

Οι Συχνότερα Απαντούμενες Κλινικά Σημαντικές Αλληλεπιδράσεις Μεταξύ Φαρμάκων στην Καρδιολογία

ΤΡΙΚΑΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ
ΜΙΧΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Η Ελπίς»

Λέξεις Ευρετηρίου:

Φάρμακα, Ανεπιθύμητες ενέργειες, Αλληλεπιδράσεις, Καρδιολογία

Αθανάσιος Τρίκας, MD, FESC, FACC

Συντονιστής Διευθυντής

Καρδιολογικού Τμήματος ΓΝΑ «Η Ελπίς»

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Δημητσάνας 7, 11522 Αμπελόκηποι

Τηλ: +30 2132039148

E-mail: atrikas@otenet.gr

Οι ανεπιθύμητες δράσεις φαρμάκων (Adverse Drug Reactions - ADRs) είναι από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως.¹ Από τις 400.000 ADRs που συμβαίνουν ετησίως, το 30% ή και περισσότερο αφορά σε αλληλεπιδράσεις φαρμάκου με φάρμακο (Drug - Drug interactions - DDIs).² Η DDI είναι η φαρμακοκινητική ή φαρμακολογική επίδραση ενός φαρμάκου σε ένα άλλο που διαφέρει από τις γνωστές ή αναμενόμενες δράσεις του κάθε παράγοντα ξεχωριστά. Εκτιμάται ότι περίπου 2,8% των εισαγωγών στο νοσοκομείο συμβαίνουν ως άμεσο αποτέλεσμα των DDIs.³ Είναι χαρακτηριστικό ότι στους ηλικιωμένους, η πιθανότητα εμφάνισης αλληλεπιδράσεων, από την ταυτόχρονη λήψη 2 φαρμάκων είναι 13%, αυξάνεται στο 58% από τη λήψη 5 φαρμάκων και φτάνει στο 82% από τη σύγχρονη λήψη 7 ή και περισσότερων φαρμάκων.⁴

Οι κλινικά σημαντικές DDIs είναι συνήθως αποτρεπτικές. Για να βελτιστοποιηθεί η ασφάλεια των ασθενών, οι ιατροί πρέπει να έχουν κατανοήσει τους μηχανισμούς, το μέγεθος και τις πιθανές συνέπειες οποιασδήποτε DDI.⁵ Σκοπός της παρούσας σύντομης ανασκόπησης είναι να αναφέρει επιγραμματικά τις συχνότερα απαντούμενες κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε καρδιολογικά φάρμακα. Σε ό,τι αφορά σε μη καρδιολογικά φάρμακα θα αναφερθούμε στη μορφίνη, την κλαριθρομυκίνη, τους αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), τους αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPIs) και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) είτε λόγω της σπουδαιότητας των αλληλεπιδράσεων είτε της πολύ συχνής συνταγογράφησης τους, ενώ δεν θα επεκταθούμε καθόλου σε διατροφικούς παράγοντες.

Κλασικό παράδειγμα φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης που μπορεί να προκαλέσει υπόταση ή/ και ορθοστατική υπόταση είναι η συγχορήγηση άμεσων αγγειοδιασταλτικών ή νιτροδών σε συνδυασμό με α-αποκλειστές, β-αποκλειστές, αναστολείς διαύλων ασβεστίου (CCBs), αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ), ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ARBs), διουρητικά ή σιλденаφίλη. Αντιθέτως, απώλεια του υπερτασικού ελέγχου παρατηρείται σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ένα φάρμακο όπως η οξική φθοριούδροκορτιζόνη για ορθοστατική υπόταση. Ο συνδυασμός β-αναστολέα/ διουρητικών για τη θεραπεία της υπέρτασης ευνοεί την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη και πρέπει να αποφεύγεται αν δεν απαιτείται για άλλους λόγους.⁶ Ο συνδυασμός αΜΕΑ και ARB δεν συνιστάται λόγω εμφάνισης υψηλότερων ποσοστών νεφρικής ανεπάρκειας και υπερκαλιαιμίας.⁷ Συχνή είναι ακόμη η βραδυκαρδία με συνδυασμούς αμιωδαρόνης, β-αδρενεργικών αποκλειστών, διλτιαζέμης ή βεραπαμίλης και διγοξίνης. Αυξημένες συγκεντρώσεις καλίου παρατηρούνται ως αποτέλεσμα της συνδυασμένης χορήγησης αΜΕΑ, ARBs, ανταγωνιστών αλδοστερόνης και ρενίνης,

καλιοσυντηρητικών διουρητικών και ΜΣΑΦ.⁸ Η αιμορραγία μπορεί να εμφανιστεί ως αποτέλεσμα αυξημένης αναστολής των αιμοπεταλίων και των παραγόντων πήξης με συνδυασμούς ασπιρίνης, ΜΣΑΦ, βαρφαρίνης, ή/ και κλοπιδογρέλης, πρασουγρέλης, τικαγρελόρης. Συνδυασμοί καρδιολογικών φαρμάκων (αμιωδαρόνη, σοταλόλη, φλεκαϊνίδη, κινιδίνη, προκαϊναμίδη) που προκαλούν παράταση του διαστήματος QT μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικό βαθμό επιμήκυνσης και να προκαλέσουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes). Η συγχορήγηση σιμβαστατίνης ή λοβαστατίνης με αμιωδαρόνη, δρονεδαρόνη, αμλοδιπίνη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη, ρανολαζίνη, τικαγρελόρη επιβάλλει τη μείωση της δοσολογίας των συγκεκριμένων στατινών, ενώ η γεμφιπροζίλη δεν πρέπει να δίνεται μαζί με σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη ή πραβαστατίνη (αυξημένος κίνδυνος μιοπάθειας).⁵ Καρδιολογικά φάρμακα που ενέχονται για τοξικό δακτυλιδισμό σε συνδυασμό με διγοξίνη είναι πολλά και περιλαμβάνουν την αμιλοριδίη, αμιωδαρόνη, β-αναστολείς, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη, προπαφενόνη, κινιδίνη, διουρητικά, σπιρονολακτόνη.⁹

ηπαρίνη, θρομβολυτικούς παράγοντες και ΜΣΑΦ.

Πρόσφατα φάνηκε ότι η μορφίνη μειώνει την απορρόφηση και τα επίπεδα στο πλάσμα του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης, ενώ επιβραδύνει και μειώνει τα αποτελέσματά της, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία θεραπείας σε κάποιους ασθενείς.¹² Μεταξύ των ενηλίκων μεγαλύτερης ηλικίας που έλαβαν CCB, η ταυτόχρονη χρήση κλαριθρομυκίνης σε σύγκριση με την αζιθρομυκίνη συσχετίστηκε με έναν μικρό αλλά στατιστικά σημαντικό μεγαλύτερο 30 ημερών κίνδυνο νοσηλείας με οξεία νεφρική βλάβη.¹³ Σε ηλικιωμένους ενηλίκους, η συγχορήγηση της κλαριθρομυκίνης με στατίνη που μεταβολίζεται από το CYP3A4 (ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη και λοβαστατίνη) έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο νοσηλείας με ραβδομυόλυση, νοσηλεία με οξεία νεφρική βλάβη και θνησιμότητα από κάθε αιτία σε σύγκριση με την αζιθρομυκίνη.¹⁴ Συνδυασμοί της κλαριθρομυκίνης με αντιαρρυθμικά της κατηγορίας IA και III μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικό βαθμό παράταση του διαστήματος QT και να προκαλέσουν torsades de pointes.¹⁵ Η κλαριθρομυκίνη δεν τα πάει καλύτερα

Οι ανεπιθύμητες δράσεις φαρμάκων (ADRs) είναι από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως.

Από τις 400.000 ADRs που συμβαίνουν ετησίως, το 30% ή και περισσότερο αφορά σε αλληλεπιδράσεις φαρμάκου με φάρμακο (DDIs).

Η DDI είναι η φαρμακοκινητική ή φαρμακολογική επίδραση ενός φαρμάκου σε ένα άλλο που διαφέρει από τις γνωστές ή αναμενόμενες δράσεις του κάθε παράγοντα ξεχωριστά. Εκτιμάται ότι περίπου 2,8% των εισαγωγών στο νοσοκομείο συμβαίνουν ως άμεσο αποτέλεσμα των DDIs.

Είναι χαρακτηριστικό ότι στους ηλικιωμένους, η πιθανότητα εμφάνισης αλληλεπιδράσεων, από την ταυτόχρονη λήψη 2 φαρμάκων είναι 13%, αυξάνεται στο 58% από τη λήψη 5 φαρμάκων και φτάνει στο 82% από τη σύγχρονη λήψη 7 ή και περισσότερων φαρμάκων

Ειδική μνεία πρέπει να γίνει στα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά. Η συγχορήγηση δαβιγατράνης πρέπει να αποφεύγεται με επαγωγέα ή αναστολέα (βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη, κινιδίνη, δρονεδαρόνη) της P-glycoprotein 1 (P-gp).¹⁰ Η ριβαροξαμπάνη, η απιξαμπάνη και η εντοξαμπάνη πρέπει να αποφεύγονται να χρησιμοποιούνται με φάρμακα που είναι ισχυροί αναστολείς τόσο της P-gp όσο και του CYP3A4.¹⁰⁻¹¹ Και οι τέσσερις παράγοντες έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας με συγχορηγούμενη ασπιρίνη, άλλους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, ινωδολυτικά, άλλα αντιπηκτικά,

ούτε σε ό,τι αφορά στα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά αφού αυξάνει το αντιπηκτικό αποτέλεσμα της απιξαμπάνης και της ριβαροξαμπάνης, ενώ απαγορεύεται η συγχορήγηση της με εντοξαμπάνη.¹¹ Η συχνότητα της ορθοστατικής υπότασης, η ήπια βραδυκαρδία και οι διαταραχές της αγωγιμότητας, όπως η παράταση του διαστήματος QT, έχουν αναφερθεί με τη χρήση SSRIs, ενώ οι ανασταλτικές επιδράσεις των SSRIs στην ενεργοποίηση και συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων μπορεί θεωρητικά να οδηγήσουν σε μειωμένη αιμόσταση και αιμορραγία.¹⁶ Πρέπει λοιπόν να χορηγούνται με προσοχή ή/

και να αποφεύγονται με τις αντίστοιχες κατηγορίες καρδιολογικών φαρμάκων.

Για τα ΜΣΑΦ (έχουμε αναφερθεί ήδη παραπάνω) απλώς πρέπει να επισημανθεί ότι έχουν προκύψει ανησυχίες σχετικά με τη δυνατότητα της ιβουπροφαίνης να αποκλείει τη δέσμευση της ασπιρίνης στα αιμοπετάλια και να μειώνει την καρδιοπροστατευτική επίδραση της ασπιρίνης ενώ φαίνεται ότι η ναπροξένη είναι το μόνο ΜΣΑΦ που δεν έχει δείξει αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ίσως λόγω της αναστολής COX-1, που παρέχει αντιαιμοπεταλιακή δράση.¹⁷ Τέλος, σε ό,τι αφορά στους PPIs η λανσοπραζόλη, παντοπραζόλη και ραμπεπραζόλη φαίνεται να έχουν μικρότερη συχνότητα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων από ό,τι η ομεπραζόλη και η εσομεπραζόλη, γεγονός που οφείλεται είτε στη χαμηλότερη συγγένειά τους για συγκεκριμένα CYP ισοενζύμα ή στη συμμετοχή σε πρόσθετες διαδικασίες αποβολής.¹⁸ Ωστόσο, μόνο το προφίλ αλληλεπιδράσεων της παντοπραζόλης έχει χαρακτηριστεί σαφώς. Η ομεπραζόλη και η εσομεπραζόλη φαίνεται ότι μειώνουν τα επίπεδα της κλοπιδογρέλης και αυξάνουν αυτά της βαρφαρίνης, ενώ η ομεπραζόλη επιπρόσθετα αυξάνει τα επίπεδα της διγοξίνης.¹⁸ Ίσως όμως είναι καλύτερο οι PPIs να συνταγογραφούνται μόνο σε εκείνους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με κλοπιδογρέλη, οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για αιμορραγία από το γαστρεντερικό σωλήνα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ιστορικό αιμορραγίας του γαστρεντερικού, με λοίμωξη από *Helicobacter Pylori*, εκείνους οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με ΜΣΑΦ, κορτικοστεροειδή ή αντιπηκτικά και στους ηλικιωμένους.¹⁹

Η πολυφαρμακία απαντάται συχνά κατά τη διάρκεια της διαχείρισης του καρδιοπαθούς, ο οποίος είναι ένας δύσκολος στην αντιμετώπισή του ασθενής με συχνά πολλές συννοσηρότητες. Οι καρδιολόγοι θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι για τα όρια δόσεων, τις δυσμενείς επιδράσεις και τις παραμέτρους παρακολούθησης που σχετίζονται με αυτές τις DDIs για την ελαχιστοποίηση της τοξικότητας της φαρμακευτικής αγωγής.

Η πολυφαρμακία απαντάται συχνά κατά τη διάρκεια της διαχείρισης του καρδιοπαθούς, ο οποίος είναι ένας δύσκολος στην αντιμετώπισή του ασθενής με συχνά πολλές συννοσηρότητες. Οι καρδιολόγοι θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι για τα όρια δόσεων, τις δυσμενείς επιδράσεις και τις παραμέτρους παρακολούθησης που σχετίζονται με αυτές τις DDIs για την ελαχιστοποίηση της τοξικότητας της φαρμακευτικής αγωγής

Βιβλιογραφία

1. Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Hagg S. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions--a meta-analysis. *PLoS one*. 2012;7(3):e33236. Epub 2012/03/23.
2. Iyer SV, Lependu P, Harpaz R, Bauer-Mehren A, Shah NH. Learning signals of adverse drug-drug interactions from the unstructured text of electronic health records. *AMIA Joint Summits on Translational Science proceedings AMIA Joint Summits on Translational Science*. 2013;2013:83-7. Epub 2013/12/05.
3. Shapiro LE, Shear NH. Drug-drug interactions: how scared should we be? *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 1999;161(10):1266-7. Epub 1999/12/10.
4. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 2005;17(4):123-32. Epub 2005/04/12.
5. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, 2nd, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(21):e468-e95. Epub 2016/10/19.
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;37(29):2315-81. Epub 2016/05/26.
7. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *The New England journal of medicine*. 2008;358(15):1547-59. Epub 2008/04/02.
8. Muzzarelli S, Maeder MT, Toggweiler S, Rickli H, Nettleispach F, Julius B, et al. Frequency and predictors

- of hyperkalemia in patients ≥ 60 years of age with heart failure undergoing intense medical therapy. *The American journal of cardiology*. 2012;109(5):693-8. Epub 2011/12/14.
9. Yang EH, Shah S, Criley JM. Digitalis toxicity: a fading but crucial complication to recognize. *The American journal of medicine*. 2012;125(4):337-43. Epub 2012/03/27.
 10. Hellwig T, Gulseth M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with new oral anticoagulants: what do they mean for patients with atrial fibrillation? *The Annals of pharmacotherapy*. 2013;47(11):1478-87. Epub 2013/11/22.
 11. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood reviews*. 2017;31(4):193-203. Epub 2017/02/16.
 12. Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, Sunder-Plassmann R, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(7):630-5. Epub 2013/12/10.
 13. Gandhi S, Fleet JL, Bailey DG, McArthur E, Wald R, Rehman F, et al. Calcium-channel blocker-clarithromycin drug interactions and acute kidney injury. *Jama*. 2013;310(23):2544-53. Epub 2013/12/19.
 14. Patel AM, Shariff S, Bailey DG, Juurlink DN, Gandhi S, Mamdani M, et al. Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription: a population-based cohort study. *Annals of internal medicine*. 2013;158(12):869-76. Epub 2013/06/20.
 15. Vieweg WVR, Hancox JC, Hasnain M, Koneru JN, Gysel M, Baranchuk A. Clarithromycin, QTc interval prolongation and torsades de pointes: the need to study case reports. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2013;1(4):121-38.
 16. Yekehtaz H, Farokhnia M, Akhondzadeh S. Cardiovascular Considerations in Antidepressant Therapy: An Evidence-Based Review. *The Journal of Tehran University Heart Center*. 2013;8(4):169-76.
 17. Cannon CP, Cannon PJ. COX-2 Inhibitors and Cardiovascular Risk. *Science*. 2012;336(6087):1386-7.
 18. Wedemeyer R-S, Blume H. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update. *Drug Safety*. 2014;37(4):201-11.
 19. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010;122(24):2619-33. Epub 2010/11/10.

The most commonly encountered clinically significant drug to drug interactions in Cardiology

George Michas, MD, PGCert, MRes, PhD, FESC, Athanasios Trikas, MD, FESC, FACC

Department of Cardiology, Elpis General Hospital of Athens, Athens, Greece

Adverse drug effects (ADRs) are one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. Of the 400,000 ADRs occurring annually, 30% or more is related to Drug-Drug Interactions (DDIs). It is estimated that around 2.8% of hospital admissions occur as a direct result of DDIs. Polypharmacy is a common place in the management of the patient with heart disease. The purpose of this brief review is to outline the most commonly encountered clinically relevant interactions between cardiovascular and non-cardiovascular drugs. Cardiologists should be aware of the dose limits, adverse effects and monitoring parameters associated with the DDIs of medications commonly encountered in clinical practice so as to minimize the toxicity of any given combination therapy.

KEYWORDS: adverse drug reactions, drug to drug interactions, cardiology