechanismus LI není znám. (24)*

## **Komentář**

*IVI hodnotí LI lisinoprilu s klozapinem jako „závažnou“. V MD není tato LI uvedena. O této lékové interakci nemáme dostatek relevantních důkazů, neboť je popsána na základě jediné kazuistiky. (24, 40, 133)*

## **Management**

*Při současném podávání lisinoprilu a klozapinu je třeba zvýšené opatrnosti. Dále je třeba pátrat po výskytu případných projevů předávkování klozapinem. (24)*

## **Dispenzace**

*Vzhledem k závažnosti nežádoucích účinků klozapinu se lékárník zaměřuje na odbornost předepisujícího lékaře, kterým by měl být psychiatr nebo neurolog. Pokud léčiva nepředepsal stejný lékař, zajímá se lékárník, zda pacient informoval oba lékaře o jím užívaných léčivech. Dále se lékárník ptá, zda pacient kombinaci lisinoprilu s klozapinem již užíval nebo má LL nově předepsané. Pokud užívá pacient tuto kombinaci poprvé, půjde nejspíše o zahajování léčby ACEI. Klozapin je s ohledem na závažné nežádoucí účinky a předpoklad nízké spolupráce pacientů, u kterých je indikován, obvykle nasazován za hospitalizace. Lékárník se ujistí, že dávkování ACEI odpovídá zahajování léčby, že si byl lékař vědom probíhající terapie klozapinem a že je u pacienta pravidelně monitorován krevní obraz, tlak krve, elektrolyty a ledvinné funkce. V případě, že pacient tuto kombinaci již užíval, zajímá se lékárník, zda je pacient pravidelně monitorován lékařem a zda se u něj vyskytly nějaké obtíže v průběhu užívání těchto LL a zaměřuje se na příznaky předávkování klozapinem. Pokud se u pacienta vyskytly příznaky předávkování klozapinem, nebo není pacient monitorován, kontaktuje lékárník lékaře a informuje ho o možné LI lisinoprilu s klozapinem. (24, 111, 113, 114)*

*Lékárník pacienta informuje, že byl popsán jeden případ pacienta, u kterého mělo současné podávání lisinoprilu s klozapinem za následek zvýšení plazmatické koncentrace klozapinu a s tím spojené příznaky předávkování klozapinem. Mezi tyto příznaky patří například ospalost, netečnost, zmatenost, nebo naopak agitovanost, poruchy spánku, delirium, halucinace, extrapyramidové příznaky, rozšíření zornic, neostré vidění, bušení srdce, srdeční arytmie, dechové obtíže, hypotenze, kolaps a kóma. Současně pacienta ubezpečí, že při pravidelném monitorování hladin klozapinu lékařem, je podávání*

klozapinu s lisinoprilem bezpečné. Nicméně pokud by se u pacienta vyskytly příznaky předávkování klozapinem, musí neprodleně kontaktovat lékaře. (24, 111, 133)

#### 2.4.16 Lisinopril + tizanidin

<b>Obchodované LP s obsahem lisinoprilu:</b>
----------------------------------------------

AMESOS <sup>®</sup> , DAPRIL <sup>®</sup> , DIROTON <sup>®</sup>
------------------------------------------------------------------

<b>Obchodované LP s obsahem tizanidinu:</b>
---------------------------------------------

SIRDALUD <sup>®</sup>
-----------------------

#### Riziko

Možnosti vzniku hypotenze a bradykardie. (24, 40, 120, 134-136)

#### Popis LI

Přesný mechanismus LI je neznámý. (24, 40)

#### Komentář

IVI hodnotí LI lisinoprilu a tizanidinu jako „středně závažnou“. MD hodnotí tuto LI jako „moderate“. (24, 40)

#### Management

Tizanidin jako  $\alpha_2$ -adrenergní agonista může způsobovat na dávce závislou hypotenzi. Zvláště opatrně se musí postupovat při podávání tizanidinu pacientům, kteří již užívají některá antihypertenziva. Pro snížení rizika vzniku hypotenze, by měla být léčba tizanidinem zahájena jednotlivými dávkami o 4 mg, poté mohou být tyto dávky postupně navyšovány. U pacienta by měly být sledovány případné příznaky hypotenze a měl by být poučen o možnosti vzniku hypotenze. (24, 40)

#### Dispensace

Lékárník se pacienta ptá, zda má kombinaci lisinoprilu a tizanidinu předepsanou poprvé nebo ji již užíval. V případě, že je léčba tizanidinem u pacienta nově nasazena, věnuje lékárník pozornost dávkování tizanidinu, kde by počáteční jednotlivé dávky neměly přesáhnout 4 mg. Pokud léčiva nepředepsal stejný lékař, zajímá se lékárník, zda pacient informoval předepisujícího lékaře tizanidinu o skutečnosti, že užívá lisinopril a zda ho

*lékař obeznámil s možností výskytu hypotenze či bradykardie při užívání kombinace lisinoprilu s tizanidinem. Lékárník se dále informuje rozhovorem s pacientem či z jeho lékové historie, jaké další LP pacient užívá a zaměřuje se na další léčiva snižující krevní tlak a srdeční tep (např. betablokátory, verapamil, diltiazem, ivabradin). Riziko hypotenze mohou též zvýšit současně podávané inhibitory CYP1A2. Z tohoto důvodu je podávání silných inhibitorů CYP1A2 (fluvoxamin, ciprofloxacin) s tizanidinem kontraindikováno a podávání s jinými inhibitory (amiodaron, propafenon, pefloxacin, cimetidin, ticlopidin) se nedoporučuje. (40, 134)*

*V případě, že lékař nezohlednil LI lisinoprilu s tizanidinem a nepřizpůsobil tomu dávkování tizanidinu nebo pacient užívá další LL zvyšující riziko hypotenze a bradykardie, kontaktuje lékárník lékaře a informuje ho o nalezené LI a nutnosti upravení dávkování tizanidinu nebo upravení farmakoterapie pacienta. Vhodné jsou i častější kontroly pacienta a monitoring krevního tlaku. (40)*

*Při výdeji poučí lékárník pacienta o možnosti vzniku hypotenze či bradykardie při užívání lisinoprilu s tizanidinem. Doporučí pacientovi, aby rychle nevstával ze sedu či lehu a při zaznamenání příznaků hypotenze, jako je točení hlavy, závratě, mdloby nebo tachykardie, kontaktoval lékaře. Lékárník pacientovi doporučí též pravidelné měření krevního tlaku v domácím prostředí či v lékárně pro lepší kontrolu LI lisinoprilu s tizanidinem. (40, 134)*

### 3 Praktická část

#### 3.1 Metodika vypracování praktické části

*Byla provedena retrospektivní analýza LI ACEI (viz Tabulka č. 1), kterými se zabývá teoretická část této diplomové práce. Sběr dat proběhl ve veřejné lékárně základního typu v soukromém vlastnictví, jejímž vlastníkem je farmaceut. Lékárna se nachází v Lomnici nad Popelkou v okrese Semily. Počet obyvatel této obce hlášených k 1. 1. 2014 byl 5617. Pravidelně zde ordinuje 20 lékařů s následujícími odbornostmi: 5 stomatologů, 4 praktičtí lékaři, z nichž je jeden současně i diabetolog a internista, 2 praktičtí lékaři pro děti a dorost, 2 neurologové, gynekolog, chirurg, internista, oční lékař, ortoped, rehabilitační lékař a urolog.*

*Potřebné informace byly získány analýzou za pomoci lékárenského systému Mediox 2000 Novum. Nejprve byly v sortimentu lékárny vyhledány skladové karty LP s obsahem LL ze skupiny ACEI, které byly v lékárně obchodované v období od 1. 12. 2014 do 31.12.2014 (viz Tabulka č. 2). Následně byly vyhledány vydané doklady s těmito LP v určeném období. Z těchto dokladů byla získána čísla pojištěnců. Pomocí čísla pojištěnce pak byla dohledána léková historie každého pacienta od 1. 6. 2014 do 31. 12. 2014, v níž bylo pátráno po výskytu LI, které jsou zpracovány v teoretické části této diplomové práce. Dále měly být u pacientů, u nichž byla nalezena některá z LI ACEI popsanych v teoretické části diplomové práce, vypracovány kazuistiky. K tomu měly být využity informace o lékové historii pacientů z lékárenského systému Mediox 2000 Novum a informace o pacientech od jejich praktického lékaře (osobní a léková anamnéza pacienta včetně dávkování LP). Spolupráci se povedlo navázat pouze s jediným praktickým lékařem (současně diabetolog a internista). Díky tomu bylo vypracováno pouze 12 kazuistik (LI nalezeny celkem u 30 pacientů), ve kterých byly řešeny LI zpracované v teoretické části této práce u konkrétních pacientů s využitím vytvořených doporučených postupů při managementu LI pro lékárníky. V prvních 11 kazuistikách jsou uvedeny případy pacientů spolupracujícího praktického lékaře. V poslední dvanácté kazuistice je řešen případ pacienta jiného praktického lékaře, u kterého jsou dostupné pouze informace získané z lékárenského systému Mediox 2000 Novum. U každého pacienta jsou uvedeny LP, které mu byly vydány v období od 1. 6. 2014 do 31. 12. 2014, dále pak doplňující informace z lékové historie pacienta sahající až do 1. 1. 2009, kdy byl v lékárně zaveden lékárenský systém Mediox. Informace z lékárenského systému Mediox 2000 Novum jsou omezeny pouze na LP, které byly vydány na recept a nezachycují volně prodejné LP a doplňky stravy zakoupené pacientem. U vydaných LP není bohužel zaznamenáno jejich předepsané*

dávkování. U prvních 11 pacientů je rovněž v kazuistikách uvedena jejich osobní a léková anamnéza včetně dávkování LP zpracovaná dle informací od jejich praktického lékaře.

Získaná data byla zpracována v programu Microsoft Excel 2010 a popsána pomocí deskriptivní statistiky (aritmetický průměr, směrodatná odchylka, relativní a absolutní četnost).

**Tabulka č. 1 Přehled ACEI, jejichž LI jsou uvedeny v teoretické části**

<i>cilazapril</i>	<i>lisinopril</i>
<i>enalapril</i>	<i>perindopril</i>
<i>fosinopril</i>	<i>quinapril</i>
<i>imidapril</i>	<i>ramipril</i>
<i>kaptopril</i>	<i>trandolapril</i>

**Tabulka č. 2 Přehled ACEI obchodovaných v lékárně v období od 1. 12. – 31. 12. 2014**

<i>cilazapril</i>	<i>perindopril</i>
<i>enalapril</i>	<i>quinapril</i>
<i>fosinopril</i>	<i>ramipril</i>
<i>lisinopril</i>	

## 3.2 Výsledky

Tabulka č. 3 Výsledky analýzy ve veřejné lékárně (1. 12. – 31. 12. 2014)

VYDANÝ ACEI	POČET PACIENTŮ S ACEI	POČET PACIENTŮ SE ZACHYČENO U LI	INTERAGUJÍCÍ LL	POČET LI LL S ACEI	ZÁVAŽNOST LI DLE (IVI)	ZÁVAŽNOST LI DLE (MD)
cilazapril	4	2	amilorid	1	SZ	MA
			diklofenak	1	Z	MO
			furosemid	1	SZ	MO
			spironolakton	1	Z	MA
enalapril	4	1	alopurinol	1	VZ	MA
			meloxikam	1	SZ	MO
fosinopril	1	1	amilorid	1	SZ	MA
lisinopril	4	1	atorvastatin	1	Z	NE
perindopril	89	10	amilorid	2	SZ	MA
			chlorid draselný	1	Z	MA
			diklofenak	1	SZ	MO
			furosemid	2	SZ	MO
			lornoxikam	1	SZ	MO
			nimesulid	2	SZ	MO
			spironolakton	3	Z	MA
quinapril	10	2	amilorid	2	SZ	MA
			diklofenak	1	SZ	MO
ramipril	100	13	amilorid	3	SZ	MA
			diklofenak	2	Z	MO
			furosemid	3	SZ	MO
			chlorid draselný	2	Z	MA
			meloxikam	1	SZ	MO
			nimesulid	2	SZ	MO
			spironolakton	2	Z	MA
CELKEM	212	30		38		
		14,2 % (n = 212)				

ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; IVI - interakce Vademecum INFOPHARM®; LI – léková interakce; LL – léčivá látka; MA – major; MD - Micromedex DRUGDEX®; MO – moderate; NE - neuvedena; SZ – středně závažná LI; VZ – velmi závažná LI; Z – závažná LI; n – denominátor

Počet pacientů, kterým byl v období od 1. 12. 2014 do 31. 12. 2014 vydán některý z ACEI byl 212. U 30 (14,2 %) z nich pak byla nalezena jedna či více LI ACEI zpracovaných v teoretické části diplomové práce. Celkem bylo zaznamenáno 38 LI. Na jednoho pacienta

připadala průměrně 1,27 LI (SD = 0,51; minimum 1 LI a maximum 3 LI) (viz Tabulka č. 3). Pacienti užívali průměrně 6,93 LL (SD = 3,02; minimum 2 LP a maximum 14 LP). Ve skupině užívající 1 – 5 LL bylo 11 pacientů, ve skupině užívajících 6 – 10 LL 13 pacientů a ve skupině užívajících 11 – 15 LL 6 pacientů.

Interpretace Tabulky č. 3 je následující. První sloupec označuje vydaný ACEI, druhý sloupec počet pacientů, kterým byl tento ACEI vydán a třetí sloupec počet pacientů u kterých byla nalezena nějaká LI s vydaným ACEI. Ve čtvrtém sloupci jsou uvedeny LL, které s vydaným ACEI interagovaly a v pátém pak počet LI dané látky s vydaným ACEI u pacientů s nalezenou LI. Šestý a sedmý sloupec pak vyjadřuje hodnocení LI mezi vydaným ACEI a interagující LL dle IVI (interakcí Vademecum INFOPHARM®) a dle MD (Micromedex DRUGDEX®). V případě cilazaprilu lze uvedená data chápat následovně. Cilazapril byl v období od 1. 12. 2014 do 31. 12. 2014 vydán celkem 4 pacientům, u 2 z nich pak byla nalezena jedna či více LI. Konkrétně šlo o 1 LI cilazaprilu s amiloridem, 1 LI cilazaprilu s diklofenakem a 1 LI cilazaprilu s furosemidem a spironolaktonem. LI cilazaprilu s amiloridem byla dle IVI hodnocena jako „středně závažná“ a dle MD jako „major“, LI cilazaprilu s diklofenakem pak byla dle IVI hodnocena jako „závažná“ a dle MD jako „moderate“, obdobně lze postupovat u furosemidu a spironolaktonu.

Nejčastěji se u pacientů vyskytla LI ACEI s amiloridem, a to v 9 případech (23,7 %), druhou nejčastější pak byla LI ACEI s furosemidem a spironolaktonem, u kterých bylo zaznamenáno 6 případů (15,8 %) (podrobněji viz Tabulka č. 4).

**Tabulka č. 4 Absolutní a relativní četnost výskytu LI jednotlivých LL s ACEI; n = 38**

LL interagující s ACEI	Absolutní četnost výskytu LI dané LL s ACEI	Relativní četnost výskytu LI dané LL s ACEI (n = 38)
alopurinol	1	2,6 %
amilorid	9	23,7 %
atorvastatin	1	2,6 %
diklofenak	5	13,2 %
furosemid	6	15,8 %
chlorid draselný	3	7,9 %
lornoxikam	1	2,6 %
meloxikam	2	5,3 %
nimesulid	4	10,5 %
spironolakton	6	15,8 %
<b>CELKEM</b>	<b>38</b>	<b>100,0 %</b>

ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; LI – léková interakce; LL- léčivá látka; n – denominátor



Pokud jde o hodnocení závažnosti nalezených LI, bylo dle IVI zaznamenáno nejvíce „středně závažných“ LI, a to 24 (63,2 %), dle MD pak bylo zaznamenáno nejvíce LI hodnocených jako „major“, a to 19 (50,0 %) (podrobněji viz Tabulka č. 5).

**Tabulka č. 5 Absolutní a relativní četnost nalezených LI při jejich hodnocení dle IVI a MD**

Hodnocení zachycené LI dle IVI		Hodnocení zachycených LI dle MD	
Závažnost LI	Absolutní a relativní četnost LI (n = 38)	Závažnost LI	Absolutní a relativní četnost LI (n = 38)
VZ	1 (2,6 %)	MA	19 (50,0 %)
Z	13 (34,2 %)	MO	18 (47,4 %)
SZ	24 (63,2 %)	N	1 (2,6 %)

IVI - interakce Vademecum INFOPHARM®; LI – léková interakce; MA – major; MD - Micromedex DRUGDEX®; MO – moderate; NE - neuvvedena; SZ – středně závažná LI; VZ – velmi závažná LI; Z – závažná LI; n – denominátor

Zachycené LI byly ve většině případů 30 (78,9 %) farmakodynamické, u 2 případů byl mechanismus LI neznámý a v 6 případech (15,8 %) se jednalo o LI ACEI s furosemidem, u které může dojít neznámým mechanismem k renálnímu selhání nebo farmakodynamickou LI k posturální hypotenzii.

Interagující LP předepsal ve 34 případech (89,5 %, n = 38) 1 lékař a ve 4 případech (10,5 %, n = 38) pocházely interagující LP od 2 různých lékařů.

Interagující LP (ACEI nebo LL s ním interagující) byl nejčastěji předepsán praktickým lékařem, a to v 70 případech (92,2 %, n = 76). V preskripci internisty a neurologa se takovýto LP objevil ve 2 případech (2,6 %, n = 76). Od chirurga a nefrologa pak pocházel v 1 případě (1,3 %, n = 76).

Sledované LI byly nalezeny častěji u žen než u mužů. Jedna či více LI byly nalezeny u 20 žen (66,7 % pacientů, n = 30) a u 10 mužů (33,3 % pacientů, n = 30). Průměrný věk těchto pacientů byl 72 let (SD = 9,42; minimum 53 let a maximum 84 let). 25 pacientů bylo ve věkové skupině nad 65 let.

### 3.3 Kazuistiky

#### 3.3.1 Pacient č. 1

#### Informace o pacientovi z lékárny

Tabulka č. 6 LP vydané pacientovi č. 1 v období od 1. 6. do 31. 12. 2014

VĚK A POHLAVÍ	VYDANÉ LP	LL OBSAŽENÁ V LP	DATUM VYDÁNÍ LP
75 let žena	ATORIS 20 <sup>®</sup>	atorvastatin	10.12. 2014, 9.9. 2014
	VERAL 75 RETARD <sup>®</sup>	diklofenak	9.12. 2014, 29.10. 2014, 31.7. 2014
	INHIBACE 2,5 <sup>®</sup>	cilazapril	9.12. 2014, 9.9. 2014
	MODURETIC <sup>®</sup>	amilorid + HCHT	9.12. 2014, 9.9. 2014
	NEUROL 0,25 <sup>®</sup>	alprazolam	17.9. 2014, 12.6. 2014

LL – léčivá látka; LP – léčivý přípravek; HCHT - hydrochlorothiazid

Pacientka si LP vyzvedává v lékárně pravidelně. Výše uvedenou kombinaci léčiv užívá dlouhodobě. V první polovině roku 2009 byl pacientce poprvé vydán LP INHIBACE 2,5<sup>®</sup>, VERAL 75 RETARD<sup>®</sup> a MODURETIC<sup>®</sup>. Od roku 2009 byl rovněž pacientce vydáván SIMVAX 20<sup>®</sup> (simvastatin), a to až do března 2013, kdy byla převedena na ATORIS 20<sup>®</sup> (atorvastatin). NEUROL 0,25<sup>®</sup> byl dle záznamů poprvé vydán v lednu 2010.

#### Informace o pacientovi od praktického lékaře

**OSOBNÍ ANAMNÉZA:** v dětství apendektomie, arteriální hypertenze od roku 1995, opakované nespecifické bolesti zad, alergie na Celaskon, zinek a pyl, zvýšená hladina LDL (nízkodenzitní lipoprotein) cholesterolu od roku 2007

**LÉKOVÁ ANAMNÉZA:** ATORIS 20<sup>®</sup> 0-0-1, VERAL 75 RETARD<sup>®</sup> dle potřeby max. 2x denně 1 tableta (TBL), INHIBACE 2,5<sup>®</sup> 1-0-0, MODURETIC<sup>®</sup> (amilorid 5 mg + HCHT 50 mg) 1 TBL ob den, NEUROL 0,25<sup>®</sup> dle potřeby 1 TBL na noc

**FYZIKÁLNÍ A LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ:** tlak krve 112/80 mmHg (prosinec 2014), 144/80 mmHg (srpen 2014), 112/60 mmHg (duben 2014); kalémie 4,4 mmol/l (prosinec 2014), předešlé hodnoty rovněž v normálu; ostatní elektrolyty v normě; hladina LDL cholesterolu v normě; kreatinin 73 μmol/l (prosinec 2014); odhad glomerulární filtrace (eGFR) 1,22 ml.s<sup>-1</sup>.1,73 m<sup>-2</sup> (prosinec 2014)

## Komentář

Všechny LP užívá pacientka dlouhodobě a byly předepsány jedním lékařem. U pacientky byly nalezeny dvě sledované LI, a to LI cilazaprilu s amiloridem, která může vést ke vzniku hyperkalémie a LI cilazaprilu s diklofenakem, jejímž následkem může být snížení antihypertenzního a natriuretického účinku, snížení glomerulární filtrace a může rovněž vést ke vzniku hyperkalémie. Vzhledem k vyššímu věku patří pacientka u těchto LI do rizikové skupiny. Kombinaci cilazaprilu s amiloridem, lze tolerovat za předpokladu, že je léčba pacientkou dobře snášena bez příznaků hyperkalémie a současně je u pacientky pravidelně monitorována sérová koncentrace draslíku a pacientka netrpí onemocněním ledvin. Otázkou je vhodnost léčby pacientky diklofenakem, který dle lékové historie užívá s přestávkami několik let. Nevhodné je lékařem předepsané dávkování diklofenaku, povolující užití druhé TBL s řízeným uvolňováním. Při komunikaci s lékařem by se proto měl lékárník zajímat, z jakého důvodu byl diklofenak pacientce předepsán. Dále je u pacientky nevhodné použití alprazolamu, jako hypnotika a u atorvastatinu a HCHT by vzhledem k věku pacientky měly být dostačující nižší dávky těchto LL. (24, 25, 43, 55, 137-139)

Z informací od praktického lékaře víme, že je pacientka pravidelně monitorována, tlak krve je u ní dobře kompenzovaný, kalémie a hladiny ostatních elektrolytů jsou v normě, ledvinné funkce rovněž. Léčba je pacientkou dobře snášena, LI se u ní neprojevily a jsou pod kontrolou. VERAL 75 RETARD® (diklofenak) pacientka užívá kvůli opakovaným nespecifickým bolestem zad.

Při komunikaci s lékařem konzultuje lékárník v rámci snížení rizik LI cilazaprilu s diklofenakem vhodnost diklofenaku u léčby nespecifické bolesti zad, kde je lékem první volby paracetamol, který s cilazaprilem neinteraguje. U silné akutní bolesti, při nedostatečném účinku paracetamolu, by mohl lékárník za předpokladu dobrých renálních funkcí doporučit podávání metamizolu v dávkách 2 – 4 g/den. Pokud by měl ovšem lékař podezření, že je bolest zad způsobena zánětlivým onemocněním, bylo by předepsání NSAID na místě. Nevhodné je u předepsaného LP s obsahem diklofenaku jeho dávkování a léková forma. Vzhledem k tomu, že se jedná o lékovou formu s řízeným uvolňováním, má být správně podávána pouze jedna TBL denně. Při použití NSAID v lékové formě s postupným uvolňováním dochází ke zvýšení rizika gastrointestinálních nežádoucích účinků. Proto není vhodné použití NSAID v této lékové formě u seniorů, u kterých je již tak vyšší riziko gastrointestinální toxicity při podávání NSAID než u populace středního věku. Účinná dávka diklofenaku u seniorů je 75 mg denně, pro pacientku by měla tedy být dostačující jedna TBL denně předepsaného LP. Pokud lékař trvá na zachování NSAID,

bylo by dobré nahradit diklofenak jiným NSAID např. ibuprofenem (dávkování u analgetického účinku u seniorů je 200 mg 3x – 4x denně), neboť diklofenak zvyšuje mortalitu na kardiovaskulární onemocnění a je také spojen s vyšším rizikem gastrointestinálního krvácení než ibuprofen. V případě ponechání diklofenaku, by měla být u pacientky nasazena gastroprotektivní léčba, ideálně inhibitorem protonové pumpy např. omeprazolem (dávka účinná u seniorů je 10 mg/den). Dále může lékárník upozornit na nevhodnost použití alprazolamu jako hypnotika u seniorů. Alprazolam je indikován k léčbě úzkostných poruch a ne jako hypnotikum, navíc je potenciálně nevhodný ve stáří, kvůli prodloužení biologického poločasu z 8 na 15 hodin. Vhodnější by byla léčba hypnotiky s krátkým poločasem, jako je midazolam nebo zaleplon, podávanými nepravidelně pouze při nespavosti. Pacientka také užívá relativně vysoké dávky HCHT a mírně zvýšené dávky atorvastatinu. U těchto LL byla ve stáří prokázána účinnost nižších dávek, a to 5 mg atorvastatinu denně a 12,5 mg HCHT denně. Snížení dávky HCHT by nemělo ovlivnit jeho hypotenzní účinek, neboť hypotenzní účinek se projevuje již při nízké dávce a zvyšováním dávky se tento účinek nezvyšuje, ale dochází pouze ke zvýraznění nežádoucích účinků HCHT. O snížení dávky atorvastatinu by mělo být rozhodnuto na základě lipidogramu pacientky, neboť nižší dávkou nemusí být u každého pacienta dosaženo dostatečného účinku. (55, 137, 138, 140, 141)

Při výdeji lékárník informuje pacientku o možnosti výskytu LI, o jejich projevech, důležitosti a možnostech jejich monitoringu. Zajímá se, jak pacientka léčbu snáší a zda se u ní někdy vyskytly příznaky výše uvedených LI. Současně zdůrazní, že při pravidelném monitoringu lékařem a spoluprací pacientky je léčba bezpečná. Poučí pacientku, aby neužívala žádný LP či doplněk stravy s obsahem draslíku, pokud tak neurčí lékař a doporučí jí vyrovnaný příjem draslíku potravou. Pozor si musí dát pacientka také na přípravky nahrazující kuchyňskou sůl, které velmi často obsahují chlorid draselný. Při samoléčení by pacientka neměla užívat další LL ze skupiny NSAID.

### 3.3.2 Pacient č. 2

#### Informace o pacientovi z lékárny

Tabulka č. 7 LP vydané pacientovi č. 2 v období od 1. 6. do 31. 12. 2014

VĚK A POHLAVÍ	VYDANÉ LP	LL OBSAŽENÁ V LP	DATUM VYDÁNÍ LP
80 let žena	LATANOPROST ACTAV. 50 MCG <sup>®</sup>	latanoprost	11.12. 2014
	INHIBACE 2,5 <sup>®</sup>	cilazapril	3.12. 2014
	FURON 40 MG <sup>®</sup>	furosemid	3.12. 2014
	VEROSPIRON <sup>®</sup>	spironolakton	3.12. 2014
	ELOCOM <sup>®</sup>	mometason	3.12. 2014
	MINIDIAB <sup>®</sup>	glipizid	3.12. 2014
	SIOFOR 850 <sup>®</sup>	metformin	3.12. 2014, 7.8. 2014

LL – léčivá látka; LP – léčivý přípravek

Pacientka si LP vyzvedává v lékárně pravidelně. Dle záznamů dostupných v lékárně užívá pacientka většinu výše uvedených LP dlouhodobě. V únoru 2009 si poprvé vyzvedla LATANOPROST ACTAV. 50 MCG<sup>®</sup>, INHIBACE 2,5<sup>®</sup>, MINIDIAB<sup>®</sup> a SIOFOR 850<sup>®</sup>. Ve stejném období si rovněž vyzvedla poprvé LP RHEFLUIN<sup>®</sup> (amilorid + HCHT), který byl naposledy vyzvednut v červnu 2013, od září 2013 si pacientka začala pravidelně vyzvedávat LP FURON 40 MG<sup>®</sup>. Od prosince 2009 do září 2011 vyzvedávala pacientka TORVACARD 10<sup>®</sup>. Poprvé byly v prosinci 2014 vyzvednuty LP VEROSPIRON<sup>®</sup> a ELOCOM<sup>®</sup>.

#### Informace o pacientovi od praktického lékaře

**OSOBNÍ ANAMNÉZA:** 1940 tuberkulóza plic, v roce 1980 diagnostikována arteriální hypertenze, 1988 bolesti páteře a artróza nosných kloubů, 1991 diabetes mellitus 2. typu, 1993 zelený zákal, 2002 operace křečových žil, 2006 kloubní náhrada pravého kolene, 2009 zvýšený celkový cholesterol 5,7 mmol/l (nasazen TORVACARD<sup>®</sup>, nyní bez medikace 3,3 mmol/l), obezita – dlouhodobý problém s váhou (BMI 39,8), 2013 zhoršené dýchání a únava po práci, výrazné otoky dolních končetin (nasazen FURON 40 MG<sup>®</sup>), 2014 diagnostikována hypertrofie levé komory srdeční a diastolické srdeční selhání stupně NYHA II (VEROSPIRON<sup>®</sup>, betablokátor nenasazen – intolerance v minulosti)

**LÉKOVÁ ANAMNÉZA:** LATANOPROST ACTAV. 50 MCG<sup>®</sup> 1 kapka denně do postiženého oka, INHIBACE 2,5<sup>®</sup> 1-0-0, FURON 40 MG<sup>®</sup> 1-0-0, VEROSPIRON<sup>®</sup> 1-0-0, ELOCOM<sup>®</sup> 1 x denně na ložiska, MINIDIAB<sup>®</sup> 2-0-1, SIOFOR<sup>®</sup> 850 1-0-1

**FYZIKÁLNÍ A LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ:** tlak krve 118/62 mmHg (září 2014), 120/70 mmHg (červen 2014), 124/72 mmHg (březen 2014); září 2014: kalémie 4,7 mmol/l, ostatní elektrolyty v normě, kreatinin 100  $\mu\text{mol/l}$  (předešlé měření 89  $\mu\text{mol/l}$ ), eGFR 0,94  $\text{ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73\text{ m}^{-2}$ ; glykémie a glykovaný hemoglobin v pořádku

### **Komentář**

Všechny LL užívá pacientka dlouhodobě, pouze spironolakton je nově nasazený. Všechny LP pro perorální podání byly pacientce předepsány jedním lékařem. U pacientky byly nalezeny dvě sledované LI, a to LI cilazaprilu se spironolaktonem a LI cilazaprilu s furosemidem. U LI cilazaprilu se spironolaktonem je riziko vzniku závažné hyperkalémie, a to i při současné terapii kličkovými diuretiky (furosemidem). Současné užívání cilazaprilu s furosemidem může vzácně vést k renálnímu selhání. Díky vyššímu věku, diabetu mellitu 2. typu a snížené funkci ledvin (dle informací od praktického lékaře: téměř hraniční hodnota kreatininu a již patologická hodnota eGFR) se jedná o rizikovou pacientku. Lékárník by se měl zaměřit na to, zda je léčba furosemidem a spironolaktonem u pacientky skutečně indikována, jaký je zdravotní stav pacientky a zda je u ní pravidelně monitorována sérová koncentrace elektrolytů a ledvinné funkce, což je nutností při dlouhodobé terapii furosemidem i při zahájení léčby spironolaktonem. Dále je u pacientky potřeba věnovat zvýšenou pozornost užívání metforminu, který je díky srdečnímu selhání stupně NYHA II u pacientky relativně kontraindikován, kvůli riziku laktátové acidózy při tkáňové hypoxii. Vzhledem k vysokému věku pacientky je glipizid potenciálně nevhodnou LL, která je u seniorů spojena s vysokým rizikem hypoglykémie. Při současné léčbě metforminem a glukokortikoidy, a to i při jejich lokálním podání, může být zejména v začátku a po ukončení léčby jejich podávání nutné upravit dávkování metforminu, kvůli hyperglykemizujícímu účinku glukokortikoidů. (24, 43, 137, 142, 143)

Z informací od praktického lékaře víme, že je pacientka pravidelně monitorovaná, kalémii a hodnoty ostatních elektrolytů má v normě, má téměř hraniční hodnotu kreatininu a již patologickou hodnotu eGFR, předešla měření však měla pacientka tyto hodnoty v normě a neléčí se s žádným onemocněním ledvin. Tlak krve je u pacientky dobře kompenzovaný. Kombinace cilazaprilu, furosemidu a spironolaktonu užívá pacientka na terapii diastolického srdečního selhání třídy NYHA II. Betablokátor nebyl nasazen kvůli dřívější intoleranci.

Vzhledem k tomu, že je pacientka pravidelně monitorovaná a léčba kombinací cilazaprilu, furosemidu s nízkými dávkami spironolaktonu je u ní indikovaná, není důvod ke změně farmakoterapie. Důležité bude u pacientky zvláště monitorování ledvinných funkcí a sledování jejich stavu, kterému by měla být poté případně uzpůsobena farmakoterapie pacientky. Při komunikaci s lékařem může lékárník poukázat na nutnost zvýšené opatrnosti při terapii metforminem u pacientky se srdečním selháním NYHA II. Není však třeba terapii metforminem ukončit, neboť je řada studií ukazující výhodnost léčby pacientů s nižším stupněm chronického srdečního selhání metforminem. Lékárník může rovněž konzultovat vhodnost léčby pacientky glipizidem, který je u seniorů spojen s vyšším rizikem hypoglykémie, dle klinické praxe by mělo být toto riziko nižší při užívání gliklazidu či glimepiridu. Případně pak lze zvolit LL z jiné skupiny perorálních antidiabetik. (116, 117, 142, 144-147)

Při výdeji lékárník seznámí pacientku s riziky farmakoterapie a upozorní ji na možnost výskytu LI, poučí ji o jejich projevech, důležitosti a možnostech jejich monitoringu. Informuje se, jak je terapie pacientkou snášena a pátrá u ní po výskytu příznaků LI. Současně zdůrazní, že při pravidelném monitoringu lékařem a spolupráci pacientky je léčba bezpečná. Dále poučí pacientku o vyrovnaném příjmu draslíku (viz kapitola 3.3.1) a nevhodnosti užívání LL ze skupiny NSAID při samoléčení.

### 3.3.3 Pacient č. 3

#### Informace o pacientovi z lékárny

Tabulka č. 8 LP vydané pacientovi č. 3 v období od 1. 6. do 31. 12. 2014

VĚK A POHLAVÍ	VYDANÉ LP	LL OBSAŽENÁ V LP	DATUM VYDÁNÍ LP
74 let žena	SIMGAL 10 <sup>®</sup>	simvastatin	17.12. 2014
	ZOREM 5 <sup>®</sup>	amlodipin	17.12. 2014, 30.6. 2014
	APO-PERINDO 8 MG <sup>®</sup>	perindopril	17.12. 2014, 30.6. 2014
	MODURETIC <sup>®</sup>	amilorid + HCHT	17.12. 2014
	GODASAL 100 <sup>®</sup>	ASA + glycin	16.12. 2014, 30.6. 2014
	KYLOTAN <sup>®</sup>	valsartan	16.12. 2014, 30.6. 2014

ASA – kyselina acetylsalicylová; HCHT – hydrochlorothiazid; LL – léčivá látka; LP – léčivý přípravek

Pacientka si vyzvedává LP v lékárně pravidelně. Dle lékové historie užívala pacientka v roce 2009 následující LL, a to ramipril (HARTIL 10 MG<sup>®</sup>), amlodipin (ZOREM 5<sup>®</sup>), simvastatin (SIMVAX 10<sup>®</sup>, od prosince 2014 SIMGAL 10<sup>®</sup>), amilorid + HCHT (MODURETIC<sup>®</sup>), ASA + glycin (GODASAL 100<sup>®</sup>). V dubnu 2010 byla pacientka převedena z ramiprilu na perindopril a byl jí poprvé vydán LP COVEREX 8 MG<sup>®</sup> (perindopril, od října 2012 APO-PERINDO 8 MG<sup>®</sup>). V lednu 2012 byl pacientce poprvé vydán LP KYLOTAN<sup>®</sup>. V prosinci 2013 byl pacientce poprvé vydán LP DHC CONTINUS 60 MG<sup>®</sup> (dihydrokodein) a v únoru 2014 DICLOFENAC DUO PHARMASWISS 75 MG<sup>®</sup>.

### **Informace o pacientovi od praktického lékaře**

**OSOBNÍ ANAMNÉZA:** v dětství apendektomie, 1985 arteriální hypertenze, 1990 operace obou karpálních tunelů, 1997 přešla k nynějšímu praktickému lékaři v té době léčena trojkombinací GOPTEN 2 MG<sup>®</sup> (trandolapril), LOKREN 20 MG<sup>®</sup> (betaxolol), RHEFLUIN<sup>®</sup> (amilorid + HCHT), 2001 hysterektomie s oboustrannou adnexektomií, 2009 zvýšená hladina LDL cholesterolu, 2011 totální endoprotéza kolene, 2013 degenerativní onemocnění páteře spojené s těžkou bolestí (DHC CONTINUS 60 MG<sup>®</sup> (dihydrokodein) – zvracení, 2014 DICLOFENAC DUO PHARMASWISS 75 MG<sup>®</sup> (diklofenak – těžký žaludek, nesnesla)

**LÉKOVÁ ANAMNÉZA:** SIMGAL 10<sup>®</sup> 0-0-1, ZOREM 5<sup>®</sup> 0-0-1 (nežádoucí účinek blokátorů kalciových kanálů – otoky okolo kotníků, proto ACEI + sartan), APO-PERINDO 8 MG<sup>®</sup> 1-0-0, MODURETIC<sup>®</sup> 1 TBL ob den, GODASAL100<sup>®</sup> 0-1-0, KYLOTAN 80 MG<sup>®</sup> 0-0-1

**FYZIKÁLNÍ A LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ:** tlak krve 148/95 mmHg (prosinec 2014), 148/80 mmHg (červen 2014), 162/100 mmHg (březen 2014); prosinec 2014: kalémie 4,1 mmol/l (předtím 3,9 mmol/l); ostatní elektrolyty v normě; kreatinin 64 μmol/l (předešlé měření 57 μmol/l); eGFR 1,46 ml.s<sup>-1</sup>.1,73 m<sup>-2</sup>; bez proteinurie

### **Komentář**

Všechny LL pacientka užívá dlouhodobě a byly předepsány jedním lékařem. U pacientky byla nalezena jedna sledovaná LI, a to perindoprilu s amiloridem, která může vést ke vzniku hyperkalémii. Dále je u pacientky riziková kombinace perindoprilu s valsartanem, která může rovněž vést ke vzniku hyperkalémie, snížené funkci ledvin a hypotenzi. Díky vyššímu věku a užívání další LL se schopností zvyšovat kalémii se jedná o rizikovou



pacientku. Lékárník by se měl zajímat, jak je léčba pacientkou snášena, zda se u pacientky nevyskytly nějaké příznaky hyperkalémie, zda netrpí onemocněním ledvin a je u ní pravidelně monitorována sérová hladina draslíku, dalších elektrolytů a funkce ledvin. Měl by rovněž věnovat pozornost tomu, zda je léčba kombinací cilazaprilu a valsartanu u pacientky indikovaná a kým byly tyto LL předepsány, neboť léčba touto kombinací patří do rukou specialisty, a to internisty, diabetologa, nefrologa či kardiologa. Při komunikaci s lékařem by se měl lékárník zajímat, z jakého důvodu pacientka užívá kombinaci perindoprilu s valsartanem. Dále lze u pacientky díky vyššímu věku doporučit snížení dávky HCHT na 12,5 mg denně. Otázkou je indikace LP GODASAL100<sup>®</sup>, ale vzhledem k anamnéze pacientky se nejspíše jedná o primární prevenci z důvodu kumulace rizikových faktorů vzniku kardiovaskulárního onemocnění. (24, 39, 137, 148)

Z informací od praktického lékaře víme, že pacientka je pravidelně monitorovaná, hodnotu kalémie a ostatních elektrolytů má v normě, ledvinné funkce jsou v pořádku bez proteinurie. U pacientky je horší kompenzace arteriální hypertenze. Valsartan pacientka užívá na snížení otoku kolem kotníku, který je nežádoucím účinkem amlodipinu.

V současné době není doporučeno podávání ACEI (perindopril) spolu se sartany (valsartan) mimo výjimečných případů, neboť je tato kombinace pro pacienta zbytečně riziková a nebyl u ní prokázán přínos oproti monoterapii. Přínosy převažují rizika pouze u malé skupiny pacientů s rezistentní hypertenzí a se srdečním selháním, kteří netolerují jinou léčbu. V tomto případě nelze doporučit pokračování v terapii kombinací perindoprilu s valsartanem, která není u pacientky s nejvyšší pravděpodobností indikovaná, neboť u ní nebyly nalezeny důvody pro užívání kombinace ACEI a sartanu (např. srdeční selhání s netolerancí jiné léčby, hypertenze provázená významnou proteinurií). Otok kolem kotníků je nežádoucím účinkem blokátorů kalciových kanálů (BKK), je na dávce závislý a lze ho obecně řešit snížením dávky BKK a zvýšením dávky ACEI, nebo pouze snížením dávky BKK či jeho záměnou za jiný BKK např. lerkandipin, což je BKK novější generace s nízkým výskytem tohoto nežádoucího účinku. V závažných případech je nutné BKK vysadit a nahradit LL z jiné skupiny. U pacientky by mělo být ukončeno podávání valsartanu a dojít k úpravě terapie amlodipinem jedním z výše uvedených způsobů. Otázkou je vhodnost dalšího navýšení již vyšší dávky perindoprilu u pacientky. V léčbě pacientky kombinací amiloridu s HCHT spolu s perindopilem lze pokračovat za předpokladu pravidelného monitoringu kalémie a dobré snášenlivosti terapie pacientkou. Dle doporučení by měla pacientka užívat nižší dávku HCHT (12,5 mg denně). (137, 148-153)

Při výdeji lékárník informuje pacientku o možnosti výskytu LI perindoprilu s amiloridem, o jejích projevech, důležitosti a možnostech jejího monitoringu. Současně poučí pacientku, že může omezit riziko výskytu hyperkalémie, vyrovnaným přísunem draslíku a vyvarováním se NSAID při samoléčení.

### 3.3.4 Pacient č. 4

#### Informace o pacientovi z lékárny

Tabulka č. 9 LP vydané pacientovi č. 4 v období od 1. 6. do 31. 12. 2014

VĚK A POHLAVÍ	VYDANÉ LP	LL OBSAŽENÁ V LP	DATUM VYDÁNÍ LP
53 let žena	VEROSPIRON <sup>®</sup>	<b>spironolakton</b>	18.12. 2014, 10.9. 2014
	BISOCARD 5 <sup>®</sup>	bisoprolol	18.12. 2014, 10.9. 2014
	LETROX 150 <sup>®</sup>	levotyroxin	18.12. 2014, 15.8. 2014, 25.7. 2014
	PERINALON 4 <sup>®</sup>	<b>perindopril</b>	18.12. 2014, 2.7. 2014
	MILURIT 100 <sup>®</sup>	alopurinol	18.12. 2014, 16.9. 2014
	CIPRALEX 20 MG/ML <sup>®</sup>	escitalopram	12.12. 2014, 3.9. 2014, 6.6. 2014
	OXAZEPAM LÉČIVA <sup>®</sup>	oxazepam	12.12. 2014, 3.9. 2014, 6.6. 2014
	MODURETIC <sup>®</sup>	<b>amilorid + HCHT</b>	16.9. 2014, 20.6. 2014
	MALTOFER <sup>®</sup>	komplex hydroxidu železitého s polymaltózou	28.6. 2014

HCHT – hydrochlorothiazid; LL – léčivá látka; LP – léčivý přípravek;

Pacientka si vyzvedává v lékárně LP pravidelně. Většinu výše uvedených LL užívá pacientka dlouhodobě, dle lékové historie již od roku 2009 mimo LP VEROSPIRON<sup>®</sup> a OXAZEPAM LÉČIVA<sup>®</sup>. Dle lékové historie byl v květnu a září 2009 pacientce vydán LP PRESID 5 MG<sup>®</sup> (felodipin). V únoru 2010 byl poprvé vydán LP MALTOFER<sup>®</sup> a VEROSPIRON<sup>®</sup>. Od dubna 2011 byl pacientce několikrát vydán LP KALNORMIN<sup>®</sup>.

v prosinci 2013 pak byl pacientce poprvé vydán LP OXAZEPAM LÉČIVA<sup>®</sup> a v březnu 2014 LP FURON 40 MG<sup>®</sup>.

### **Informace o pacientovi od praktického lékaře**

**OSOBNÍ ANAMNÉZA:** v mládí štíhlá, poté začala velmi rychle přibývat na váze, 1997 bandáž žaludku (120 kg) – nepomohlo, navíc těžká depresivní porucha a arteriální hypertenze, 2003 hypotyreóza, 2006 zvýšená kyselina močová (368  $\mu\text{mol/l}$ ), 2008 diabetes mellitus 2. typu (po gastrickém bypassu zlepšení, poté bez medikace), 2009 dosáhla váhy 150 kg při výšce 150 cm (BMI = 66,7), gastrický bypass (baretrický bypass), poté snížení váhy na 133 kg, následně na 103 kg, v roce 2014 váží pacientka 93 kg, po gastrickém bypassu trpí pacientka chronickým průjmem – 6 až 10 řídkých stolic denně, díky tomu ztráty elektrolytů (pacientka má ještě pravděpodobně předepsaný z nemocnice od gastroenterologa KALNORMIN<sup>®</sup>)

**LÉKOVÁ ANAMNÉZA:** mimo zachycené medikace FURON 40 MG<sup>®</sup> 1-0-0 (krátkodobě na otoky), VEROSPIRON<sup>®</sup> (25 mg) 1-0-0, BISOCARD 5<sup>®</sup> 0,5-0-0, LETROX 150<sup>®</sup> pondělí až pátek 1-0-0 a sobota až neděle 1,5-0-0, MILURIT 100<sup>®</sup> 0-1-0, CIPRALEX 20 MG/ML<sup>®</sup> 16 kapek denně, OXAZEPAM LÉČIVA<sup>®</sup> 0,5 až 1 TBL na noc, MODURETIC<sup>®</sup> 1 TBL denně, MALTOFER<sup>®</sup> 10 kapek denně, pravděpodobně KALNORMIN<sup>®</sup> (neznáme dávkování)

**FYZIKÁLNÍ A LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ:** tlak krve 108/62 mmHg (prosinec 2014), 105/70 mmHg (září 2014), 149/100 mmHg (červen 2014 – výjimka pacientka má obvykle spíše nižší tlak krve); prosinec 2014: kalémie 4,1 mmol/l, sodík a chloridy v pořádku, vyšší pouze fosfáty (1,68 mmol/l), kreatinin 72  $\mu\text{mol/l}$ ; eGFR 1,71 ml.s<sup>-1</sup>.1,73 m<sup>-2</sup>; kyselina močová v normě; glykémie v pořádku

### **Komentář**

Pacientka užívá všechny LP dlouhodobě. Většina LP jí byla předepsána praktickým lékařem, LP CIPRALEX 20 MG/ML<sup>®</sup> (escitalopram) a OXAZEPAM LÉČIVA<sup>®</sup> (oxazepam) byly předepsány pacientce psychiatrem, LP LETROX 150<sup>®</sup> (levotyroxin) endokrinologem a LP MALTOFER<sup>®</sup> (komplex hydroxidu železitého s polymaltózou) gastroenterologem. Pacientka pravděpodobně užívá ještě KALNORMIN<sup>®</sup> (chlorid draselný), který jí je dle potřeby předepisován v nemocnici gastroenterologem. Ze sledovaných LI byly u pacientky zaznamenány LI perindoprilu se spironolaktonem, amiloridem a lze ještě předpokládat LI perindoprilu s chloridem draselným. Tyto LI mohou společně vést ke vzniku závažné, život ohrožující hyperkalémie. Dále pak LI perindoprilu s furosemidem, u které se může

vzácně vyskytnout renální selhání. Vzhledem k tomu, že se na preskripci vysoce rizikové kombinace perindoprilu se spironolaktonem, amiloridem a chloridem draselným podílejí dva lékaři, zajímá se lékárník, zda byli oba obeznámeni s kompletní lékovou anamnézou pacientky. Dále se zajímá, zda byla u pacientky diagnostikována hypokalémie, kdy u ní byla naposledy zjišťována sérová koncentrace draslíku, ostatních elektrolytů a kontrolovány ledvinné funkce a jak často je pacientka monitorována. Lékárník se rovněž ptá, jak pacientka terapii snáší a pátrá po příznacích hyperkalémie. U furosemidu se lékárník zaměřuje na to, zda je léčba u pacientky indikovaná a jak dlouho má trvat. Kontrola hladiny elektrolytů je zásadní i pro bezpečné užívání escitalopramu, u kterého je při hypokalémii a hypomagnesémii zvýšené riziko maligních arytmií. (24, 39, 149, 154)

Z informací od praktického lékaře víme, že je pacientka pravidelně monitorovaná, kalémii má v normě, hladiny ostatních elektrolytů rovněž, mírně jsou zvýšeny pouze fosfáty, ledvinné funkce a hladina kyseliny močové jsou také v normě. Tlak krve je u pacientky spíše nižší. Po gastrickém bypassu trpí chronickým průjmem (6 až 10 řídkých stolic denně) a je u ní nutné suplementovat draslík a železo. Furosemid byl u pacientky použit pouze přechodně na snížení otoku dolních končetin (březen 2014). Pacientka dochází na gastroenterologii, kde jí je dle potřeby předepisován chlorid draselný.

Kombinaci perindoprilu se spironolaktonem, amiloridem doplněnou podle potřeby o chlorid draselný lze u pacientky ponechat, neboť je pacientka pravidelně monitorovaná a je u ní prokázáný sklon k hypokalémii. Tuto kombinaci užívá pacientka již delší dobu, je dobře snášena a je jí dosaženo dobré kontroly kalémie. Furosemid byl pacientkou užíván pouze krátkodobě na snížení otoku dolních končetin blíže nespecifikované etiologie. Vzhledem k neznámé příčině vzniku otoku je otázkou, zda byla léčba furosemidem indikovaná. Furosemid je určen k terapii edémů vyvolaných poruchami srdeční, ledvinné či jaterní funkce a u edémů při popáleninách. Pro zvolení správné strategie léčby otoků dolních končetin je nezbytné rozpoznat příčinu jejich vzniku. Případné opětovné užívání furosemidu by vzhledem k nízkému tlaku pacientky mohlo být spojeno s rizikem hypotenze, současně by mohlo dojít ke zvýšeným ztrátám draslíku močí. (147, 155, 156)

Při výdeji lékárník informuje pacientku o možnosti výskytu LI perindoprilu se spironolaktonem, amiloridem a chloridem draselným, která je spojená s rizikem výskytu hyperkalémie. Poučí pacientku o příznacích hyperkalémie a nutnosti kontaktování lékaře v případě jejich výskytu. Vysvětlí pacientce důležitost pravidelného monitoringu elektrolytů a ledvinných funkcí. Současně zdůrazní, že při pravidelném monitoringu lékařem a spolupráci pacientky je léčba bezpečná. Poučí pacientku o nutnosti vyrovnaného příjmu draslíku a nevhodnosti užívání LL ze skupiny NSAID při samoléčení.

### 3.3.5 Pacient č. 5

#### Informace o pacientovi z lékárny

Tabulka č. 10 LP vydané pacientovi č. 5 období od 1. 6. do 31. 12. 2014

VĚK A POHLAVÍ	VYDANÉ LP	LL OBSAŽENÁ V LP	DATUM VYDÁNÍ LP
75 let žena	AULIN <sup>®</sup>	<b>nimesulid</b>	11.12. 2014
	INDAPAMID ORION 1,5 <sup>®</sup>	<i>indapamid</i>	11.12. 2014, 10.10. 2014, 11.9. 2014
	ZIBOR 3500 IU <sup>®</sup>	<i>bemiparin</i>	11.12. 2014, 21.10. 2014, 10.10. 2014
	PRESTANCE 5/5 <sup>®</sup>	<b>perindopril / amlodipin</b>	11.12. 2014, 10.10. 2014, 11.9. 2014, 29.7. 2014
	OSPEN 1000 <sup>®</sup>	<i>fnoxymetylpenicilin</i>	8.10. 2014, 27.9. 2014
	SIOFOR 1000 <sup>®</sup>	<i>metformin</i>	8.10. 2014
	DETRALEX <sup>®</sup>	<i>diosmin + hesperidin</i>	27.9. 2014
	KALIUM CHLORATUM <sup>®</sup>	<b>chlorid draselný</b>	11.9. 2014
	COTRIMOXAZOL AL FORTE <sup>®</sup>	<i>trimetoprim</i> + <i>sulfamethoxazol</i>	11.9. 2014
	CIFLOXINAL <sup>®</sup>	<i>ciprofloxacin</i>	11.9. 2014
	WARFARIN ORION 3 <sup>®</sup>	<i>warfarin</i>	29.7. 2014
	RILMENIDIN 1 <sup>®</sup>	<i>rilménidin</i>	29.7. 2014
	MONOSAN 20 <sup>®</sup>	<i>isosorbid mononitrát</i>	29.7. 2014
SORTIS 10 MG <sup>®</sup>	<i>atorvastatin</i>	11.9. 2014, 11.12. 2014, 29.7. 2014	

LL – léčivá látka; LP – léčivý přípravek

Pacientka si vyzvedává LP v lékárně pravidelně. Dle lékové historie užívala v roce 2009 následující LL fosinopril (MONOPRIL 20 MG<sup>®</sup>, od března 2011 FOSINOPRIL-TEVA 20 MG<sup>®</sup>), isosorbid mononitrát (MONOSAN 20<sup>®</sup>), metformin (SIOFOR 850<sup>®</sup>), felodipin (PLENDIL<sup>®</sup>) a atorvastatin (SORTIS 10 MG<sup>®</sup>). V dubnu 2010 byl pacientce poprvé vydán LP AGEN 5<sup>®</sup> (amlodipin). V roce 2011 byl pacientce poprvé vydán v únoru WARFARIN

ORION 3<sup>®</sup> a WARFARIN ORION 5<sup>®</sup> v listopadu AULIN<sup>®</sup> a v prosinci RILMENIDIN 1<sup>®</sup>. V červenci 2012 byl poprvé vydán LP ZIBOR 3500 IU<sup>®</sup> a v prosinci téhož roku AMESOS 20 MG/5 MG TABLETY<sup>®</sup> (lisinopril a amlodipin, v březnu 2014 nahrazen LP PRESTANCE 5/5<sup>®</sup>). V roce 2014 byly poprvé vydány následující LP, a to v březnu PRESTANCE 5/5<sup>®</sup>, v září INDAPAMID ORION 1,5<sup>®</sup>, KALIUM CHLORATUM<sup>®</sup> a DETRALEX<sup>®</sup> a v říjnu 2014 SIOFOR 1000<sup>®</sup>.

### **Informace o pacientovi od praktického lékaře**

**OSOBNÍ ANAMNÉZA:** v dětství apendektomie, od roku 1980 arteriální hypertenze, 1996 ischemická choroba srdeční – angina pectoris, 2002 zvýšená hladina LDL cholesterolu, 2004 operace pravého kolene, 2006 diabetes mellitus 2. typu, 2011 fibrilace síní – nasazen warfarin (na kardiologii nyní nedochází) a bolest nosných kloubů, od roku 2012 opakovaně růže (erysipel) a infekce močových cest, říjen 2014 hospitalizována kvůli růži (erysipel) a léčena injekčně LP RETARPEN 2,4 MEGA IU<sup>®</sup>, kvůli tomu vysazena léčba warfarinem (ZIBOR 3500 IU<sup>®</sup>)

**LÉKOVÁ ANAMNÉZA:** AULIN<sup>®</sup> při bolesti 1-0-1; INDAPAMID ORION 1,5<sup>®</sup> 1 TBL ob den; ZIBOR 3500 IU<sup>®</sup> neznámé dávkování, přechod na warfarin; PRESTANCE 5/5<sup>®</sup> 1-0-0; OSPEN 1000<sup>®</sup> neznámé dávkování; SIOFOR 1000<sup>®</sup> 1-0-1; DETRALEX<sup>®</sup> 1-0-1; KALIUM CHLORATUM<sup>®</sup> 1-0-0; COTRIMOXAZOL AL FORTE<sup>®</sup> neznámé dávkování; CIFLOXINAL 500 MG<sup>®</sup> neznámé dávkování; před vysazením: WARFARIN ORION 3<sup>®</sup> a WARFARIN ORION 5<sup>®</sup> pondělí, středa, pátek – 8 mg, zbylé dny 5 mg; RILMENIDIN 1<sup>®</sup> 0-0-1; MONOSAN 20<sup>®</sup> 1-0-0, SORTIS 10 MG<sup>®</sup> 0-0-1

**FYZIKÁLNÍ A LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ:** tlak krve 160/72 mmHg (prosinec 2014), 142/70 mmHg (září 2014), 152/70 mmHg (červenec 2014); září 2014: kalémie 4,1 mmol/l, kreatinin 72 µmol/l; eGFR 1,22 ml.s<sup>-1</sup>.1,73 m<sup>-2</sup>; glykovaný hemoglobin a glykémie v pořádku

### **Komentář**

Pacientka užívá většinu LP dlouhodobě a pocházejí od praktického lékaře. Mezi LP, které byly předepsány pacientce v nemocnici a jsou užívány po kratší dobu, patří PRESTANCE 5/5, DETRALEX<sup>®</sup>, INDAPAMID ORION 1,5, KALIUM CHLORATUM<sup>®</sup> a ZIBOR 3500 IU<sup>®</sup> a všechny antibiotické LP. U pacientky byly nalezeny dvě sledované LI, a to LI perindoprilu s chloridem draselným a perindoprilu s nimesulidem. U LI perindoprilu s nimesulidem jejímž následkem může být snížení antihypertenzního a natriuretického účinku, snížení glomerulární filtrace a může rovněž vést ke vzniku hyperkalémie. Vzhledem k vyššímu

věku a onemocněním diabetem mellitem 2. typu patří pacientka do rizikové skupiny. Kombinace perindoprilu s chloridem draselným byla předepsána dvěma lékaři, lékárník se proto zajímá, zda pacientka obeznámila oba lékaře o lécích, které užívá. Lékárník se pacientky ptá, zda u ní byla určena sérová koncentrace draslíku před předepsáním chloridu draselného, zkontrolovány ledvinné funkce a jak často má být monitorovaná lékařem. Kontroluje, že byla zohledněna při pozdějším předepsání trimetoprimu, bemiparinu a nimesulidu schopnost těchto LL zvýšit kalémii. U kombinace perindoprilu s nimesulidem se zaměřuje lékárník na důvod předepsání nimesulidu a jeho indikovanost. Podávání nimesulidu pacientce je nevhodné při současné terapii warfarinem (pacientce již byla kombinace několikrát předepsána), kvůli zvýšenému riziku krvácivých stavů. Při současném podávání nimesulidu s perindoprilem a chloridem draselným se zvyšuje u pacientky i riziko hyperkalémie. Nimesulid je indikován u terapie akutní bolesti a měl by být předepisován až jako lék druhé volby. Vzhledem k jeho hepatotoxicitě by léčba měla trvat, co nejkratší dobu a nesmí být delší než 15 dní. Nevhodným antihypertenzivem ve stáří je rilmenidin díky jeho nižší účinnosti a vyšší citlivosti seniorů k jeho nežádoucím účinkům, jako je např. sedace, kognitivní dysfunkce, ortostatická hypotenze atd. Z toho důvodu je u seniorů doporučeno jeho vysazení a následná terapeutická zdrženlivost nebo případně jeho náhrada antihypertenzivem jiné skupiny. Před převedením pacientky na bemiparin, byly k terapii warfarinem předepsány LL sulfamethoxazol (+ trimetoprim) a fenoxymetylpenicilin. Podávání těchto antibiotik spolu s warfarinem je lepší se vyhnout pro vysoké riziko krvácení. Pokud to lze, je vhodné zvolit LL, která s warfarinem neinteraguje např. močové dezinficiens nitrofurantoin namísto sulfamethoxazolu. Předpokladem pro použití nitrofurantoinu je však dobrá funkce ledvin. Při terapii kombinací warfarinu s ciprofloxacinem dochází rovněž k zvýšení účinku warfarinu. V případě podávání výše zmíněných LL s warfarinem je nutné zvýšit četnost kontrol mezinárodního normalizovaného poměru (INR). U pacientky lze doporučit snížení dávky atorvastatinu na 5 mg/den. (24, 39, 137, 157-159)

Z informací od praktického lékaře víme, že je pacientka pravidelně monitorovaná, kalémii měla v září v normě. KALIUM CHLORATUM<sup>®</sup> bylo pacientce předepsáno v nemocnici. U pacientky je vyšší systolický tlak, diastolický je dobře kompenzovaný. AULIN<sup>®</sup> byl pacientce předepsán na bolest kloubů.

Podávat chlorid draselný pacientce lze jedině na základě prokázané hypokalémie za pravidelného monitoringu sérové koncentrace draslíku. Léčba bolesti kloubů, způsobené pravděpodobně osteoartrózou, nimesulidem je u pacientky nevhodná. Léčivem první volby by měl být paracetamol, při jeho nedostatečném účinku by vzhledem

*k farmakoterapii pacientky warfarinem měl být užíván paracetamol v kombinaci s opioidem např. kodeinem (LI tramadolu s warfarinem vede ke zvýšenému riziku krvácení). Dále je při léčbě osteoartrózy indikovaná terapie SYSADOA, případně je možné použít i léčbu lokální formou NSAID. Při léčbě SYSADOA u warfarinizovaného pacienta je potřeba postupovat opatrně, neboť některé LL z této skupiny mohou ovlivňovat antikoagulační efekt warfarinu. Je proto doporučeno častěji monitorovat protrombinový čas a INR u pacienta, zejména při zahájení léčby, po jejím ukončení nebo při změně dávky. Pokud by i přesto lékař na vydání nimesulidu trval, měl by lékárník doporučit v rámci minimalizace rizik kombinace warfarinu a nimesulidu při vysokém věku pacientky zahájení gastroprotektivní léčby nejlépe inhibitory protonové pumpy. (159-164)*

*Lékárník může dále při komunikaci s lékařem doporučit náhradu rilmenidinu a případné snížení dávky atorvastatinu dle výsledků lipidogramu pacientky. Při léčbě antibiotiky a warfarinem může lékárník navrhnout buď podávání jiných LL se shodným antibakteriálním účinkem, které s warfarinem neinteragují nebo doporučit minimalizaci rizika kombinace těchto LL častější kontrolou INR. Lékárník by měl rovněž upozornit lékaře na LL s hyperkalemizujícím účinkem (perindopril, chlorid draselný, nimesulid, trimetoprimu, bemiparin), konzultovat s ním vhodnost jejich použití a doporučit pečlivé monitorování kalémie u pacientky. (83, 156-158, 165)*

*Při výdeji lékárník informuje pacientku o rizicích léčby a možnosti výskytu LI, o jejich projevech, důležitosti a možnostech jejich monitoringu. Současně zdůrazní, že při pravidelném monitoringu lékařem a spolupráci pacientky je léčba bezpečná. Poučí pacientku, aby neužívala žádný LP či doplněk stravy s obsahem draslíku, pokud tak neurčí lékař a doporučí jí vyrovnaný příjem draslíku a vitamínu K potravou. Upozorní pacientku na obsah chloridu draselného v přípravcích nahrazujících kuchyňskou sůl a vysvětlí pacientce, proč nesmí při samoléčení užívat NSAID.*



### 3.3.6 Pacient č. 6

#### Informace o pacientovi z lékárny

Tabulka č. 11 LP vydané pacientovi č. 6 v období od 1. 6. do 31. 12. 2014

VĚK A POHLAVÍ	VYDANÉ LP	LL OBSAŽENÁ V LP	DATUM VYDÁNÍ LP
71 let muž	ACCUZIDE 20 <sup>®</sup>	quinapril	19.12. 2014, 18.9. 2014, 12.6. 2014
	ZOREM 10 <sup>®</sup>	amlodipin	19.12. 2014, 18.9. 2014, 12.6. 2014
	TULIP 10 <sup>®</sup>	atorvastatin	19.12. 2014, 18.9. 2014, 11.6. 2014
	MILURIT <sup>®</sup>	alopurinol	17.12. 2014
	DICLOFENAK DUO PHARMASWISS 75 <sup>®</sup>	diklofenak	17.12. 2014
	SILDENAFIL SANFOZ 50 <sup>®</sup>	sildenafil	18.9. 2014
	MODURETIC <sup>®</sup>	amilorid + HCHT	18.9. 2014, 11.6. 2014
	BETALOC SR <sup>®</sup>	metoprolol	11.6. 2014

HCHT – hydrochlorothiazid; LL – léčivá látka; LP – léčivý přípravek

Pacient si vyzvedává LP v lékárně pravidelně. Dle lékové historie užíval pacient v únoru 2009 následující LL, a to quinapril (ACCUPRO 10), amlodipin (ZOREM 5), amilorid + HCHT (RHEFLUIN<sup>®</sup>), metoprolol (BETALOC SR<sup>®</sup>). V prosinci 2011 si pacient poprvé vyzvedl TULIP 10<sup>®</sup>, v květnu 2012 SILDENAFIL SANFOZ 50<sup>®</sup> a v prosinci 2014 DICLOFENAK DUO PHARMASWISS 75<sup>®</sup>.

#### Informace o pacientovi od praktického lékaře

**OSOBNÍ ANAMNÉZA:** relativně zdravý, bývalý železný muž, 2000 operace pravého bérce, 2002 zlomená 2 žebra a levá lopatka, 2000 arteriální hypertenze, 2011 zvýšený LDL cholesterol, 2013 zvýšená kyselina močová (obvykle záchvaty dnové artritidy po dietní chybě), prosinec 2014 zlomenina obratle L1 po srážce s autem

**LÉKOVÁ ANAMNÉZA:** ACCUZIDE 20<sup>®</sup> 1-0-0, ZOREM 10<sup>®</sup> 1-0-0, TULIP 10<sup>®</sup> 0-0-1, MILURIT<sup>®</sup> 0-1-0, DICLOFENAK DUO PHARMASWISS 75<sup>®</sup> 1 TBL po 12 hodinách (po

srážce s autem), SILDENAFIL SANFOZ 50<sup>®</sup> dle potřeby, MODURETIC<sup>®</sup> 0,5-0-0, BETALOC SR<sup>®</sup> 0-0-0,5

**FYZIKÁLNÍ A LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ:** tlak krve 142/80 mmHg (prosinec 2014), 124/80 mmHg (září 2014), 120/70 mmHg (červen 2014); prosinec 2014: kalémie 4,7 mmol/l, kreatinin 84  $\mu\text{mol/l}$ ; eGFR 1,45  $\text{ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73\text{ m}^2$ ; kyselina močová 340 mmol/l (dříve při záchvatech 420 mmol/l, 433 mmol/l)

### **Komentář**

Všechny LP užívá pacient dlouhodobě mimo LP DICLOFENAK DUO PHARMASWISS 75<sup>®</sup>, který užívá pacient od prosince 2014. LP užívané pacientem byly předepsány jedním lékařem. U pacienta byly nalezeny dvě sledované LI, a to LI quinaprilu s amiloridem, která může vést ke vzniku hyperkalémie a LI quinaprilu s diklofenakem, jejímž následkem může být snížení antihypertenzního a natriuretického účinku, snížení glomerulární filtrace a může rovněž vést ke vzniku hyperkalémie. Vzhledem k vyššímu věku patří pacient u těchto LI do rizikové skupiny. Lékárník se zajímá, jak je léčba kombinací quinaprilu s amiloridem pacientem snášena a zaměřuje se na příznaky hyperkalémie. Ptá se, zda je u pacienta pravidelně monitorovaná sérová hladina draslíku, dalších elektrolytů a ledvinných funkcí. U diklofenaku lékárník zjišťuje, v jaké indikaci byl předepsán a jak dlouho má být pacientem užíván. Otázkou je vhodnost léčby pacienta diklofenakem, vzhledem k možnému zvýšení rizika hyperkalémie u kombinace quinaprilu s amiloridem a možnosti použití bezpečnější alternativy léčby bolesti. U diklofenaku by mělo být přizpůsobeno dávkování věku pacienta, dávka účinná u seniorů je 75 mg/den. U seniorů je navíc nevhodné použití retardované formy diklofenaku. Pacientovi by měla být podávána pouze jedna TBL denně. Snížení dávky LL by mohl lékárník doporučit i u atorvastatinu (na 5 mg/den), a metoprololu (na 50 mg/den), u kterých byla u seniorů prokázána účinnost nižších dávek. Nicméně bychom se u tohoto pacienta měli řídit výsledky vyšetření lipidogramu a tlaku krve a podle toho poté doporučit snížení dávky atorvastatinu a metoprololu nebo nikoliv. Zrovna tak by mohla být snížena dávka HCHT (12,5 mg/den), jedná se však o pacienta, který trpí dnovou artritidou. U takovýchto pacientů není doporučeno podávat thiazidová diuretika. (24, 38, 55, 137, 140, 149)

Z informací od praktického lékaře víme, že je pacient pravidelně monitorován, hodnotu kalémie má v normě, koncentraci ostatních elektrolytů v séru a kyseliny močové rovněž. Pacient netrpí žádným onemocněním ledvin a ledvinné funkce má v pořádku. Tlak krve je u pacienta dobře kompenzován. Kombinace quinaprilu s amiloridem je u pacienta dobře

snášena bez výskytu hyperkalémie. Diklofenak byl u pacienta předepsán na léčbu bolesti po úraze.

Kombinaci quinaprilu s amiloridem (+ HCHT) by mohla být u pacienta ponechána, neboť je pravidelně monitorovaný a kombinaci dobře snáší, lékař by však měl zvážit vhodnost podávání HCHT, vzhledem k onemocnění pacienta dnovou artritidou. Při komunikaci s lékařem konzultuje lékárník vhodnost léčby pacienta diklofenakem a upozorní lékaře na zvýšené riziko vzniku hyperkalémie při současném podávání diklofenaku, quinaprilu a amiloridu. Podáváním diklofenaku spolu quinaprilem může také dojít ke snížení antihypertenzivního účinku quinaprilu (ale i ostatních antihypertenziv), snížení glomerulární filtrace nebo až selhání ledvin. Tyto účinky bývají sice častěji popisovány u pacientů dlouhodobě užívajících NSAID a ACEI, avšak nelze toto riziko opomenout ani u krátkodobější terapie kombinací. U seniorů je podávání diklofenaku spojeno s vyšším výskytem gastrointestinálního krvácení a perforací. Diklofenak také zvyšuje mortalitu na kardiovaskulární onemocnění. Z těchto důvodů doporučí lékárník zvolit při terapii pouhazové bolesti kombinaci paracetamolu se slabým opioidem např. tramadolem. Pokud lékař trvá na terapii diklofenakem doporučí lékárník snížení dávky diklofenaku na 75 mg/den a záměnu za LP, který nemá retardovanou formu. S ohledem na věk pacienta doporučí lékárník současnou gastroprotektivní léčbu. Při podávání diklofenaku s quinaprilem a amiloridem je nezbytné monitorovat u pacienta tlak krve (lze i v domácím prostředí), kalémii a funkci ledvin. Při rozhovoru s lékařem může lékárník rovněž navrhnout nízkodávkové režimy u atorvastatinu, metoprololu a HCHT. (55, 137, 140, 149)

Při výdeji postupuje lékárník obdobně jako v kapitole 3.3.1.

### 3.3.7 Pacient č. 7

#### Informace o pacientovi z lékárny

Tabulka č. 12 LP vydané pacientovi č. 7 v období od 1. 6. do 31. 12. 2014

VĚK A POHLAVÍ	VYDANÉ LP	LL OBSAŽENÁ V LP	DATUM VYDÁNÍ LP
53 let muž	HUMULIN M3 (30/70) CART <sup>®</sup>	humulin	18.12. 2014, 12.9. 2014, 9.6. 2014
	ACCUZIDE 20 <sup>®</sup>	quinapril	18.12. 2014, 11.9. 2014, 11.6. 2014
	BETALOC SR 200 <sup>®</sup>	metoprolol	18.12. 2014, 11.9. 2014, 17.7. 2014
	MODURETIC <sup>®</sup>	amilorid + HCHT	18.12. 2014, 11.9. 2014, 10.6. 2014
	APO-AMLO 10 <sup>®</sup>	amlodipin	18.12. 2014, 11.9. 2014, 17.7. 2014
	SIOFOR 1000 <sup>®</sup>	metformin	17.12. 2014, 11.9. 2014
	GLYCLADA 30 <sup>®</sup>	gliklazid	17.12. 2014, 11.9. 2014, 16.7. 2014
	LAGOSA <sup>®</sup>	silimmarin	17.12. 2014, 11.9. 2014, 11.6. 2014
	TULIP 10 <sup>®</sup>	atorvastatin	17.12. 2014, 11.9. 2014, 10.6. 2014
	STACYL 100 <sup>®</sup>	ASA	15.12. 2014

ASA – kyselina acetylsalicylová; LL – léčivá látka; LP – léčivý přípravek; HCHT - hydrochlorothiazid

Pacient si vyzvedává LP v lékárně pravidelně. V roce 2009 užíval pacient následující LL, a to amilorid + HCHT (RHEFLUIN), quinapril (ACCUPRO 20, v červnu 2011 převeden na ACCUZIDE 20<sup>®</sup>), sitagliptin (JANUVIA), amlodipin (APO-AMLO 10<sup>®</sup>), metformin (SIOFOR 1000<sup>®</sup>), silimarin (LAGOSA<sup>®</sup>), atorvastatin (TULIP 10<sup>®</sup>) a betaxolol (BETAXA 20). V květnu 2010 si pacient poprvé vyzvedl BETALOC SR 200<sup>®</sup> (metoprolol), na který byl převeden z LP BETAXA 20. V červnu 2010 si pacient poprvé vyzvedl LP GLYCLADA 30<sup>®</sup>, po jehož vydání nebyl již vydáván LP JANUVIA. (sitagliptin). Od října 2013 pacient pravidelně vyzvedává LP HUMULIN M3 (30/70) CART<sup>®</sup>.

## **Informace o pacientovi od praktického lékaře**

**OSOBNÍ ANAMNÉZA:** listopad 2014 PTA (perkutánní transluminální angioplastika) arteria femoralis – stent, 1985 arteriální hypertenze, 1994 diabetes mellitus 2. typu, 1997 zvýšený LDL cholesterol, špatně kompenzovaný diabetes (glykovaný hemoglobin 8,7 %), nemůže zhubnout (váha 107,8 kg, výška 174 cm, BMI = 35,5), kuřák (10 cigaret denně)

**LÉKOVÁ ANAMNÉZA:** HUMULIN M3 (30/70) CART® 0-0-28 jednotek, ACCUZIDE 20® 1-0-0, BETALOC SR 200® 1-0-0, MODURETIC® 0,5 TBL ob den, APO-AMLO 10® 1-0-0, SIOFOR 1000® 0-1-0, GLYCLADA 30® 2-0-0, LAGOSA® 1-0-1, TULIP 10® 0-0-1, STACYL 100® 0-1-0

**FYZIKÁLNÍ A LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ:** tlak krve 144/80 mmHg (prosinec 2014), 138/80 mmHg (září 2014), 144/72 mmHg (červen 2014); prosinec 2014: kalémie – měření 4,1 mmol/l (předtím 3,9 mmol/l), kreatinin 88 µmol/l; eGFR 2,01 ml.s<sup>-1</sup>.1,73 m<sup>2</sup>; LDL cholesterol 3,9 mmol/l; glykovaný hemoglobin 8,7 %

## **Komentář**

Všechny LP užívá pacient dlouhodobě a byly mu předepsány jedním lékařem. Ze sledovaných LI byla u pacienta nalezena LI quinaprilu s amiloridem, která může vést k výskytu hyperkalémie. Rizikovým faktorem je u pacienta onemocnění diabetem mellitem 2. typu. Kombinaci quinaprilu s amiloridem, lze tolerovat za předpokladu, že je léčba pacientem dobře snášena bez příznaků hyperkalémie a současně je u pacienta pravidelně monitorována kalémie a pacient netrpí žádným onemocněním ledvin. Otázkou je však vhodnost léčby pacienta HCHT, vzhledem k jeho negativním metabolickým účinkům, které mohou vést ke zhoršení kompenzace diabetu. Vhodnější alternativou je proto u diabetiků indapamid, který nemá negativní dopad na glycidový metabolismus. Záměnou HCHT za indapamid by se současně vyřešila LI quinaprilu s amiloridem, neboť amilorid a HCHT jsou obsaženy v kombinovaném LP MODURETIC®. Před ukončením léčby LP MODURETIC® je však nutné zvážit vliv tohoto LP a případně i jeho kombinace s quinaprilem na kalémii pacienta, neboť z výsledků sérových koncentrací draslíku, lze říci že má pacient s nejvyšší pravděpodobností sklon k hypokalémii. Po vysazení přípravku by musela být pečlivě monitorována kalémie pacienta a dle výsledků monitoringu pak zvolen další terapeutický postup. Při podávání metoprololu spolu s humulinem a gliklazidem může dojít k maskování varovných příznaků hypoglykémie, jako je zrychlený srdeční tep, bušení srdce a pocení. Toto riziko by mohlo být eliminováno záměnou metoprololu za některou LL novější generace ze skupiny BKK např. amlodipin. (24, 38, 149, 166)

*Z informací od praktického lékaře víme, že je pacient pravidelně monitorovaný, kalémie a koncentrace ostatních elektrolytů v séru je v normě a ledvinné funkce rovněž. Kombinace quinaprilu s amiloridem je u něj dobře snášena bez výskytu hyperkalémie. Diastolický tlak krve je u pacienta dle doporučení pro pacienty s diabetem mellitem 85 – 80 mmHg, pacient by mohl mít o něco nižší hodnotu systolického tlaku. Problémem je u pacienta špatná kompenzace diabetu.*

*Vzhledem ke špatné kompenzaci diabetu u pacienta by bylo vhodné zvážit náhradu HCHT (+ amiloridu) indapamidem, který nezhoršuje glycidový metabolismus a je doporučovaný u pacientů trpících diabetem mellitem, současně by však bylo nutné u pacienta sledovat vliv vysazení HCHT a amiloridu na kalémii pacienta. Záměnu metoprololu za antihypertenzivum jiné skupiny lze doporučit u pacientů se sklonem k hypoglykémii, aby se eliminovalo riziko maskování příznaků hypoglykémie betablokátořem. U tohoto pacienta bude vzhledem k nedostatečné kompenzaci diabetu pravděpodobně spíše sklon hyperglykémii. (149, 166)*

*Pokud chce lékař u pacienta ponechat léčbu beze změny, informuje při výdeji lékárník pacienta o možnosti výskytu LI, jejich rizicích a příznacích. Vysvětlí pacientovi důležitost pravidelného monitoringu lékařem. Dále poučí pacienta o dietních opatřeních a nevhodnosti užívání NSAID při samoléčení.*

### 3.3.8 Pacient č. 8

#### Informace o pacientovi z lékárny

Tabulka č. 13 LP vydané pacientovi č. 8 v období od 1. 6. do 31. 12. 2014

VĚK A POHLAVÍ	VYDANÉ LP	LL OBSAŽENÁ V LP	DATUM VYDÁNÍ LP
62 let žena	HUMULIN N <sup>®</sup>	humulin	18.12. 2014, 12.9. 2014, 11.6. 2014
	HUMULIN R CART <sup>®</sup>	humulin	18.12. 2014, 12.9. 2014, 11.6. 2014
	LARUS 20 <sup>®</sup>	atorvastatin	18.12. 2014, 15.9. 2014, 11.6. 2014
	EZETROL 10 MG TABLETY <sup>®</sup>	ezetimib	18.12. 2014, 8.12. 2014, 15.9. 2014, 11.6. 2014
	MODURETIC <sup>®</sup>	amilorid + HCHT	16.12. 2014, 10.9. 2014, 10.6. 2014
	PIRAMIL 1,25 <sup>®</sup>	ramipril	16.12. 2014, 10.9. 2014, 12.6. 2014
	METFOGAMMA 1000 <sup>®</sup>	metformin	16.12. 2014
	OMEPRAZOL STADA 20 <sup>®</sup>	omeprazol	16.12. 2014
	RIVOCOR 10 <sup>®</sup>	bisoprolol	6.12. 2014, 10.9. 2014, 10.6. 2014
	DICLOFENAK DUO PHARMASWISS 75 <sup>®</sup>	diklofenak	10.9. 2014
METFOGAMMA 500 <sup>®</sup>	metformin	9.9. 2014, 13.8. 2014, 10.6. 2014	

HCHT – hydrochlorothiazid; LL – léčivá látka; LP – léčivý přípravek

Pacientka si v lékárně v období září 2011 až prosinec 2013 vyzvedávala LP pouze občas, až od počátku roku 2014 si začala vyzvedávat LP pravidelně a bylo možné z lékové historie zjistit kompletní lékovou anamnézu pacientky, která odpovídá LP zaznamenaným v Tabulce č. 13. Pacientce byl poprvé vydán v září 2011 LARUS 10<sup>®</sup> a DICLOFENAK

*DUO PHARMASWISS 75<sup>®</sup>, v říjnu 2011 LP TENSIOMIN 50 MG (kaptopril), v prosinci 2011 HUMULIN R CART<sup>®</sup>, v dubnu 2012 PIRAMIL 1,25<sup>®</sup>, MODURETIC<sup>®</sup> a SECTRAL 400 (acebutolol), v říjnu 2012 LARUS 20<sup>®</sup> a HUMULIN N<sup>®</sup>, v listopadu 2013 RIVOCOR 10<sup>®</sup>, v prosinci 2013 EZETROL 10 MG TABLETY<sup>®</sup>, v červnu 2014 METFOGAMMA 500<sup>®</sup>, v prosinci METFOGAMMA 1000<sup>®</sup> a OMEPRAZOL STADA 20<sup>®</sup>.*

### **Informace o pacientovi od praktického lékaře**

**OSOBNÍ ANAMNÉZA:** 1999 DM 2. typu a arteriální hypertenze (do té doby kouřila), ostruha patní kosti na levé patě a dlouhodobé potíže s krční páteří, 2011 zvýšený LDL cholesterol

**LÉKOVÁ ANAMNÉZA:** HUMULIN N<sup>®</sup> 16 jednotek na noc, HUMULIN R CART<sup>®</sup> 12-10-8 jednotek, LARUS 20<sup>®</sup> 1-0-1, EZETROL 10 MG TABLETY<sup>®</sup> 1-0-0, MODURETIC<sup>®</sup> 1 TBL denně, PIRAMIL 1,25<sup>®</sup> 1-0-0, c 0,5-0-0,5, OMEPRAZOL STADA 20<sup>®</sup> 1-0-0, RIVOCOR 10<sup>®</sup> 1-0-0, DICLOFENAK DUO PHARMASWISS 75<sup>®</sup> 1-0-1 pouze při bolesti (pacientka bere výjimečně)

**FYZIKÁLNÍ A LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ:** tlak krve 122/70 mmHg (prosinec 2014), 128/80 mmHg (září 2014), 136/66 mmHg (červen2014); září 2014: kalémie 4,1 mmol/l, kreatinin 62  $\mu\text{mol/l}$ ; eGFR 1,48  $\text{ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ ; moč, glykémie, glykovaný hemoglobin a LDL cholesterol v pořádku

### **Komentář**

Všechny LP užívá pacientka dlouhodobě a byly předepsány jedním lékařem. U pacientky byly nalezeny dvě sledované LI, a to LI ramiprilu s amiloridem, která může vést ke vzniku hyperkalémie a LI ramiprilu s diklofenakem, jejímž následkem může být snížení antihypertenzního a natriuretického účinku, snížení glomerulární filtrace a může rovněž vést ke vzniku hyperkalémie. Vzhledem k onemocnění pacientky diabetem mellitem 2. typu by se k těmto kombinacím mělo přistupovat s opatrností. Kombinaci ramiprilu s amiloridem, lze ponechat za předpokladu, že je léčba pacientkou dobře snášena bez příznaků hyperkalémie a současně je u pacientky pravidelně monitorována sérová koncentrace draslíku a ledvinné funkce. Otázkou je však vhodnost léčby pacientky HCHT, který je spolu s amiloridem obsažen v LP MODURETIC<sup>®</sup>, neboť terapie thiazidovými diuretiky není u diabetiků doporučována (viz kapitola 3.3.7). Dále by se měl lékárník zaměřit na vhodnost léčby pacientky diklofenakem a na to, v jaké indikaci a po jakou dobu má být diklofenak užíván. Léčba diklofenakem by měla být pečlivě zvážena kvůli výskytu rizikových faktorů kardiovaskulární příhody u pacientky, a to arteriální hypertenze, diabetu



*mellitu a hyperlipidémie. Stejně jako v předchozí kazuistice, lze doporučit u pacientů se sklonem k hypoglykémii záměnu bisoprololu za antihypertenzivum jiné skupiny. (24, 37, 149, 167, 168)*

*Z informací od praktického lékaře víme, že je pacientka pravidelně monitorovaná, kalémie a sérová koncentrace ostatních elektrolytů je v normě, ledvinné funkce a hladina cholesterolu rovněž. Arteriální hypertenze a diabetes mellitus jsou u pacientky dobře kompenzovány. Při užívání kombinace ramiprilu s amiloridem nebyla u pacientky zaznamenána hyperkalémie. Diklofenak užívá pacientka výjimečně na bolest krční páteře a ostruhy patní kosti. U pacientky nebylo pozorováno zvýšení tlaku krve ani snížení glomerulární filtrace po užívání kombinace ramiprilu s diklofenakem.*

*Vzhledem k tomu, že je kombinace ramiprilu a amiloridu (s HCHT) pacientkou užívána dlouhodobě, je dobře snášena, pacientka je pravidelně monitorovaná a nedošlo u ní k dekompenzaci diabetu, lze tuto kombinaci LL ponechat. Vhodné by bylo navrhnout snížení dávky HCHT na 12,5 mg/den, čímž by se mělo snížit riziko negativních metabolických účinků HCHT respektive jeho negativního dopadu na glycidový metabolismus a kompenzaci diabetu mellitu bez snížení jeho antihypertenzního účinku. Terapie diklofenakem je pacientkou sice také dobře snášena, je však spojena s vyšším rizikem mortality na kardiovaskulární onemocnění. Proto by bylo vhodné konzultovat s lékařem bezpečnější alternativu léčby bolesti. Léčivem první volby by měl být paracetamol podávaný v dostatečných dávkách, pokud by nebyl jeho analgetický účinek dostatečný lze vyzkoušet např. ibuprofen (spojen s menšími riziky než diklofenak viz kapitola 3.3.1.), případně kombinaci paracetamolu se slabým opioidem. (149, 167-169)*

*Při výdeji informuje lékárník pacientku o možných rizicích terapie a důležitosti pravidelného monitoringu. Doporučí pacientce vyrovnaný příjem draslíku a vyvarovat se přípravkům nahrazujícím kuchyňskou sůl, stejně jako NSAID při samoléčení.*

### 3.3.9 Pacient č. 9

#### Informace o pacientovi z lékárny

Tabulka č. 14 LP vydané pacientovi č. 9 v období od 1. 6. do 31. 12. 2014

VĚK A POHLAVÍ	VYDANÉ LP	LL OBSAŽENÁ V LP	DATUM VYDÁNÍ LP
79 let muž	GEFIN 5 MG <sup>®</sup>	finasterid	15.12. 2014
	TANYZ ERAS 0,4 MG <sup>®</sup>	tamsulosin	15.12. 2014
	CADUET 10/10 <sup>®</sup>	amlodipin/atorvastatin	9.12. 2014, 1.8. 2014
	PIRAMIL 10 <sup>®</sup>	ramipril	4.12. 2014, 1.8. 2014
	RHEFFLUIN <sup>®</sup>	amilorid + HCHT	4.12. 2014, 20.9. 2014
	WARFARIN ORION 5 <sup>®</sup>	warfarin	30.10. 2014
	BETAXA 20 <sup>®</sup>	betaxolol	30.10. 2014, 21.6. 2014
	APO-ALLOPURINOL <sup>®</sup>	alopurinol	20.9. 2014
DICLOFENAK AL RETARD <sup>®</sup> (100 mg)	diklofenak	8.7. 2014	

HCHT – hydrochlorothiazid; LL – léčivá látka; LP – léčivý přípravek;

Pacient si vyzvedává LP v lékárně pravidelně. Dle lékové historie užíval pacient v roce 2009 následující LP, a to PIRAMIL 10<sup>®</sup>, PLENDIL ER 5 MG<sup>®</sup> (felodipin – užíván až do června 2011), BETAXA 20<sup>®</sup> a APO-ALLOPURINOL<sup>®</sup>. V červnu 2011 byl pacientovi poprvé vydán LP RHEFFLUIN<sup>®</sup>, v červenci DICLOFENAK AL RETARD<sup>®</sup>, v srpnu WARFARIN ORION 5<sup>®</sup>, v říjnu CADUET 10/10<sup>®</sup> a v listopadu TRALGIT SR 100 (tramadol). V prosinci 2014 byly pacientovi poprvé vydány LP GEFIN 5 MG<sup>®</sup> a TANYZ ERAS 0,4 MG<sup>®</sup>.

#### Informace o pacientovi od praktického lékaře

**OSOBNÍ ANAMNÉZA:** bývalý lyžař, stále jezdí aktivně na kole, 2009 arteriální hypertenze a hyperurikémie, 2011 fibrilace síní a zvýšený LDL cholesterol, 2011 artróza kolen a kyčlí (diklofenak – užívá zřídka kvůli warfarinu), 2014 benigní hyperplazie prostaty

**LÉKOVÁ ANAMNÉZA:** GEFIN 5 MG<sup>®</sup> 0-0-1, TANYZ ERAS 0,4 MG<sup>®</sup> 0-0-1, CADUET 10/10<sup>®</sup> 0-0-1, PIRAMIL 10<sup>®</sup> 1-0-0, RHEFFLUIN<sup>®</sup> 0,5-0-0, WARFARIN ORION 5<sup>®</sup> pondělí a pátek 1 TBL denně, zbylé dny 1,5 TBL denně, BETAXA 20<sup>®</sup> 1-0-0, APO-ALLOPURINOL<sup>®</sup> 1-0-0, DICLOFENAK AL RETARD<sup>®</sup> 1 TBL denně (100 mg diklofenaku v jedné TBL)

**FYZIKÁLNÍ A LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ:** tlak krve 132/70 mmHg (prosinec 2014), 148/72 mmHg (říjen 2014), 140/70 mmHg (květen 2014); prosinec 2014: kalémie 4,7 mmol/l; ostatní elektrolyty v normě; kreatinin 81 µmol/l; eGFR 1,39 ml.s<sup>-1</sup>.1,73 m<sup>-2</sup>; INR 2,8

### **Komentář**

Všechny LP užívá pacient dlouhodobě a pocházejí od jednoho lékaře. Mimo nově nasazených LP GEFIN 5 MG<sup>®</sup> a TANYZ ERAS 0,4 MG<sup>®</sup>, předepsaných urologem. Ze sledovaných LI byly u pacienta nalezeny dvě LI, a to LI ramiprilu s amiloridem, která může vést ke vzniku hyperkalémie a LI ramiprilu s diklofenakem, jejímž následkem může být snížení antihypertenzního a natriuretického účinku, snížení glomerulární filtrace a může rovněž vést ke vzniku hyperkalémie. Vzhledem k vysokému věku se u těchto LI jedná o rizikového pacienta. Kombinaci ramiprilu s amiloridem, lze ponechat, pokud pacient léčbu dobře snáší, nevyskytly se u něj příznaky hyperkalémie a je pravidelně monitorovaný lékařem. Léčbu diklofenakem u pacienta nelze doporučit, kvůli potenciaci antikoagulační aktivity warfarinu, riziku gastrointestinálního krvácení a ulcerací. Užívání diklofenaku je rovněž spojeno s vyšší mortalitou na kardiovaskulární onemocnění. Vzhledem k věku pacienta je nevhodná jeho vyšší dávka (100 mg/den by mělo být sníženo na 75 mg/den) a zvolená léková forma. Stejně tak by měla být snížena u pacienta i dávka HCHT z 25 mg/den na 12,5 mg/den, a to i z důvodu hyperurikémie, kterou pacient trpí. Antikoagulační aktivitu warfarinu zvyšuje i současné podávání alopurinolu. (24, 37, 55, 137, 149, 158)

Z informací od praktického lékaře víme, že je pacient pravidelně monitorovaný, kalémie je v normě a sérové koncentrace ostatních elektrolytů, ledvinné funkce a tlak krve rovněž. Kombinace ramiprilu s amiloridem je pacientem dobře snášena bez výskytu hyperkalémie. Diklofenak je pacientem užíván zřídka na bolest kolen a kyčlí. Lékař si je vědom rizik spojených s užíváním kombinace diklofenaku a warfarinu a poučil o nich i pacienta.

Vzhledem k tomu, že je kombinace ramiprilu a amiloridu pacientem užívaná dlouhodobě, je dobře snášena, pacient je pravidelně monitorován a nedošlo u něj k výskytu hyperkalémie, je možné u něj pokračovat v terapii touto kombinací, nejlépe sníženou dávkou HCHT. Při komunikaci s lékařem upozorní lékárník na rizika spojená s užíváním diklofenaku a doporučí lékaři bezpečnější alternativu léčby. Léčivem první volby v terapii osteoartrózy je paracetamol, při jeho nedostatečném účinku by vzhledem k farmakoterapii

pacienta warfarinem měl být užíván paracetamol v kombinaci s opioidem např. kodeinem (LI tramadolu s warfarinem vede ke zvýšenému riziku krvácení). Podrobněji je terapie osteoartrózy u warfarinizovaného pacienta popsána v kapitole 3.3.5. Pokud by i přesto lékař na vydání diklofenaku trval, měl by lékárník doporučit v rámci minimalizace rizik kombinace warfarinu a diklofenaku při vysokém věku pacienta zahájení gastroprotektivní léčby inhibitory protonové pumpy. Vhodné by bylo rovněž navrhnout použití neretardované formy diklofenaku a maximální denní dávky 75 mg. (55, 137, 149, 158, 160-163)

Při výdeji postupuje lékárník obdobně jako v kapitole 3.3.5.

### 3.3.10 Pacient č. 10

#### Informace o pacientovi z lékárny

Tabulka č. 15 LP vydané pacientovi č. 10 v období od 1. 6. do 31. 12. 2014

VĚK A POHLAVÍ	VYDANÉ LP	LL OBSAŽENÁ V LP	DATUM VYDÁNÍ LP
69 let žena	RAMIPRIL ACTAVIS 5 <sup>®</sup>	ramipril	22.12. 2014, 6.10. 2014, 27.6. 2014
	HIPRES 5 <sup>®</sup>	amlodipin	20.12. 2014, 6.10. 2014, 27.6. 2014
	FURON 40 MG <sup>®</sup>	furosemid	20.12. 2014, 19.7. 2014
	VEROSPIRON <sup>®</sup>	spironolakton	5.11. 2014, 19.7. 2014
	AZITROMYCIN SANDOZ 500 <sup>®</sup>	azitromycin	6.10. 2014
	BETALOC SR 200 <sup>®</sup>	metoprolol	4.10. 2014, 19.7. 2014

LL – léčivá látka; LP – léčivý přípravek

Pacientka si v lékárně vyzvedává LP pravidelně. Dle lékové historie pacientka koncem roku 2009 užívala RAMIPRIL RATIOPHARM 5 MG<sup>®</sup> (ramipril), HIPRES 5<sup>®</sup> a RHEFLUIN<sup>®</sup> (amilorid + HCHT). V září 2010 jí byl poprvé vydán LP BETALOC SR 200<sup>®</sup>, v prosinci 2012 RAMIPRIL ACTAVIS 5<sup>®</sup>, v červnu 2013 FURON 40 MG<sup>®</sup> a VEROSPIRON<sup>®</sup>.

## Informace o pacientovi od praktického lékaře

**OSOBNÍ ANAMNÉZA:** 1992 arteriální hypertenze, 2013 výrazné otoky dolních končetin (FURON 40 MG<sup>®</sup> a VEROSPIRON<sup>®</sup>), občasná bolestivost nosných kloubů

**LÉKOVÁ ANAMNÉZA:** RAMIPRIL ACTAVIS 5<sup>®</sup> 1-0-0, HIPRES 5<sup>®</sup> 0-1-0, FURON 40 MG<sup>®</sup> 1-1-0 (pouze při výrazném zhoršení otoků dolních končetin), VEROSPIRON<sup>®</sup> 1-0-0, AZITROMYCIN SANDOZ 500<sup>®</sup> 1 TBL denně (tonsilitida), BETALOC SR 200<sup>®</sup> 0-0-1

**FYZIKÁLNÍ A LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ:** tlak krve 130/82 mmHg (říjen 2014), 102/70 mmHg (září 2014), 120/72 mmHg (březen 2014); říjen 2014 (pacientka moc nechodí na odběry pro laboratorní vyšetření): kalémie 4,3 mmol/l, ostatní elektrolyty v normě; kreatinin 82 μmol/l; eGFR 1,1 ml.s<sup>-1</sup>.1,73 m<sup>-2</sup>

## Komentář

Všechny LP užívá pacientka dlouhodobě a byly předepsány jedním lékařem. U pacientky byly nalezeny dvě sledované LI, a to LI ramiprilu s furosemidem a LI ramiprilu se spironolaktonem. U LI ramiprilu se spironolaktonem je riziko vzniku závažné hyperkalémie, a to i při současné terapii kličkovými diuretiky (furosemidem). Současné užívání ramiprilu s furosemidem může vzácně vést k renálnímu selhání. Vzhledem k vyššímu věku patří pacientka u těchto LI do rizikové skupiny. Lékárník by se měl zaměřit na to, zda je léčba furosemidem a spironolaktonem u pacientky skutečně indikována, jaký je zdravotní stav pacientky a zda je u ní pravidelně monitorována sérová koncentrace elektrolytů a ledvinné funkce, což je nutností při dlouhodobé terapii furosemidem i spironolaktonem. Jelikož pacientka již kombinaci ramiprilu, furosemidu a spironolaktonu užívala, zajímá se lékárník, jak byla léčba pacientkou snášena a zaměřuje se na příznaky hyperkalémie a ledvinného selhání. U seniorů byla prokázána účinnost nižších dávek metoprololu, a to 50 mg/den (pacientka užívá 200 mg/den). (24, 37, 137)

Z informací od lékaře víme, že pacientka je pravidelně monitorovaná, občas však nechodí na odběry. V říjnu měla hodnotu kalémie a ostatních elektrolytů v normě, ledvinné funkce rovněž. Arteriální hypertenze je dobře kompenzovaná. U pacientky nebylo diagnostikováno žádné onemocnění ledvin, srdce ani jater. Kombinace furosemidu a spironolaktonu byla nasazena kvůli výrazným otokům dolních končetin. Furosemid pacientka užívá pouze při výrazném zhoršení otoků. Léčbu kombinací ramiprilu, spironolaktonu a furosemidu je pacientkou dobře snášena bez výskytu hyperkalémie a bez snížení ledvinných funkcí.

Bez určení příčiny vzniku otoku dolních končetin, nelze zvolit adekvátní léčbu. Furosemid je určen k terapii edémů vyvolaných poruchami srdeční, ledvinné či jaterní funkce a u edémů při popáleninách. Spironolakton je používán při terapii edematózních stavů s patogenetickou účastí sekundárního hyperaldosteronismu, zvláště pak spojených s hypokalémií a rovněž při edémech vyvolaných poruchami srdeční, ledvinné či jaterní funkce. U pacientky však nebylo diagnostikováno žádné onemocnění ledvin, srdce ani jater. Lékárník by měl proto při pochybnostech o indikovanosti léčiv kontaktovat lékaře a získat informace o efektivnosti dosavadní terapie otoků dolních končetin a konzultovat s lékařem další postup. (147, 155, 170)

Pokud lékař trvá na vydání léčiv, seznámí lékárník pacientku s riziky farmakoterapie a upozorní ji na možnost výskytu LI, poučí ji o jejich projevech, důležitosti a možnostech jejich monitoringu. Poučí pacientku o vyrovnaném příjmu draslíku potravou a nevhodnosti NSAID při samoléčení.

### 3.3.11 Pacient č. 11

#### Informace o pacientovi z lékárny

Tabulka č. 16 LP vydané pacientovi č. 11 v období od 1. 6. do 31. 12. 2014

VĚK A POHLAVÍ	VYDANÉ LP	LL OBSAŽENÁ V LP	DATUM VYDÁNÍ LP
69 let žena	SORTIS 40 MG <sup>®</sup>	atorvastatin	16.12. 2014, 9.9. 2014
	TROMBEX 75 MG POTAHOVANÉ TABLETY <sup>®</sup>	klopidogrel	16.12. 2014, 9.9. 2014, 18.7. 2014
	VEROSPIRON <sup>®</sup>	<b>spironolakton</b>	16.12. 2014, 9.9. 2014, 8.7. 2014
	TRITACE 5 <sup>®</sup>	<b>ramipril</b>	16.12. 2014, 9.9. 2014
	FURON 40 MG <sup>®</sup>	<b>furosemid</b>	16.12. 2014, 9.9. 2014
	NOLPAZA 40 MG ENTEROSOLVENTNÍ TABLETY <sup>®</sup>	pantoprazol	16.12. 2014, 9.9. 2014, 8.7. 2014
	THYROZOL 10 <sup>®</sup>	thiamazol	16.12. 2014, 9.9. 2014, 8.7. 2014
	GODASAL 100 <sup>®</sup>	ASA + glycin	13.9. 2014

	BETALOK ZOK 100 MG <sup>®</sup>	metoprolol	13.9. 2014, 8.7. 2014
	GLIMEPIRID SANDOZ 3 <sup>®</sup>	glimepirid	9.9. 2014, 1.7. 2014
	METFOGAMMA 500 <sup>®</sup>	metformin	9.9. 2014, 1.7. 2014

ASA – kyselina acetylsalicylová; LL – léčivá látka; LP – léčivý přípravek

Pacientka si vyzvedává LP v lékárně pravidelně. Dle lékové historie užívala pacientka v roce 2009 následující LP, a to BETAXA 20<sup>®</sup> (betaxolol – naposledy vydán v prosinci 2013), CADUET 10/10<sup>®</sup> (atorvastatin + amlodipin – naposledy vydán v prosinci 2013), ACCUPRO 10<sup>®</sup> (quinapril – naposledy vydán v prosinci 2013), GODASAL 100<sup>®</sup> (ASA + glycin), METFOGAMMA 500<sup>®</sup>, GLIMEPIRID SANDOZ 3<sup>®</sup> a THYROZOL 10<sup>®</sup>. V březnu 2014 byly poprvé pacientce vydány LP TRITACE 5<sup>®</sup>, SORTIS 40 MG<sup>®</sup>, TROMBEX 75 MG POTAHOVANÉ TABLETY<sup>®</sup>, FURON 40 MG<sup>®</sup>, VEROSPIRON<sup>®</sup>, NOLPAZA 40<sup>®</sup> a BETALOK ZOK 100 MG<sup>®</sup>.

#### Informace o pacientovi od praktického lékaře

**OSOBNÍ ANAMNÉZA:** zvětšená štítná žláza od dětství, alergie na mezokain, bolest zad, 1987 úraz kolene, 1995 arteriální hypertenze, 1997 infarkt myokardu, 2000 diabetes mellitus 2. typu, 2000 stenóza páteřního kanálu – operace, 2003 endoprotéza pravé kyčle, 2012 šedý zákal, 2014 chronické srdeční selhání stupeň NYHA II

**LÉKOVÁ ANAMNÉZA:** SORTIS 40 MG<sup>®</sup> 0-0-1, TROMBEX 75 MG POTAHOVANÉ TABLETY<sup>®</sup> 1-0-0, VEROSPIRON<sup>®</sup> 1-0-0, TRITACE 5<sup>®</sup> 1-0-1, FURON 40 MG<sup>®</sup> 1-0-0, NOLPAZA 40 MG ENTEROSOLVENTNÍ TABLETY<sup>®</sup> 1-0-0, THYROZOL 10<sup>®</sup> 1-0-0, GODASAL 100<sup>®</sup> 0-1-0, BETALOK ZOK 100 MG<sup>®</sup> 1-0-0, GLIMEPIRID SANDOZ 3<sup>®</sup> 1-0-1, METFOGAMMA 500<sup>®</sup> 1-1-1

**FYZIKÁLNÍ A LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ:** tlak krve 148/78 mmHg (říjen 2014), 136/80 mmHg (srpen 2014), 146/80 mmHg (červen 2014); říjen 2014: kalémie 4,3 mmol/l (červen 2014 3,8 mmol/l); ostatní elektrolyty v normě; kreatinin 74 μmol/l (červen 2014 kreatinin 67 μmol/l); eGFR 1,15 ml.s<sup>-1</sup>.1,73 m<sup>-2</sup>; glykovaný hemoglobin v normě

#### Komentář

Všechny LP užívá pacientka dlouhodobě a byly předepsány jedním lékařem. U pacientky byly nalezeny dvě sledované LI, a to LI ramiprilu s furosemidem a LI ramiprilu se spironolaktonem. U LI ramiprilu se spironolaktonem je riziko vzniku závažné

hyperkalémie, a to i při současné terapii kličkovými diuretiky (furosemidem). Současné užívání ramiprilu s furosemidem může vzácně vést k renálnímu selhání. Vzhledem k vyššímu věku a onemocnění diabetes mellitus 2. typu patří pacientka u těchto LI do rizikové skupiny. Lékárník by se měl zaměřit na to, zda je léčba furosemidem a spironolaktonem u pacientky skutečně indikována, jaký je zdravotní stav pacientky a zda je u ní pravidelně monitorována sérová koncentrace elektrolytů a ledvinné funkce, což je nutností při dlouhodobé terapii furosemidem i spironolaktonem. Jelikož pacientka již kombinaci ramiprilu, furosemidu a spironolaktonu užívala, zajímá se lékárník, jak byla léčba pacientkou snášena a zaměřuje se na příznaky hyperkalémie a ledvinného selhání. Lékárník by měl věnovat pozornost také kombinaci kyseliny acetylsalicylové a klopidogrelu, spojené se zvýšeným rizikem vzniku krvácivých stavů. Pátrá po důvodu předepsání kombinace těchto LL, délce jejího užívání a vyhodnocuje její přínos a riziko vzhledem ke zdravotnímu stavu pacientky. Při podávání metoprololu spolu s glimepiridem, může dojít k maskování varovných signálů hypoglykémie. Dle doporučení by mohly být podávány u pacientky nižší dávky metoprololu (pacientka užívá 100 mg/den) a u atorvastatinu (pacientka užívá 40 mg/den). O úpravě dávkování obou látek však musí být rozhodnuto na základě terapeutické odpovědi na metoprolol a atorvastatin. (24, 37, 137, 166, 171)

Z informací od praktického lékaře víme, že je pacientka pravidelně monitorovaná kalémie a sérová koncentrace ostatních elektrolytů je u ní v normě, stejně tak ledvinné funkce. Arteriální hypertenze a diabetes mellitus jsou u ní dobře kompenzované. Kombinace ramiprilu se spironolaktonem a furosemidem je pacientkou dobře snášena bez výskytu hyperkalémie nebo snížení ledvinných funkcí. Terapie spironolaktonem a furosemidem byla u pacientky zahájena po diagnostikování chronického srdečního selhávání NYHA II.

Vzhledem k tomu, že je pacientka pravidelně monitorovaná a léčba kombinací ramiprilu, furosemidu s nízkými dávkami spironolaktonu je u ní indikována a dobře snášená není důvod ke změně farmakoterapie. Jako neopodstatněné se jeví přidání klopidogrelu k již probíhající terapii kyselinou acetylsalicylovou, neboť pacientka dle anamnézy neprodělala žádný ze stavů (např. akutní infarkt myokardu) ani zákroků (např. implantace stentu) u kterých je tato kombinace indikována a výhodná. Lékárník by měl kontaktovat lékaře a doporučit v rámci snížení rizika vzniku krvácivých stavů užívání pouze jedné antiagregační LL. Při komunikaci s lékařem může lékárník rovněž konzultovat možnou změnu dávkování u metoprololu a atorvastatinu, u kterých byla u seniorů prokázána účinnost nižších dávek. (137, 171-173)

Při výdeji lékárník postupuje obdobně jako v kapitole 3.3.10.



### 3.3.12 Pacient č. 12

#### Informace o pacientovi pouze z lékárny

Tabulka č. 17 LP vydané pacientovi č. 12 v období od 1. 6. do 31. 12. 2014

VĚK A POHLAVÍ	VYDANÉ LP	LL OBSAŽENÁ V LP	DATUM VYDÁNÍ LP
81 let žena	TROMBEX 75 MG POTAHOVANÉ TABLETY®	klopidogrel	12.12. 2014, 19.8. 2014, 4.6. 2014
	CONCOR 5®	bisoprolol	12.12. 2014, 19.8. 2014, 4.6. 2014
	INDAPAMID STADA 1,5 MG®	indapamid	12.12. 2014
	SORTIS 10 MG®	atorvastatin	12.12. 2014
	FOXIS 37,5 MG/325 MG®	tramadol + paracetamol	12.12. 2014
	NITROMINT®	glycerol trinitrát (sprej)	12.12. 2014
	LANZUL 15 MG®	lansoprazol	12.12. 2014, 19.8. 2014, 4.6. 2014
	DAPRIL 20®	lisinopril	12.12. 2014, 19.8. 2014, 4.6. 2014
	MAALOX SUSPENZE®	hydroxid hlinitý + hydroxid hořečnatý	12.12. 2014, 4.6. 2014
	ENELBIN 100 RETARD®	naftidrofuryl	12.12. 2014, 19.8. 2014, 4.6. 2014
	EZETROL 10 MG TABLETY®	ezetimib	12.12. 2014, 19.8. 2014, 4.6. 2014
	LARUS 10 MG®	atorvastatin	19.8. 2014, 4.6. 2014
	NITROGLYCERIN - SLOVAKOFARMA®	glycerol trinitrát	19.8. 2014
HYDROCHLOROTHIAZID LÉČIVA®	HCHT	19.8. 2014, 4.6. 2014	

HCHT – hydrochlorothiazid; LL – léčivá látka; LP – léčivý přípravek;

Pacientka si vyzvedává LP v lékárně pravidelně. Dle lékové historie užívala pacientka v roce 2009 následující LP GODASAL 100<sup>®</sup>, LARUS 10 MG<sup>®</sup>, DAPRIL 20<sup>®</sup>, HYDROCHLOROTHIAZID LÉČIVA<sup>®</sup>, CONCOR 5<sup>®</sup>, NITROGLYCERIN - SLOVAKOFARMA<sup>®</sup>. V červnu 2010 byl poprvé vydán LP LANZUL 15 MG<sup>®</sup> a v říjnu LP DORETA 37,5 MG/325 MG<sup>®</sup> (tramadol + paracetamol). V březnu 2013 byl pacientce poprvé vydán LP MAALOX SUSPENZE<sup>®</sup> a v červenci téhož roku LP FOXIS 37,5 MG/325 MG<sup>®</sup> a EZETROL 10 MG TABLETY<sup>®</sup>. V lednu 2014 byly pacientce poprvé vydány LP ENELBIN 100 RETARD<sup>®</sup> a TROMBEX 75 MG POTAHOVANÉ TABLETY<sup>®</sup> v prosinci téhož roku pak LP INDAPAMID STADA 1,5 MG<sup>®</sup>, NITROMINT<sup>®</sup> a SORTIS 10 MG<sup>®</sup>.

**ODHAD OSOBNÍ ANAMNÉZY:** ischemická choroba srdeční – angina pectoris, arteriální hypertenze, zvýšená hladina LDL cholesterolu, ischemická choroba dolních končetin, gastroezofageální reflux či vředová choroba gastroduodena

**PRAVDĚPODOBNÁ AKTUÁLNÍ LÉKOVÁ ANAMNÉZA:** TROMBEX 75 MG POTAHOVANÉ TABLETY<sup>®</sup>, CONCOR 5<sup>®</sup>, INDAPAMID STADA 1,5 MG<sup>®</sup>, SORTIS 10 MG<sup>®</sup>, FOXIS 37,5 MG/325 MG<sup>®</sup>, NITROMINT<sup>®</sup>, LANZUL 15 MG<sup>®</sup>, DAPRIL 20<sup>®</sup>, MAALOX SUSPENZE<sup>®</sup>, ENELBIN 100 RETARD<sup>®</sup>, EZETROL 10 MG TABLETY<sup>®</sup>

### **Komentář**

Všechny LP užívané pacientkou byly předepsány jedním lékařem a pacientka je užívá dlouhodobě. Nově užívá pacientka od prosince pouze diuretikum indapamid na které byla převedena z HCHT. Ze sledovaných LI byla u pacientky nalezena LI lisinoprilu s atorvastatinem. Současné podávání těchto LL může být spojeno s rizikem výskytu akutní pankreatitidy. O této lékové interakci však nemáme relevantní důkazy, neboť byla popsána na základě jediné kazuistiky. Z toho důvodu není potřeba žádných zvláštních opatření, lékárník se pouze ujistí, že je terapie pacientkou dobře snášena. Lékárník pacientku pouze informuje o možné souvislosti výskytu akutní pankreatitidy při kombinaci těchto LL a o tom, jak se akutní pankreatitida projevuje. (24, 40, 132)

U atorvastatinu zkontroluje lékárník dávkování, kde je vzhledem k věku pacientky vhodné použít nižší dávky atorvastatinu, a to 5 mg/den, o případné snížení dávky by však mělo být rozhodnuto na základě výsledků lipidogramu, neboť ne u všech pacientů mají nižší dávky atorvastatinu dostatečný účinek. Lékárník se rovněž zaměří na dávkování naftidrofurylu, u kterého je pro dobrý terapeutický účinek nutné užívat dostatečně vysoké dávky, a to 400 – 600 mg naftidrofurylu. Při užívání LP MAALOX SUSPENZE<sup>®</sup> zdůrazní lékárník nutnost podávat ostatní léčiva nejméně 2 hodiny před podáním tohoto LP. (137, 174)

## 4 Diskuze

Četnost výskytu LI se dle různých studií pohybuje v širokém rozmezí od 4 – 88 %. V praktické části diplomové práce byla jedna či více sledovaných LI zaznamenána u 14,2 % pacientů. Nejčastěji se jednalo o polymorbidní seniory (nad 65 let) s polyfarmacií, kteří jsou obecně ohroženější výskytem LI než populace středního věku. (2)

Mechanismus vzniku u nalezených LI byl převážně farmakodynamický, což je pro ACEI typické. O LI s farmakodynamickým mechanismem vzniku se jednalo v 78,9 % případů (lze říci, že i ve více případech, neboť 15,8 % případů byla LI ACEI s furosemidem, u které může dojít neznámým mechanismem k renálnímu selhání nebo farmakodynamickou LI k posturální hypotenzi) nejčastějším výsledkem LI bylo riziko vzniku hyperkalémie, snížení antihypertenzního účinku ACEI a riziko renálního selhání.

Farmakodynamické LI bývají často podceňovány a není jim věnována taková pozornost, jako farmakokinetickým LI. Vzhledem k vysoké míře užívání ACEI pacienty a tedy možnosti vzniku velkého množství LI, z nichž některé mohou být i život ohrožující, není podceňování farmakodynamických LI ACEI na místě.

Příkladem může být podcenění rizik spojených s užíváním kombinace ACEI a spironolaktonu po publikování studie RALES, po níž byla tato kombinace častěji předepisována i u rizikových pacientů. To mělo za následek značný nárůst hospitalizací a úmrtí pacientů, z důvodu výskytu hyperkalémie. V této studii bylo uvedeno minimální riziko hyperkalémie při podávání ACEI a spironolaktonu, avšak v běžné klinické praxi se ukázalo být mnohem vyšší. Rozdíl byl patrně ve věku pacientů ve studii a mimo ni, stavu jejich renálních funkcí a pravidelnosti jejich monitoringu. Mimo studii byli léčeni rizikovější pacienti za nedostatečného monitoringu elektrolytů, kreatininu a urey, což mělo za následek častější výskyt LI. Stejně tak by neměly být podceňovány další LI ACEI, které mohou vést ke vzniku hyperkalémie, a to zvláště s ostatními kalium šetřícími diuretiky, jako je amilorid či eplerenon nebo LI ACEI s chloridem draselným. (105, 175)

V praxi by neměly být podceňovány ani LI ACEI s NSAID, jejichž následkem může být především riziko snížení antihypertenzního účinku, může však vést i k renálnímu selhání a hyperkalémii. Pokud není nedostatečná kompenzace krevního tlaku přičítána této LI, může dojít k mylnému podávání dalšího antihypertenziva a vzniku preskripční kaskády, polypragmazie, vzniku dalších LI, nežádoucích účinků léčiv a ohrožení zdraví pacienta.

Dle výsledků praktické části jsou tyto kombinace LL a ACEI užívány poměrně často. Jednalo se o nejpočetněji zastoupené LI u zkoumaných pacientů. Kombinace ACEI

s kalium šetřícími diuretiky či chloridem draselným tvořila 47,4 % nalezených LI s ACEI a kombinace ACEI s NSAID pak 31,6 %. Není tedy překvapením, že se jednalo i o nejčastěji řešené LI v kazuistikách vybraných pacientů.

Personálem lékárny nebyly tyto LI považovány za nebezpečné a nebyly řešeny. Spolupracující praktický lékař si byl vědom rizika vzniku hyperkalémie u pacientů užívajících kombinaci ACEI s kalium šetřícími diuretiky či chloridem draselným a monitoroval u pacientů pravidelně hladinu elektrolytů a ledvinné funkce. LI ACEI s NSAID ale nepovažoval za rizikové.

Pravdou je, že LI ACEI s amiloridem nejsou v našem prostředí tak nebezpečné, neboť všechny registrované a obchodované LP s obsahem amiloridu, které jsou určeny k perorálnímu podání, jsou v České republice kombinované buď s HCHT, nebo chlortalidonem. Díky této kombinaci je sníženo riziko vzniku hyperkalémie spojené s podáváním samotného amiloridu s ACEI. VIVI a MD je hodnoceno riziko LI ACEI se samotným amiloridem a ne jeho kombinací s thiazidovými diuretiky.

Vzhledem k četnosti a možné závažnosti výše uvedených LI ACEI, by se měl lékárník snažit tyto LI zachytit a minimalizovat jejich rizika. Přitom by se měl zaměřit na to, kdo kombinaci LL předepsal, zda je indikovaná a zda někdo pacienta pravidelně monitoruje pro případný výskyt LI. Pravidelný monitoring je důležitý kvůli změně LI v čase, a to zvláště u seniorů, kde může dojít k náhlému výskytu LI po dlouhodobém bezproblémovém užívání interagujících léčiv např. kvůli snížené funkci ledvin, nové komorbiditě, nasazení dalších LL, dehydrataci atd. Zohlednit by lékárník měl i délku trvání terapie.

Většina LI není absolutně kontraindikovaná a při monitoringu možného výskytu LI u pacienta, lze považovat terapii kombinací interagujících LL za bezpečnou, přesto je nutné vždy zvážit rizika LI a přínosy terapie u konkrétního pacienta a podle toho zvolit další postup. LI lze kontrolovat subjektivně (příznaky LI, které u sebe pacient pozoruje) anebo lépe objektivně (kalémie, kreatinin, měření krevního tlaku, atd.).

U léčby ACEI je důležité zohlednit i odlišnost vlastností jednotlivých LL této skupiny. LL látky se liší zejména svým biologickým poločasem, tím zda se jedná o proléčiva nebo již účinné látky (lisinopril, kaptopril) a způsobem jejich eliminace. U pacientů s renálním selháním, tak může lékárník navrhnout použití léčiva s duální eliminací, jako je např. fosinopril, ramipril nebo trandolapril a dále podle míry glomerulární filtrace navrhnout snížení dávky nebo prodloužení dávkovacího intervalu ACEI. (176, 177)

Zajímavé bylo srovnání odlišností informací uvedených v jednotlivých databázích zaměřených na lékové interakce, které byly při tvorbě této práce využívány, a to IVI a MD. Informace z těchto databází se poměrně často rozcházel v hodnocení závažnosti jednotlivých LI (např. LI celé skupiny ACEI a amiloridu hodnocena dle IVI jako „středně závažná“ a dle MD jako „major“), občas byl v každé databázi popsán jiný výsledek dané LI (např. LI celé skupiny ACEI a furosemidu, u které uvádějí IVI riziko vzniku renálního selhání a MD nikoli, ale zmiňuje možnost vzniku posturální hypotenze po první dávce ACEI přidaného k dosavadní terapii furosemidem), nebo se lišili ve výčtu LL ze skupiny ACEI, které s určitou LL interagují (např. LI ACEI a NSAID, dle IVI nebyl u této LI uveden imidapril, který měl interagovat z celé skupiny NSAID pouze s kyselinou acetylsalicylovou, MD naopak uváděl u LI s NSAID celou skupinu ACEI včetně imidaprilu), případně byla daná LI uvedena v jedné databázi a v druhé nikoliv (např. LI lisinoprilu s atorvastatinem, byla uvedena pouze v databázi IVI a dokonce hodnocena jako „závažná“, MD tuto LI vůbec neuváděl). Odlišnosti v hodnocení závažnosti jednotlivých LI databázemi, byly patrné i u výsledků analýzy ve veřejné lékárně, kdy byl při hodnocení LI dle IVI zaznamenán 1 případ „velmi závažné“ LI, (2,6 %, n = 38) 13 případů „závažných“ LI (34,2 %, n = 38) a 24 případů „středně závažných“ LI (63,2 %, n = 38). Při hodnocení LI dle MD pak bylo zaznamenáno 19 případů LI hodnocených jako „major“ (50,0 %, n = 38), 18 případů LI hodnocených jako „moderate“ (47,4 %, n = 38) a 1 případ LI, která nebyla v databázi MD uvedena (2,6 %, n = 38).

Tyto odlišnosti informací uváděných jednotlivými databázemi mohou být pro farmaceuta někdy matoucí, mohou zkomplikovat a zpomalit rozhodovací proces při volbě optimálního řešení LI. Nicméně pro správný management dané LI je nezbytná dobrá orientace v její problematice a získání dostateku objektivních informací o dané LI. Proto by měl farmaceut využít informace z více zdrojů (více databází), kriticky je zhodnotit a následně se je snažit uplatnit při hodnocení rizika LI u konkrétního pacienta. Tento postup však může být relativně časově náročný a farmaceut se může pacientovi v lékárně často věnovat jen po omezenou dobu. Proto je výhodné v případě, že LI pacienta bezprostředně neohrožuje a nevyžaduje okamžité řešení, pozvat pacienta na konzultaci. Lékárník tak získá čas nalézt optimální řešení LI a zhodnotit rizikové faktory LI u pacienta. Při konzultaci může získat lékárník podrobnější informace o zdravotním stavu a medikaci pacienta a současně věnovat více času edukaci pacienta, jeho obeznámení s riziky LI, s tím jak lze tato rizika eliminovat a jak je možné LI monitorovat. Díky tomuto řešení může dojít k vyšší compliance a lepšímu porozumění pacienta problematice LI. K tomu přispívá jak možnost věnovat pacientovi více času, tak i volba diskrétnějšího prostředí, v případě že probíhá konzultace v oddělené místnosti.

*Problémů, se kterými se musí lékárník při řešení LI potýkat, je celá řada. Mezi hlavní z nich patří omezené informace o záměru lékaře, nedostatek objektivních informací o zdravotním stavu pacienta, nedostatek času a soukromí v některých lékárnách, špatná komunikace mezi jednotlivými zdravotníky a nezájem budovat týmovou spolupráci, nedostatek klinického tréninku lékárníků, a tím snížená schopnost odhadnutí reálného rizika u konkrétního pacienta. Práci lékárníkovi stěžují i odlišná hodnocení závažnosti LI v různých databázích, v kterých může být obtížné se zorientovat a absence doporučených postupů při managementu konkrétních LI pro lékárníky. (3)*

*K usnadnění řešení lékových interakcí a pravděpodobně i k omezení jejich vzniku by významně přispěla sdílená databáze informací o pacientovi dostupná pro všechny zdravotníky, kteří by s pacientem pracovali a mohli do ní zaznamenávat svou intervenci. Tato databáze by tak byla zdrojem objektivních informací o zdravotním stavu a medikaci pacienta. Zlepšila by komunikaci mezi zdravotníky a snížila počet chyb vyplývajících z nedostatečného sdílení informací zdravotníky. Se zachycením LI při výdeji LP může již dnes pomáhat lékárníkovi modul automatické kontroly LI. Vhodné by bylo do něj zakomponovat doporučené postupy při managementu LI pro farmaceuty, což by lékárníkovi pomohlo v rychlém a správném řešení LI. Nedostatek času a soukromí lze řešit pozváním pacienta na konzultaci a využitím k tomu vyhrazené místnosti.*

*Tato diplomová práce má řadu limitů.*

*Teoretická část diplomové práce obsahuje pouze výběr ze známých LI ACEI vytvořený podle LI uvedených v databázi IVI a hodnocených jako „velmi závažná“, „závažná“ či „středně závažná“ LI. Jednotlivé kapitoly věnované LI ACEI obsahují informace uvedené v používaných databázích v čase jejich zpracování, případné změny informací po aktualizaci databází nebyly v těchto kapitolách upraveny. Navrhované postupy řešení jednotlivých LI ACEI jsou limitovány nedostatkem zkušeností autorky v klinické praxi.*

*V praktické části byla provedena retrospektivní analýza LI ve veřejné lékárně pouze v krátkém časovém období (1. 12. – 31. 12. 2014), došlo tedy k zachycení LI pouze u části pacientů této lékárny. Delší časové období (1. 6. – 31. 12. 2014) bylo následně sledováno pouze u pacientů, u kterých byla v průběhu prosince 2014 nalezena některá z LI ACEI. Vzhledem k retrospektivitě této analýzy, nebylo při řešení LI pracováno přímo s pacienty. Informace byly získány především z lékové historie pacientů zaznamenané lékárenským systémem Mediox 2000 Novum. V této historii byly však uvedeny pouze LP vydané na recept a bez předepsaného dávkování. Nepovedlo se také zjistit volně prodejné LP a doplňky stravy zakoupené pacientem. U 11 pacientů byly na základě*

*informací od jejich praktického lékaře a informací z lékové historie zpracovány kazuistiky. Vzhledem k omezenému času lékaře s ním však už nebyla podrobněji probrána navrhovaná řešení nalezených LI ani od něj nebyly získány další doplňující informace, které by objasnily některé nejasnosti v lékařem sdělených informacích. Dvanáctá kazuistika byla zpracována bez informací od praktického lékaře, ve snaze navrhnout řešení LI s omezeným zdrojem informací o pacientovi.*

## 5 Závěr

Cíle této diplomové práce se podařilo splnit. V teoretické části bylo celkem zpracováno do jednotlivých kapitol 189 LI ACEI, hodnocených dle IVI jako „velmi závažných“, „závažných“ a „středně závažných“. 8 kapitol bylo věnováno skupinovým LI ACEI a 8 kapitol LI popisovaným pouze u některých LL ze skupiny ACEI. Všechny kapitoly popisující LI ACEI byly stejně strukturovány a rozděleny na části věnující se charakterizaci rizika LI, jejímu popisu a mechanismu vzniku, v komentáři bylo srovnáváno hodnocení dané LI dle IVI a dle MD, v managementu byl pak zpracován doporučený postup při řešení LI pro lékaře a nakonec byl v části věnované dispenzaci interagujících LL navržen doporučený postup při řešení LI pro lékárníky.

V praktické části byly vyhodnoceny výsledky analýzy LI ACEI u pacientů vybrané veřejné lékárny, které byly zpracovány v teoretické části práce. Ve sledovaném období byl některý z ACEI vydán celkem 212 pacientům, u 30 z nich (14,2 %), pak byla nalezena jedna či více LI. Nejčastěji byla zaznamenána LI ACEI s amiloridem, a to v 9 případech LI (23,7 %,  $n = 38$ ). Následně byly u vybraných pacientů s nalezenou LI ACEI zpracovány kazuistiky. Dle informací o konkrétních pacientech byla navržena řešení LI ACEI s využitím vytvořených doporučených postupů při managementu LI pro lékárníky. Tyto postupy by mohly usnadnit řešení popsané skupiny LI v lékařské praxi.

ACEI jsou významnou skupinou léčiv, která je základem terapie řady kardiovaskulárních onemocnění. Vzhledem k prokázaným benefitům léčby ACEI v řadě indikací (např. arteriální hypertenze, chronické srdeční selhání), se jedná o léčiva, která pacient primárně potřebuje, a proto se snažíme nepřerušovat jejich podávání. Vhodnou alternativou s podobným přínosem jsou sartany, které jsou často nasazovány po výskytu nežádoucích účinků ACEI a jejich nesnášenlivosti. V případě výskytu LI ACEI však není toto řešení obvykle možné, neboť sartany často interagují se stejnými LL a stejným výsledkem LI jako ACEI např. LI ACEI s kalium šetřícími diuretiky (např. amilorid, spironolakton) vede k možnosti vzniku hyperkalémie, stejný výsledek má i podávání těchto diuretik se sartany.

V budoucnu by bylo přínosné pokusit se zpracovat LI ACEI za použití MD jako výchozí databáze namísto IVI a porovnat výsledky tohoto přístupu s LI zpracovanými v této diplomové práci, kde byla jako výchozí použita databáze IVI. Zajímavé by mohlo být i srovnání LI ACEI se sartany a porovnání do jaké míry interagují se stejnými LL.



## 6 Použitá literatura

1. Suchopár J. Lékové interakce - problém nebo teoretické riziko? *Praktické lékařství* [Internet]. 2007 [cited 2015 Apr 13]; 3(5):[199 p.]. Available from: <http://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2007/05/01.pdf>.
2. Květina J, Grundmann M. Farmakologické interakce. *Klinická farmakologie a farmacie* [Internet]. 2003 [cited 2015 Apr 13]; 2003(1):[17-21 pp.]. Available from: <http://www.klinikafarmakologie.cz/pdfs/far/2003/01/04.pdf>.
3. Viček J, Fialová D, et al. *Klinická farmacie I*. 1st ed. Prague (Czechia): Grada; 2010. 33-55 p.
4. *Kompendium lékových interakcí INFOPHARM*. [1.10. 2014]. DrugAgency, INFOPHARM a.s.; 2005. p. [DISK]. Czech.
5. *Micromedex® 2.0* [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2014 [cited 2014 Dec 5]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.
6. *DRUGDEX® System* [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2014. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.
7. Truven Health Analytics. *User guide* [Internet]. [place unknown] : Micromedex Solutions;c2014 [cited 2014 Dec 5]:[270 p.]. Available from: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/4.77.0/webtier/pdf/UserGuide.pdf>.
8. Baxter K. *Stockely's Drug Interactions*. 8th ed. London: Pharmaceutical Press; 2008. 1-10 p.
9. Lincová D, Farghali H, et al. *Základní a aplikovaná farmakologie: Druhé doplněné a přepracované vydání*. 2nd ed. Prague (Czechia): Galén; 2007. 27-9 p.
10. Rudolf K, Malý J. Co by měl lékárník vědět o lékových interakcích a nežádoucích účincích kardiologické terapie. *Praktické lékařství* [Internet]. 2010 [cited 2015 Apr 14]; 6(5):[240-3 pp.]. Available from: <http://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2010/05/06.pdf>.
11. Viček J. Lékové interakce z pohledu klinického farmaceuta. *Practicus* [Internet]. 2009 [cited 2015 Apr 14]; 8(1):[10-5 pp.]. Available from: <http://web.practicus.eu/sites/cz/Documents/Practicus-2009-01/10-lekove-interakce.pdf>.
12. Viček J. Řešení interakcí metodou SAZE. *Solutio 2003/2004* [Internet]. [cited 2015 Apr 29]. Available from: [http://www.medon-solutio.cz/online2004/index.php?linkID=txt2\(=1](http://www.medon-solutio.cz/online2004/index.php?linkID=txt2(=1).
13. ENALAPRIL. In: *DRUGDEX® System* [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2014 [cited 2014 Dec 20]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.
14. CAPTOPRIL. In: *DRUGDEX® System* [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2014. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.
15. Samanta A, Burden AC. Fever, myalgia, and arthralgia in a patient on captopril and allopurinol. *Lancet*. 1984;1(8378):679. Epub 1984/03/24. PubMed PMID: 6142365.
16. Pennell DJ, Nunan TO, O'Doherty MJ, Croft DN. Fatal Stevens-Johnson syndrome in a patient on captopril and allopurinol. *Lancet*. 1984;1(8374):463. Epub 1984/02/25. PubMed PMID: 6142201.
17. Ahmad S. Allopurinol and enalapril. Drug induced anaphylactic coronary spasm and acute myocardial infarction. *Chest*. 1995;108(2):586. Epub 1995/08/01. PubMed PMID: 7634908.
18. Karen I, Filipovský J. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře: Arteriální hypertenze [Internet]. [place unknown]2014 [cited 2015 Feb 21]:[25 p.]. Available from: <http://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP-AH-2014.pdf>.
19. Hradec J, Býma S. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře: Chronické srdeční selhání [Internet]. [place unknown]2011 [cited 2015 Feb 21]:[16 p.]. Available from: [http://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-2008-2012/Chronicke\\_srdecni\\_selhani.pdf](http://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-2008-2012/Chronicke_srdecni_selhani.pdf).
20. Janota T, Widimský J. Hypertenzní krize, emergentní a urgentní hypertenzní stavy - současný stav poznání a doporučení pro péči o tyto stavy  
*Intervenční a akutní kardiologie* [Internet]. 2010 2015 Mar 12 [cited 2015 Mar 12]; 2010(9(4)):198-202 pp.]. Available from: <http://www.iakardiologie.cz/pdfs/kar/2010/04/07.pdf>.

21. Vítovec J, Špinarová L, Špinar J. Sekundární prevence po infarktu myokardu - režimové a farmakologické postupy. *Interní medicína pro praxi* [Internet]. 2011 [cited 2015 Sep 4]; 13(5):[202-4 pp.]. Available from: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2011/05/05.pdf>.
22. Pichler, WJ. An approach to the patient with drug allergy [Internet]. In: UpToDate, Adkinson, NF (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [cited 2015 Feb 28].
23. Braunová J. Léková alergie. *Interní medicína pro praxi* [Internet]. 2002 [cited 2015 Feb 28]; 2002(7):[344-6 pp.]. Available from: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2002/07/08.pdf>.
24. Kompedium lékových interakcí INFOPHARM. [1.1. 2015]. DrugAgency, INFOPHARM a.s.; 2005. p. [DISK]. Czech.
25. AMILORIDE. In: DRUGDEX® System [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2015 [cited 2015 Mar 11]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.
26. Chiu TF, Bullard MJ, Chen JC, Liaw SJ, Ng CJ. Rapid life-threatening hyperkalemia after addition of amiloride HCl/hydrochlorothiazide to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Ann Emerg Med*. 30. United States 1997. p. 612-5.
27. Johnston RT, de Bono DP, Nyman CR. Preventable sudden death in patients receiving angiotensin converting enzyme inhibitors and loop/potassium sparing diuretic combinations. *Int J Cardiol*. 1992;34(2):213-5. Epub 1992/02/01. PubMed PMID: 1737674.
28. DRUGDEX® System [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2015 [cited 2015 Feb 28]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.
29. SÚKL: Státní ústav pro kontrolu léčiv [Internet]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2015 Mar 11]. Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch\\_for%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Babc\\_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=amiloride&data%5Bpath%5D=POR&data%5Breq%5D=R&data%5Bradio%5D=none&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=marketability&data%5Brc%5D=&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=braille-yes&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=braille-no&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=braille-def&data%5Bwith\\_adv%5D=0&search=Vyhledat&data%5Blisting%5D=20](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Babc_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=amiloride&data%5Bpath%5D=POR&data%5Breq%5D=R&data%5Bradio%5D=none&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=marketability&data%5Brc%5D=&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=braille-yes&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=braille-no&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=braille-def&data%5Bwith_adv%5D=0&search=Vyhledat&data%5Blisting%5D=20).
30. SPC MODURETIC [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz;c2010 [cited 2015 Mar 11]:[11 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC1318.pdf&type=spc&as=moduretic-spc>.
31. SPC AMICLOTON [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz;c2010 [cited 2015 Mar 11]:[7 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC55614.pdf&type=spc&as=amiclonton-spc>.
32. Hoskote SS, Joshi SR, Ghosh AK. Disorders of potassium homeostasis: pathophysiology and management. *J Assoc Physicians India*. 2008;56:685-93. Epub 2008/12/18. PubMed PMID: 19086355.
33. Málek F, Havrda M. Péče o nemocné s chronickým srdečním selháním a sníženou funkcí ledvin. *Medicína pro praxi* [Internet]. 2008 [cited 2015 Mar 11]; 10(6):[281-4 pp.]. Available from: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2008/06/05.pdf>.
34. Matějková M. Dietní opatření při hyperkalémii. *Medicína pro praxi* [Internet]. 2014 [cited 2015 Mar 11]; 11(2):[81-2 pp.]. Available from: <http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2014/02/08.pdf>.
35. Mount, DB. Clinical manifestatios of hyperkalemia in adults [Internet]. In: UpToDate, Sterns, RH (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [cited 2015 Mar 11].
36. TRANDOLAPRIL. In: DRUGDEX® System [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2015 [cited 2015 Mar 14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.
37. RAMIPRIL. In: DRUGDEX® System [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2015 [cited 2015 Mar 14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.
38. QUINAPRIL. In: DRUGDEX® System [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2015 [cited 2015 Mar 14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.
39. PERINDOPRIL. In: DRUGDEX® System [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2015 [cited 2015 Mar 14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.

40. LISINOPRIL. In: DRUGDEX® System [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2015 [cited 2015 Mar 14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.
41. FOSINOPRIL. In: DRUGDEX® System [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2015 [cited 2015 Mar 14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.
42. ENALAPRIL. In: DRUGDEX® System [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2015 [cited 2015 Feb 28]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.
43. CILAZAPRIL. In: DRUGDEX® System [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2015 [cited 2015 Mar 14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.
44. CAPTOPRIL. In: DRUGDEX® System [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2015 [cited 2015 Mar 14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.
45. Seelig CB, Maloley PA, Campbell JR. Nephrotoxicity associated with concomitant ACE inhibitor and NSAID therapy. *South Med J.* 1990;83(10):1144-8. Epub 1990/10/01. PubMed PMID: 2218652.
46. Polonia J. Interaction of antihypertensive drugs with anti-inflammatory drugs. *Cardiology.* 1997;88 Suppl 3:47-51. Epub 1997/01/01. PubMed PMID: 9397294.
47. Morgan T, Anderson A. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2003;5(1):53-7. Epub 2003/01/31. PubMed PMID: 12556654.
48. Kurata C, Uehara A, Sugi T, Yamazaki K. Syncope caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Jpn Circ J.* 1999;63(12):1002-3. Epub 1999/12/30. PubMed PMID: 10614849.
49. Imbriano LJ, Maesaka JK, Drakakis J, Mattana J. Reversible anuric acute kidney injury secondary to acute renal autoregulatory dysfunction. *Ren Fail.* 2014;36(1):111-3. Epub 2013/09/26. doi: 10.3109/0886022x.2013.832858. PubMed PMID: 24059562.
50. Bavry AA, Khaliq A, Gong Y, Handberg EM, Cooper-Dehoff RM, Pepine CJ. Harmful effects of NSAIDs among patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med.* 124. United States: 2011 Elsevier Inc; 2011. p. 614-20.
51. Hay E, Derazon H, Bukish N, Katz L, Kruglyakov I, Armoni M. Fatal hyperkalemia related to combined therapy with a COX-2 inhibitor, ACE inhibitor and potassium rich diet. *J Emerg Med.* 22. United States 2002. p. 349-52.
52. Baxter K. *Stockely's Drug Interactions.* 8th ed. London: Pharmaceutical Press; 2008. 30-1 p.
53. Kalafutova S, Juraskova B, Vlcek J. The impact of combinations of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anti-hypertensive agents on blood pressure. *Adv Clin Exp Med.* 2014;23(6):993-1000. Epub 2015/01/27. doi: 10.17219/acem/37357. PubMed PMID: 25618128.
54. IMIDAPRIL. In: DRUGDEX® System [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2015 [cited 2015 Mar 14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.
55. Doseděl M. Nežádoucí účinky a lékové interakce nesteroidních antiflogistik a jejich management pohledem farmaceuta 2014 [cited 2015 Aug 15]; 10(3):[90-4 pp.]. Available from: <http://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2014/03/02.pdf>.
56. Varga Z, Kristová V, Kriška M. Kardiovaskulárne riziko nesteroidových antiflogistik - klinický dopad a možné mechanizmy. *Klinická farmakologie a farmacie [Internet].* 2011 [cited 2015 Sep 1]; 25(3):[131-6 pp.]. Available from: <http://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2011/03/07.pdf>.
57. Diklofenak - kardiovaskulární riziko obdobné jako u koxibů [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2015 Sep 1]. Available from: <http://www.sukl.cz/diklofenak-kardiovaskularni-riziko-obdobne-jako-u-koxibu>.
58. SPC ARCOXIA 60 mg [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz;c2010 [cited 2015 Sep 1];[19 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC78356.pdf&type=spc&as=arcoxia-60-mg-spc>.
59. Risser A, Donovan D, Heintzman J, Page T. NSAID prescribing precautions. *Am Fam Physician.* 2009;80(12):1371-8. Epub 2009/12/17. PubMed PMID: 20000300.

60. Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, Andersson C, Folke F, Nielsen MB, et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs among myocardial infarction patients--a nationwide study. *PLoS One*. 8. United States 2013. p. e54309.
61. Hudson M, Rahme E, Richard H, Pilote L. Risk of congestive heart failure with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and selective Cyclooxygenase 2 inhibitors: a class effect? *Arthritis Rheum*. 2007;57(3):516-23. Epub 2007/03/31. doi: 10.1002/art.22614. PubMed PMID: 17394181.
62. Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BH. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med*. 162. United States 2002. p. 265-70.
63. Bleumink GS, Feenstra J, Sturkenboom MC, Stricker BH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart failure. *Drugs*. 63. New Zealand 2003. p. 525-34.
64. Bavry AA, Thomas F, Allison M, Johnson KC, Howard BV, Hlatky M, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular outcomes in women: results from the women's health initiative. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 7. United States: 2014 American Heart Association, Inc.; 2014. p. 603-10.
65. Howes LG. Which drugs affect potassium? *Drug Saf*. 1995;12(4):240-4. Epub 1995/04/01. PubMed PMID: 7646822.
66. Teplan V, et al. *Praktická nefrologie: 2., zcela přepracované a doplněné vydání*. Prague: Grada Publishing a.s.; 2006. 176-7 p.
67. Ashley C. Acute renal failure. In: Ashley C, Morlidge C, editors. *Introduction to renal therapeutics*. London: Pharmaceutical Press; 2008. p. 21-34.
68. Krejčí K, Zdražil J, Al-Jabry S, Hořčíčka V, Štrebl P, Hrubý M. Akutní selhání ledvin. *Medicína pro praxi [Internet]*. 2007 [cited 2015 Mar 15]; 2007(2):[84-7 pp.]. Available from: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2007/02/07.pdf>.
69. EPLERENONE. In: *DRUGDEX® System [Internet]*. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2015 [cited 2015 Mar 21]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.
70. Verdugo FJ, Montellano FA, Carreno JE, Marusic ET. [Mineralocorticoid receptor antagonists and therapeutic strategies of cardiovascular damage]. *Rev Med Chil*. 2014;142(1):61-71. Epub 2014/05/28. doi: 10.4067/s0034-98872014000100010. PubMed PMID: 24861116.
71. Dhillon S. Eplerenone: a review of its use in patients with chronic systolic heart failure and mild symptoms. *Drugs*. 2013;73(13):1451-62. Epub 2013/07/25. doi: 10.1007/s40265-013-0098-z. PubMed PMID: 23881669.
72. Bauersachs J, Fraccarollo D. Aldosterone antagonism in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure. *Minerva Cardioangiol*. 2003;51(2):155-64. Epub 2003/06/05. PubMed PMID: 12783071.
73. SPC INSPRA 50 mg [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz;c2010 [cited 2015 Mar 21]:[12 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC73207.pdf&type=spc&as=inspra-50-mg-spc>.
74. SPC EPLERENON SANDOZ 50 mg [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz;c2010 [cited 2015 Mar 21]:[11 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC63369.pdf&type=spc&as=eplerenon-sandoz-50-mg-spc>.
75. Nolan PE, Jr. Integrating traditional and emerging treatment options in heart failure. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61 Suppl 2:S14-22. Epub 2004/05/27. PubMed PMID: 15160834.
76. EVEROLIMUS. In: *DRUGDEX® System [Internet]*. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2015 [cited 2015 Mar 22]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.
77. Rothermundt C, Gillessen S. Angioedema in a patient with renal cell cancer treated with everolimus in combination with an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Clin Oncol*. 31. United States 2013. p. e57-8.
78. Mackenzie M, Wood LA. Lingual angioedema associated with everolimus. *Acta Oncol*. 2010;49(1):107-9. Epub 2010/01/27. doi: 10.3109/02841860903246599. PubMed PMID: 20100146.
79. Charmillon A, Deibener J, Kaminsky P, Louis G. Angioedema induced by angiotensin converting enzyme inhibitors, potentiated by m-TOR inhibitors: successful treatment with icatibant. *Intensive Care Med*. 2014;40(6):893-4. Epub 2014/04/17. doi: 10.1007/s00134-014-3290-z. PubMed PMID: 24737261.

80. SPC VOTUBIA 2,5 mg [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz;c2010 [cited 2015 Mar 22]:[193 p.]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002311/WC500112238.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002311/WC500112238.pdf).
81. Wessler JD, Grip LT, Mendell J, Giugliano RP. The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(25):2495-502. Epub 2013/04/09. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.058. PubMed PMID: 23563132.
82. Viktorinová M. Diferenciální diagnostika a léčba angioedému. *Dermatologie pro praxi* [Internet]. 2009 [cited 2015 Mar 22]; 3(4):[204-8 pp.]. Available from: <http://www.dermatologiepropraxi.cz/pdfs/der/2009/04/12.pdf>.
83. Hradec J, Býma S. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře: Ischemická choroba srdeční, Novelizace 2009 [Internet]. [place unknown]2009 [cited 2015 17 Aug]:[20 p.]. Available from: <http://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-2008-2012/ICHS-2009.pdf>.
84. SPC FURORESE 120 mg [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz;c2010 [cited 2015 Mar 28]:[13 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC41714.pdf&type=spc&as=furorese-125-spc>.
85. Wu X, Zhang W, Ren H, Chen X, Xie J, Chen N. Diuretics associated acute kidney injury: clinical and pathological analysis. *Ren Fail*. 2014;36(7):1051-5. Epub 2014/06/19. doi: 10.3109/0886022x.2014.917560. PubMed PMID: 24940940.
86. FUROSEMIDE. In: DRUGDEX® System [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2015 [cited 2015 Mar 28]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.
87. SPC KALIUM CHLORATUM BIOMEDICA [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz;c2010 [cited 2015 Mar 20]:[4 p.]. Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch\\_for%5D=kalium+chlo&data%5Bcode%5D=&data%5Batic\\_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=&data%5Bpath%5D=&data%5Breq%5D=&data%5Bradio%5D=none&data%5Brc%5D=&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=brailles&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=brail-no&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=brail-def&data%5Bwith\\_adv%5D=0&search=Vyhledat&data%5Blisting%5D=20](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=kalium+chlo&data%5Bcode%5D=&data%5Batic_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=&data%5Bpath%5D=&data%5Breq%5D=&data%5Bradio%5D=none&data%5Brc%5D=&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=brailles&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=brail-no&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=brail-def&data%5Bwith_adv%5D=0&search=Vyhledat&data%5Blisting%5D=20).
88. SPC KALNORMIN [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz;c2010 [cited 2015 Mar 20]:[4 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC68459.pdf&type=spc&as=kalnormin-spc>.
89. POTASSIUM. In: DRUGDEX® System [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2015 [cited 2015 Mar 20]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.
90. Ray K, Dorman S, Watson R. Severe hyperkalaemia due to the concomitant use of salt substitutes and ACE inhibitors in hypertension: a potentially life threatening interaction. *J Hum Hypertens*. 1999;13(10):717-20. Epub 1999/10/12. PubMed PMID: 10516744.
91. Raebel MA. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Cardiovasc Ther*. 2012;30(3):e156-66. Epub 2011/09/03. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00258.x. PubMed PMID: 21883995.
92. Wijeratne C, Draper B. Reformulation of current recommendations for target serum lithium concentration according to clinical indication, age and physical comorbidity. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011;45(12):1026-32. Epub 2011/10/04. doi: 10.3109/00048674.2011.610296. PubMed PMID: 21961481.
93. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Rochon PA, Shulman KI, Redelmeier DA. Drug-induced lithium toxicity in the elderly: a population-based study. *J Am Geriatr Soc*. 52. United States2004. p. 794-8.
94. Finley PR, O'Brien JG, Coleman RW. Lithium and angiotensin-converting enzyme inhibitors: evaluation of a potential interaction. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16(1):68-71. Epub 1996/02/01. PubMed PMID: 8834421.
95. SPC LITHIUM CARBONICUM SLOVAKOFARMA [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz;c2010 [cited 2015 Mar 29]:[10 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC75390.pdf&type=spc&as=lithium-carbonicum-slovakofarma-spc>.
96. LITHIUM. In: DRUGDEX® System [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2015 [cited 2015 Mar 29]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.

97. Laville M. Loop diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitors increased risk for hospitalization for lithium toxicity. *ACP J Club*. 142. United States 2005. p. 25.
98. Meyer JM, Dollarhide A, Tuan IL. Lithium toxicity after switch from fosinopril to lisinopril. *Int Clin Psychopharmacol*. 20. England 2005. p. 115-8.
99. Gupta MD, Girish, Goyal M, Subhendu M, Tyagi S. Unusual cause of syncope in a patient with ischemic heart disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014;19(4):395-7. Epub 2013/11/30. doi: 10.1111/anec.12118. PubMed PMID: 24286294.
100. Rachmani R, Slavachevsky I, Amit M, Levi Z, Kedar Y, Berla M, et al. The effect of spironolactone, cilazapril and their combination on albuminuria in patients with hypertension and diabetic nephropathy is independent of blood pressure reduction: a randomized controlled study. *Diabet Med*. 21. England 2004. p. 471-5.
101. SPIRONOLACTONE. In: DRUGDEX® System [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2015 [cited 2015 Apr 4]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.
102. Nurnberger J, Daul A, Philipp T. [A patient with severe hyperkalemia -- an emergency after RALES]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2005;130(36):2008-11. Epub 2005/09/07. doi: 10.1055/s-2005-872620. PubMed PMID: 16143930.
103. Kimmons LA, Usery JB. Acute ascending muscle weakness secondary to medication-induced hyperkalemia. *Case Rep Med*. 2014;2014:789529. Epub 2014/05/02. doi: 10.1155/2014/789529. PubMed PMID: 24782897; PubMed Central PMCID: PMC3980927.
104. Kim HY, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Effects of spironolactone in combination with angiotensin-converting enzyme inhibitors or Angiotensin receptor blockers in patients with proteinuria. *Kidney Blood Press Res*. 39. Switzerland 2014. p. 573-80.
105. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med*. 351. United States: 2004 Massachusetts Medical Society; 2004. p. 543-51.
106. Cruz CS, Cruz LS, Silva GR, Marcilio de Souza CA. Incidence and predictors of development of acute renal failure related to treatment of congestive heart failure with ACE inhibitors. *Nephron Clin Pract*. 105. Switzerland: 2007 S. Karger AG, Basel.; 2007. p. c77-83.
107. Cruz CS, Cruz AA, Marcilio de Souza CA. Hyperkalemia in congestive heart failure patients using ACE inhibitors and spironolactone. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(9):1814-9. Epub 2003/08/26. PubMed PMID: 12937229.
108. SPC VEROSPIRON 50 mg [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz;c2010 [cited 2015 Apr 4];[8 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC20789.pdf&type=spc&as=verospiron-50-mg-spc>.
109. Markowitz JS, Wells BG, Carson WH. Interactions between antipsychotic and antihypertensive drugs. *Ann Pharmacother*. 1995;29(6):603-9. Epub 1995/06/01. PubMed PMID: 7663034.
110. Aronowitz JS, Chakos MH, Safferman AZ, Lieberman JA. Syncope associated with the combination of clozapine and enalapril. *J Clin Psychopharmacol*. 1994;14(6):429-30. PubMed PMID: 7884028.
111. SPC LEPONEX 25 mg [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz;c2010 [cited 2015 Jan 18];[19 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC67292.pdf&type=spc&as=leponex-25-mg-spc>.
112. CLOZAPINE. In: DRUGDEX® System [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2015 [cited 2015 Jan 18]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.
113. Kopeček M. Aktualizované klinické a teoretické aspekty podávání antipsychotik. *Klinická farmakologie a farmacie* [Internet]. 2012 [cited 2015 Feb 28]; 26(1):[18-28 pp.]. Available from: <http://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2012/01/05.pdf>.
114. Ustohal L, Příkryl R. Léčba rezistentní schizofrenie v praxi. *Psychiatria pre prax* [Internet]. 2010 [cited 2015 Feb 28]; 11(1):[10-3 pp.]. Available from: <http://www.solen.sk/pdf/048cde1ef965dbe1f664b538232752b3.pdf>.
115. Gugger JJ. Antipsychotic pharmacotherapy and orthostatic hypotension: identification and management. *CNS Drugs*. 25. New Zealand 2011. p. 659-71.
116. METFORMIN. In: DRUGDEX® System [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2015 [cited 2015 Apr 5]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.

117. SPC METFOGAMMA 500 mg [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz;c2010 [cited 2015 Apr 5];[10 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC74311.pdf&type=spc&as=metfoga-mma-500-spc>.
118. Franzetti I, Paolo D, Marco G, Emanuela M, Elisabetta Z, Renato U. Possible synergistic effect of metformin and enalapril on the development of hyperkaliemic lactic acidosis. *Diabetes Res Clin Pract.* 38. Ireland 1997. p. 173-6.
119. Franzetti I, Donnini P, Gaiazzi M, Mazzola E, Zibetti E, Uccella R. [Lactic acidosis and severe hyperkalemia in a diabetic patient treated with metformin and enalapril: influence of acute renal disease and drugs]. *Minerva Med.* 1995;86(1-2):49-54. Epub 1995/01/01. PubMed PMID: 7753438.
120. Publow SW, Branam DL. Hypotension and bradycardia associated with concomitant tizanidine and lisinopril therapy. *Am J Health Syst Pharm.* 67. United States 2010. p. 1606-10.
121. Škrha J. Hypoglykémie - důležitý fenomén moderní léčby diabetu mellitu. *Remedia* [Internet]. 2008 [cited 2015 Apr 5]; 18:[S34-S40 pp.]. Available from: <http://www.remedia.cz/2017.magarticleprintversion.ashx>.
122. SPC TANATRIL 100 mg [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz;c2010 [cited 2015 Mar 16];[13 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC75128.pdf&type=spc&as=tanatril-10-mg-spc>.
123. Mantyla R, Mannisto PT, Vuorela A, Sundberg S, Ottoila P. Impairment of captopril bioavailability by concomitant food and antacid intake. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1984;22(11):626-9. Epub 1984/11/01. PubMed PMID: 6389377.
124. Gugler R, Allgayer H. Effects of antacids on the clinical pharmacokinetics of drugs. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1990;18(3):210-9. Epub 1990/03/01. PubMed PMID: 1969784.
125. Duchin KL, McKinstry DN, Cohen AI, Migdalof BH. Pharmacokinetics of captopril in healthy subjects and in patients with cardiovascular diseases. *Clin Pharmacokinet.* 1988;14(4):241-59. Epub 1988/04/01. doi: 10.2165/00003088-198814040-00002. PubMed PMID: 3292102.
126. SPC TENSIOMIN 12,5 mg [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz;c2010 [cited 2015 Mar 12];[10 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC72163.pdf&type=spc&as=tensiomin-12-5-mg-spc>.
127. Janota T, Widimský J. Hypertenzní krize, emergentní a urgentní hypertenzní stavy - současný stav poznání a doporučení pro péči o tyto stavy
- Intervenční a akutní kardiologie* [Internet]. 2010 2015 Mar 12 [cited 2015 Mar 12]; 9(4):[198-202 pp.]. Available from: <http://www.iakardiologie.cz/pdfs/kar/2010/04/07.pdf>.
128. Kanbay M, Sekuk H, Yilmaz U, Gur G, Boyacioglu S. Acute pancreatitis associated with combined lisinopril and atorvastatin therapy. *Dig Dis.* 2005;23(1):92-4. Epub 2005/05/28. doi: 10.1159/000084729. PubMed PMID: 15920330.
129. Jones MR, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD. Drug-induced acute pancreatitis: a review. *Ochsner J.* 2015;15(1):45-51. Epub 2015/04/02. PubMed PMID: 25829880; PubMed Central PMCID: PMC4365846.
130. SPC SORTIS 10 mg [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz;c2010 [cited 2015 Mar 14];[19 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC65137.pdf&type=spc&as=sortis-10-mg-spc>.
131. SPC DAPRIL 10 mg [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz;c2010 [cited 2015 Mar 14];[8 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC71623.pdf&type=spc&as=dapril-10-spc>.
132. Vege, SS. Etiology of acute pancreatitis [Internet]. In: UpToDate, Whitcomb, DC (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [cited 2015 Mar 14].
133. Abraham G, Grunberg B, Gratz S. Possible interaction of clozapine and lisinopril. *Am J Psychiatry.* 2001;158(6):969. Epub 2001/06/01. PubMed PMID: 11384921.
134. SPC SIRDALUD 4 mg [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz;c2010 [cited 2015 Apr 12];[9 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC58693.pdf&type=spc&as=sirdalud-4-mg-spc>.

135. Kao CD, Chang JB, Chen JT, Wu ZA, Shan DE, Liao KK. Hypotension due to interaction between lisinopril and tizanidine. *Ann Pharmacother.* 38. United States 2004. p. 1840-3.
136. Johnson TR, Tobias JD. Hypotension following the initiation of tizanidine in a patient treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor for chronic hypertension. *J Child Neurol.* 2000;15(12):818-9. Epub 2001/02/24. PubMed PMID: 11198499.
137. Červený R, Topinková E. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře: Geriatrie, Novelizace 2014 [Internet]. [place unknown]2014 [cited 2015 Aug 15];[32 p.]. Available from: <http://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP-Geriatrie-2014.pdf>.
138. Štětkařová I. Bolesti zad. Ambulantná terapia [Internet]. 2007 [cited 2015 Aug 15]; 5(1):[40-3 pp.]. Available from: <http://www.solen.sk/pdf/4122ea14c76b75230b77cd01952760f5.pdf>.
139. Mooser V, Waeber G, Bidiville J, Waeber B, Nussberger J, Brunner HR. Kalemia during combined therapy with an angiotensin converting enzyme inhibitor and a potassium-sparing diuretic. *J Clin Hypertens.* 1987;3(4):510-3. Epub 1987/12/01. PubMed PMID: 2839627.
140. Kršiak M. Pokroky ve farmakoterapii bolesti. Paliativní medicína a léčba bolesti [Internet]. 2008 1 [cited 2015 Aug 18]; 1(3):[114-8 pp.]. Available from: <http://www.solen.sk/pdf/deda70008b6cde65e194a7d3d384e4db.pdf>.
141. SPC NOVALGIN TABLETY [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz;c2010 [cited 2015 Sep 4]:[9 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC72465.pdf&type=spc&as=novalgin-tablety-spc>.
142. Špinar J, Vítovec J. Chronické srdeční selhání a diabetes mellitus. *Interní medicína pro praxi* [Internet]. 2004 [cited 2015 Aug 16]; 2004(4):[189-93 pp.]. Available from: <http://www.internimedcina.cz/pdfs/int/2004/04/06.pdf>.
143. Zima T, Teplan V, Tesař V, Racek J, Schüick O, Janda J, et al. Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP k vyšetření glomerulární filtrace. *Klinická biochemie a metabolismus* [Internet]. 2009 [cited 2015 Aug 16]; 2009(2):[110-7 pp.]. Available from: [http://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2009/2-09/KBM0209\\_Dop\\_eGF.pdf](http://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2009/2-09/KBM0209_Dop_eGF.pdf).
144. Šmahelová A. Perorální antidiabetika skupiny derivátů sulfonylurey. *Remedia* [Internet]. 2008 [cited 2015 Aug 16]; 18:[S56-S60 pp.]. Available from: <http://www.remedia.cz/2219.magarticleprintversion.ashx>.
145. Souček M. Co by měl kardiolog vědět o diabetes mellitus 2. typu a léčbě perorálními antidiabetiky. *Remedia* [Internet]. 2013 [cited 2015 Aug 16]; 23:[113-7 pp.]. Available from: <http://www.remedia.cz/5650.magarticleprintversion.ashx>.
146. Špinarová L, Špinar J. Terapie diastolického srdečního selhání. *Interní medicína pro praxi* [Internet]. 2007 [cited 2015 Aug 16]; 2007(1):[14-8 pp.]. Available from: <http://www.internimedcina.cz/pdfs/int/2007/01/04.pdf>.
147. Zajícová S. Diferenciální diagnostika a léčba otoků dolních končetin. *Interní medicína pro praxi* [Internet]. 2010 [cited 2015 Aug 16]; 12(3):[167-70 pp.]. Available from: <http://www.internimedcina.cz/pdfs/int/2010/03/13.pdf>.
148. Látky ovlivňující renin-angiotensinový systém – kombinace není doporučena [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2015 Aug 16]. Available from: <http://www.sukl.cz/latky-ovlivnujici-renin-angiotensinovy-system-kombinace-neni>.
149. Špác J, Souček M, Kianička B. Diuretika u hypertenze. *Medicína pro praxi* [Internet]. 2010 [cited 2015 Aug 16]; 7(3):[105-10 pp.]. Available from: <http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2010/03/03.pdf>.
150. Grundmann M, Kacířová I. Nežádoucí účinek blokátorů kalciových kanálů - otok dolních končetin. *Klinická farmakologie a farmacie* [Internet]. 2011 [cited 2015 Aug 16]; 25(4):[193-8 pp.]. Available from: <http://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2011/04/08.pdf>.
151. Vítovec J, Špinar J. Současný pohled na indikace podání kombinace inhibitorů ACE a sartanů. *Interní medicína pro praxi* [Internet]. 2010 [cited 2015 Aug 16]; 12(10):[487-9 pp.]. Available from: <http://www.internimedcina.cz/pdfs/int/2010/10/06.pdf>.
152. Štěpánková S, Řehořová J, Ševčík J, Šurel S, Zharfbin A. Kombinační léčba ACE-I a AT1 blokátory v nefrologii. *Medicína pro praxi* [Internet]. 2009 [cited 2015 Aug 16]; 6(3):[147-9 pp.]. Available from: <http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2009/03/07.pdf>.
153. Přechek J, Kováčik F. Fixní kombinace v léčbě arteriální hypertenze. *Interní medicína pro praxi* [Internet]. 2013 [cited 2015 Aug 16]; 15(8-9):[245-7 pp.]. Available from: <http://www.internimedcina.cz/pdfs/int/2013/08/02.pdf>.
154. SPC CIPRALEX 20 MG/ML [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz;c2010 [cited 2015 Aug 17]:[15 p.]. Available from:



<http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC52174.pdf&type=spc&as=cipralex-20-mg-ml-spc>.

155. Musil D. Diagnostický a terapeutický algoritmus při otocích dolních končetin. *Interní medicína pro praxi* [Internet]. 2005 [cited 2015 Aug 17]; 2005(6):[296-300 pp.]. Available from: <http://www.internimedica.cz/pdfs/int/2005/06/05.pdf>.

156. Ryšavá R. Hypokalémie. *Interní medicína pro praxi* [Internet]. 2006 [cited 2015 Aug 17]; 2006(9):[385-8 pp.]. Available from: <http://www.internimedica.cz/pdfs/int/2006/09/04.pdf>.

157. Bultas J, Karetová D. Strategie antitrombotické léčby u fibrilace síní. *Interní medicína pro praxi* [Internet]. 2008 [cited 2015 Aug 17]; 10(3):[134-7 pp.]. Available from: <http://www.internimedica.cz/pdfs/int/2008/03/08.pdf>.

158. Laňková J, Malý J. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře: Antitrombotická prevence a léčba v primární péči, Novelizace 2013 [Internet]. [place unknown]2013 [cited 2015 Aug 17]:[20 p.]. Available from: [http://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP\\_antitrombot\\_prevence\\_a\\_lecba.pdf](http://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP_antitrombot_prevence_a_lecba.pdf).

159. SPC AULIN [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz;c2010 [cited 2015 Aug 17]:[10 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC68741.pdf&type=spc&as=aulin-spc>.

160. Rozenfeld V, Crain JL, Callahan AK. Possible augmentation of warfarin effect by glucosamine-chondroitin. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61(3):306-7. Epub 2004/02/28. PubMed PMID: 14986566.

161. Knudsen JF, Sokol GH. Potential glucosamine-warfarin interaction resulting in increased international normalized ratio: case report and review of the literature and MedWatch database. *Pharmacotherapy*. 2008;28(4):540-8. Epub 2008/03/28. doi: 10.1592/phco.28.4.540. PubMed PMID: 18363538.

162. Olejárová M. Léčba bolesti u osteoartrózy. *Interní medicína pro praxi* [Internet]. 2009 [cited 2015 Aug 17]; 11(12):[552-7 pp.]. Available from: <http://www.internimedica.cz/pdfs/int/2009/12/06.pdf>.

163. WARFARIN. In: DRUGDEX® System [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2014. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.

164. Nosková P. Jak zvládnout rychle bolest. *Interní medicína pro praxi* [Internet]. 2011 [cited 2015 Aug 18]; 13(9):[360-4 pp.]. Available from: <http://www.internimedica.cz/pdfs/int/2011/09/12.pdf>.

165. Svobodová R. Současné možnosti léčby osteoartrózy. *Remedia* [Internet]. 2010 [cited 2015 Aug 17]; 20:[380-7 pp.]. Available from: <http://www.remedia.cz/3816.magarticleprintversion.ashx>.

166. METOPROLOL. In: DRUGDEX® System [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2015 [cited 2015 Aug 18]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.

167. BISOPROLOL. In: DRUGDEX® System [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2015 [cited 2015 Aug 18]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/>.

168. SPC DICLOFENAC DUO PHARMASWISS 75 [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz;c2010 [cited 2015 Aug 18]:[12 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC78709.pdf&type=spc&as=diclofena-c-duo-pharmaswiss-75-mg-spc>.

169. Doležal T, Hakl M, Kozák J, Kršiak M, Lejčko J, Skála B, et al. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře: Bolest, Novelizace 2008 [Internet]. [place unknown]2008 [cited 2015 Aug 18]:[28 p.]. Available from: <http://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-2008-2012/bolest.pdf>.

170. Chochola M. Otoky dolních končetin, diferenciální diagnostika, léčba2011 [cited 2015 Aug 18]; 8(11):[484-7 pp.]. Available from: <http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2011/11/11.pdf>.

171. SPC TROMBEX 75 MG POTAHOVANÉ TABLETY [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz;c2010 [cited 2015 Aug 19]:[17 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC72543.pdf&type=spc&as=trombex-75-mg-potahovane-tablety-spc>.

172. Špác J. Současná antiagregační terapie v praxi. *Interní medicína pro praxi* [Internet]. 2008 [cited 2015 19 Aug]; 10(2):[69-73 pp.]. Available from: <http://www.internimedica.cz/pdfs/int/2008/02/07.pdf>.

173. Goldmund D, Mikulík R, Reif M. Antiagregancia a antikoagulancia v léčbě cévních mozkových příhod. *Remedia* [Internet]. 2007 [cited 2015 Aug 19]; 17:[373-8 pp.]. Available from: <http://www.remedia.cz/1127.magarticleprintversion.ashx>.
174. SPC ENELBIN 100 RETARD [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz;c2010 [cited 2015 Sep 4]:[5 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC69416.pdf&type=spc&as=enelbin-100-retard-spc>.
175. Prokeš M, Suchopár J. Léky ovlivňující renin - angiotenzinový systém, diuretika a kalemie: jsme dostatečně opatrní? *Medicina pro praxi* [Internet]. 2014 [cited 2015 Aug 28]; 11(3):[127-30 pp.]. Available from: <http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2014/03/10.pdf>.
176. Ráček V, Souček M. ACE inhibitory s dvojitou cestou vylučování. *Interní medicína pro praxi* [Internet]. 2006 [cited 2015 Aug 29]; 2006(7 a 8):[330-5 pp.]. Available from: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2006/07/05.pdf>.
177. Červený P, Koblíhová H. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu: přehled a porovnání základních údajů. *Remedia* [Internet]. 2009 [cited 2015 Aug 28]; 2009(19):[215-9 pp.]. Available from: <http://www.remedia.cz/2602.magarticleprintversion.ashx>.

## 7 Seznam tabulek

<i>Tabulka č. 1 Přehled ACEI, jejichž LI jsou uvedeny v teoretické části .....</i>	<i>62</i>
<i>Tabulka č. 2 Přehled ACEI obchodovaných v lékárně v období od 1. 12. – 31. 12. 2014 ...</i>	<i>62</i>
<i>Tabulka č. 3 Výsledky analýzy ve veřejné lékárně (1. 12. – 31. 12. 2014).....</i>	<i>63</i>
<i>Tabulka č. 4 Absolutní a relativní četnost výskytu LI jednotlivých LL s ACEI; n = 38 .....</i>	<i>64</i>
<i>Tabulka č. 5 Absolutní a relativní četnost nalezených LI při jejich hodnocení dle IVI a MD</i>	<i>65</i>
<i>Tabulka č. 6 LP vydané pacientovi č. 1 v období od 1. 6. do 31. 12. 2014.....</i>	<i>66</i>
<i>Tabulka č. 7 LP vydané pacientovi č. 2 v období od 1. 6. do 31. 12. 2014.....</i>	<i>69</i>
<i>Tabulka č. 8 LP vydané pacientovi č. 3 v období od 1. 6. do 31. 12. 2014.....</i>	<i>71</i>
<i>Tabulka č. 9 LP vydané pacientovi č. 4 v období od 1. 6. do 31. 12. 2014.....</i>	<i>74</i>
<i>Tabulka č. 10 LP vydané pacientovi č. 5 období od 1. 6. do 31. 12. 2014 .....</i>	<i>77</i>
<i>Tabulka č. 11 LP vydané pacientovi č. 6 v období od 1. 6. do 31. 12. 2014.....</i>	<i>81</i>
<i>Tabulka č. 12 LP vydané pacientovi č. 7 v období od 1. 6. do 31. 12. 2014.....</i>	<i>84</i>
<i>Tabulka č. 13 LP vydané pacientovi č. 8 v období od 1. 6. do 31. 12. 2014.....</i>	<i>87</i>
<i>Tabulka č. 14 LP vydané pacientovi č. 9 v období od 1. 6. do 31. 12. 2014.....</i>	<i>90</i>
<i>Tabulka č. 15 LP vydané pacientovi č. 10 v období od 1. 6. do 31. 12. 2014.....</i>	<i>92</i>
<i>Tabulka č. 16 LP vydané pacientovi č. 11 v období od 1. 6. do 31. 12. 2014.....</i>	<i>94</i>
<i>Tabulka č. 17 LP vydané pacientovi č. 12 v období od 1. 6. do 31. 12. 2014.....</i>	<i>97</i>

## **Abstrakt**

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

**Autor:** Lenka Skořepová<sup>1</sup>

**Vedoucí diplomové práce:** PharmDr. Josef Malý, Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Katedra sociální a klinické farmacie, Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové*

**Úvod:** Lékové interakce (LI) jsou závažnou příčinou toxicity, nežádoucích účinků léčiv a zvyšují riziko poškození pacienta. Lékárník má nepostradatelnou úlohu v procesu minimalizace rizik a řešení LI.

**Cíl práce:** Cílem práce bylo provést rešerši zaměřenou na LI vybraných skupin léčiv kardiovaskulárního systému a popsat u každé LI její management v klinické praxi využitelný při dispenzaci léčiv. Dále provést analýzu LI ve farmakoterapii pacientů vybrané veřejné lékárny.

**Metodika:** Za pomoci vybraných databází byly popsány jednotlivé LI inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a vytvořen jejich management v klinické praxi. U vzorku pacientů veřejné lékárny byla provedena retrospektivní analýza výskytu LI. Výsledky byly popsány pomocí deskriptivní statistiky. U 12 pacientů s nalezenou LI byly zpracovány kazuistiky a vyzkoušeno řešení LI s využitím v teoretické části práce popsaného managementu LI při dispenzaci.

**Výsledky:** V teoretické části bylo zpracováno celkem 189 LI ACEI. Ve sledovaném období byl některý ACEI vydán celkem 212 pacientům. U 30 (14,2 %) z nich byla nalezena jedna či více LI ACEI.

**Diskuze a závěr:** Vzhledem k hojnému užívání ACEI u rizikových skupin pacientů spolu s léčivými látkami (LL) se kterými interagují (kličková diuretika, chlorid draselný, nesteroidní antiflogistika), by neměl lékárník možnost výskytu LI podceňovat a dbát na dodržování bezpečnosti souběžného podávání těchto LL a minimalizovat rizika LI. Pokud jsou obě LL indikovány, stačí obvykle pravidelné monitorování pacienta. LI ACEI nelze obvykle řešit záměnou ACEI za sartan, neboť často interagují se stejnými LL.

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

## **Abstract**

### **Drug interactions of cardiovascular drugs and their analysis in the patients of community pharmacy II.**

**Author:** Lenka Skořepová<sup>1</sup>

**Tutor:** PharmDr. Josef Malý, Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Social and Clinical Pharmacy, Charles university in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

**Introduction:** Drug interactions are a major cause of toxicity, side effects of drugs and increase the risk of harm to the patient. The pharmacist has an indispensable role in the process of minimizing risks and resolving of drug interactions.

**Objectives:** The aim of the thesis was to carry out a research focused on drug interactions of selected groups of cardiovascular drugs and to describe their management in clinical practice, which could be used during dispensing medicine. Then was evaluated occurrence of these drug interactions in pharmacotherapy of community pharmacy patients.

**Methods:** With the help of selected databases were described individual drug interactions of ACEI and created their management in clinical practice. Sample of patients of community pharmacy was screened for drug interactions. The data were processed by retrospective analysis. For 12 patients with drug interactions were processed case reports and tested solution of drug interactions with using of described management of drug interactions during the dispensation.

**Results:** In the theoretical part 189 drug interactions of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) were processed. In the monitored period, 212 patients received the ACEI. In 30 patients (14.2%) of them were found one or more drug interactions of ACEI.

**Conclusions:** Due to frequent use of ACEI in high risk populations, along with active ingredients (loop diuretics, potassium chloride, nonsteroidal anti-inflammatory drugs), which could interact with ACEI, a pharmacist should not underestimate the possibility of drug interaction incidence. A pharmacist should also ensure that the coadministration of these active ingredients is safe, and should minimize risks of drug interactions. If the both active ingredients are indicated, is regularly monitoring of patient usually sufficient. Drug interaction of ACEI usually can't be solved by replacing ACEI with sartans, because they often interact with the same active ingredients.

**Keywords:** Cardiovascular drugs, drug interactions, pharmaceutical care