

Interakcije kardiovaskularnih lekova u terapiji ishemijske bolesti srca

Sandra Vezmar, Katarina Vučićević, Branislava Miljković

Institut za farmakokinetiku, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11221, Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Pacijenti sa ishemijskom bolesti srca često primenjuju više lekova istovremeno čime je potencijal lek-lek interakcija u ovoj populaciji značajan. Ukoliko se u razmatranje uzmu i lekovi koji se izdaju bez recepta, jasno je da su efikasnost i bezbednost farmakoterapije kod velikog broja pacijenata potencijalno ugrožene. Studije pokazuju da se problemu interakcija lekova i posledicama koje usled takvih interakcija mogu nastati, posvećuje nedovoljna pažnja u kliničkoj praksi, s obzirom da većina pacijenata na terapiji ishemijske bolesti srca primenjuje najmanje jednu kombinaciju lekova koji stupaju u interakciju. Kompetencije u identifikaciji i prevenciji klinički značajnih interakcija kardiovaskularnih i drugih lekova u značajnoj meri pripadaju farmaceutu u saradnji sa ostalim članovima zdravstvenog tima. Takođe je uloga farmaceuta da pacijentu pruži odgovarajuće informacije u cilju prevencije negativnih posledica interakcija. U okviru ovog rada biće detaljnije reči o klinički značajnim interakcijama kardiovaskularnih lekova, mehanizmima njihovog nastanka kao i intervencijama neophodnim kako bi se obezbedila efikasna i bezbedna farmakoterapija.

Ključne reči: interakcije, kardiovaskularni lekovi, mehanizam interakcija, farmaceut

Uvod

Ishemijska bolest srca, koja podrazumeva smanjenje protoka krvi kroz srčani mišić, karakteriše niz bolesti poput angine pectoris, srčane insuficijencije, akutnog koronarnog sindroma i infarkta miokarda. U terapiju ovih bolesti uključeni su mnogobrojni kardiovaskularni lekovi među kojima su najvažniji: inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori), antagonisti angiotenzinskog receptora, diuretici, β blokatori, kalcijumski antagonisti, antiaritmici, vazodilatatori, antiagregacijski lekovi, antikoagulansi, statini i dr.

Zbog kompleksnosti same terapije ishemijske bolesti srca, značajan je rizik od mogućih interakcija lekova koji se još dodatno povećava ukoliko pacijenti imaju i pridružene bolesti poput dijabetesa, hipertenzije, dislipidemije i dr. Takođe, većina pacijenata sa ishemijskom bolešću srca je starija od 60 godina (1,2) a u toj populaciji, usled starosne dobi, može doći do određenih promena u farmakokinetici, koje mogu rezultirati povećanim rizikom od klinički značajnih interakcija. Ne treba zanemariti ni činjenicu da su i aditivne farmakodinamičke interakcije u starijih često izraženije kao i neželjene reakcije lekova.(3)

Straubhaar et al.(4) su pokazali u populaciji od 400 pacijenata da je prevalenca potencijalnih interakcija kod lečenja ishemijske bolesti srca iznenađujuće velika. Čak 68% hospitalizovanih pacijenata su imali najmanje jednu potencijalnu interakciju. Prosečan broj mogućih interakcija u ispitivanoj populaciji bio je 1.5/pacijentu. U toku bolničkog lečenja broj potencijalnih interakcija po pacijentu je porastao na 3, odnosno čak kod 88.8% pacijenata je postojao rizik za ispoljavanje interakcije. Uzročnici porasta broja potencijalnih interakcija, zasigurno su bili povećan broj lekova u terapiji pacijenata i nedovoljno poznavanje potencijala i značaja interakcija koje mogu nastati. Zabrinjava činjenica da je čak 25.7% potencijalnih interakcija svrstano u kategoriju ozbiljnih (koje mogu izazvati trajna oštećenja kod pacijenta), dok je 65.2% bilo umerenih, a samo 9.1% minornih. Po tipu interakcija preovladavale su farmakodinamičke (72.4%), zatim farmakokinetičke (17.5%), oba mehanizma interakcija bila su prisutna u 3.4%, dok je za 6.8% interakcija mehanizam bio nepoznat. U 79.4% slučajeva terapijski efekat jednog ili oba leka u interakciji je bio potenciran, u 11.6% slučajeva postojala je opasnost od smanjenja terapijske efikasnosti dok je kod 8.9% interakcija pojačano ispoljavanje neželjenih efekata moglo uticati na ishod terapije.

Ova studija je pokazala da je u terapiji srčane insuficijencije, usled interakcija, najveći rizik od razvoja sledećih neželjenih dejstava:

- posturalna hipotenzija (usled kombinacije ACE inhibitora i diuretika Henleove petlje ili tiazidnih)

- hiperkalemija (usled kombinacije ACE inhibitora i diuretika koji štede kalijum)
- pojačan rizik od krvarenja (usled istovremene primene niskih doza acetilsalicilne kiseline i niskomolekularnog heparina ili acetilsalicilne kiseline i klopidogrela)
- ugrožena kontrola dijabetesa usled kombinacije antidijabetika i β blokatora

U nastavku teksta biće obrađene klinički značajne interakcije po grupama kardiovaskularnih lekova. U tabeli I nalazi se detaljan prikaz klinički značajnih interakcija kardiovaskularnih lekova, neželjenih posledica interakcija i mogućih intervencija.

ACE inhibitori i antagonisti angiotenzinskog receptora

ACE inhibitori se danas smatraju lekovima prvog izbora u terapiji srčane insuficijencije. Osim visoke efikasnosti ovu grupu lekova karakteriše i mali broj klinički značajnih interakcija.

Poznato je da nakon primene ACE inhibitora može doći do porasta koncentracija kalijuma, pa se sa oprezom moraju kombinovati sa drugim lekovima koji ispoljavaju isti efekat.(5) Takođe, ACE inhibitori mogu pojačati hipoglikemijski efekat antidijabetika i uzrokovati povećanje koncentracije litijuma usled njegove povećane reapsorpcije u bubrezima. Kombinaciju ACE inhibitora i litijuma je poželjno izbeći zbog moguće toksičnosti, a ako se ipak primenjuju istovremeno, neophodno je pratiti koncentracije litijuma u serumu i po potrebi smanjiti njegovu dozu.(5-8) Aditivni farmakodinamski efekat ACE inhibitori ispoljavaju sa fenotiazinima, usled čega može doći do snažne hipotenzije na koju treba upozoriti pacijenta. Terapijski efekat ACE inhibitora može biti antagonizovan ukoliko se primenjuju sa lekovima koji inhibiraju sintezu prostaglandina poput acetilsalicilne kiseline, nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) i dr, što po potrebi zahteva korekciju doze ACE inhibitora.

Poznate su i farmakokinetičke interakcije pojedinih ACE inhibitora, sa antacidima. Naime, helirajući ACE inhibitore antacidi sprečavaju njihovu resorpciju što može dovesti do izostanka terapijskog efekta. Iz tog razloga se preporučuje vremenski razmak od dva sata između primene ovih lekova.(8) Za lekove poput tizanidina i rifampicina mehanizam interakcije sa ACE inhibitorima nije u potpunosti razjašnjen.(5)

Za antagoniste angiotenzinskog receptora do sada su poznate interakcije sa diureticima koji štede kalijum, i sa litijumom slično ACE inhibitorima.(5)

Diuretici

Diuretici spadaju u lekove prvog izbora u terapiji ishemijske bolesti srca, međutim njihova primena može dovesti do disbalansa koncentracija kalijuma, natrijuma, kalcijuma i glukoze u krvi pa se moraju oprezno primenjivati u kombinaciji sa svim lekovima koji mogu ispoljiti aditivni farmakološki efekat.

Mišićna slabost i aritmije se mogu javiti usled hipokalemije koja može nastati istovremenom primenom diuretika Henleove petlje sa acetazolamidom, amfotericinom, β_2 -agonistima, kortikosteroidima, itrakonazolom i teofilinom.(5) takođe je i toksičnost digoksina izraženija pri hipokalemiji. Istovremena primena navedenih lekova nije kontraindikovana ali zahteva učestalo praćenje, i po potrebi korekciju, nivoa kalijuma u krvi.(8) Nasuprot tome, usled disbalansa elektrolita, pri istovremenoj primeni diuretika Henleove petlje i cisaprida može doći do produženja QT intervala što dalje može rezultirati fatalnim aritmijama, pa je iz tog razloga istovremena primena ovih lekova kontraindikovana.

Primena diuretika koji štede kalijum sa lekovima poput ACE inhibitora, ciklosporina i kalijumovih soli može dovesti do hiperkalemije i prestanka rada srca te se stoga preporučuje izbegavanje takvih kombinacija ili primena uz stalni nadzor lekara i farmaceuta.(9)

Tiazidni diuretici u kombinaciji sa karbamazepinom i hlorpropamidom mogu dovesti do hiponatrijemije praćene mučninom i povraćanjem, letargijom, konfuzijom i konvulzijama.(10) Hiponatremija je udružena i sa porastom koncentracija litijuma u plazmi, odnosno njegovom pojačanom toksičnošću, i zato istovremena primena litijuma i diuretika takođe mora biti pod stalnim nadzorom lekara i farmaceuta uz korekciju doze litijuma po potrebi.(8)

Antagonizaciji dejstva diuretika mogu doprineti NSAIL koji zadržavaju vodu i natrijum. Opres je neophodan i pri istovremenoj primeni tiazidnih diuretika i hipoglikemika i varfarina usled međusobnog antagonizma, dok unos vitamina D i kalcijumovih preparata u kombinaciji sa ovim diureticima može dovesti do hiperkalcemije.(8,11)

β blokatori

Za ovu grupu lekova su česte farmakokinetičke interakcije sa lekovima koji se metabolišu istim putem. Usled indukcije ili inhibicije izoenzima citohorma P450 (CYP450) može doći do značajnog povećanja ili smanjenja koncentracije β blokatora u plazmi, što može imati klinički značaj kao u slučaju propranolola, metoprolola i bisoprolola. Pregled lekova koji stupaju u interakcije sa β blokatorima prikazan je u tabeli I. Farmakokinetičke interakcije β blokatora najčešće zahtevaju praćenje terapijskog efekta lekova i korekciju doze po potrebi.

β blokatori mogu dovesti do pojačanog negativnog inotropnog dejstva pri istovremenoj primeni sa amjodaronom, diizopiramidom, diltiazemom, digoksinom i verapamilom. Klinička manifestacija ovakvog dejstva ogleda se u bradikardiji i depresiji miokarda.(8,12) Antagonističko farmakodinamsko dejstvo β blokatori ispoljavaju u kombinaciji sa antidijabeticima i simpatomimeticima. Neselektivni β blokatori sprečavaju mobilizaciju glukoze iz jetre kao odgovor na hipoglikemiju, dok svi β blokatori mogu sprečiti povećanje srčane frekvencije koja je najčešće simptom upozorenja kod hipoglikemije. Iako primena antidijabetika i β blokatora nije kontraindikovana, potrebno je posebnu pažnju posvetiti titriranju doze antidijabetika, dok bi pacijente trebalo upozoriti da može doći do izostanka uobičajenih simptoma hipoglikemije poput tremora i tahikardije.(8,12)

Primena adrenalina kod pacijenata lečenih neselektivnim β blokatorima može dovesti do potencijalno fatalne hipertenzije i bradikardije. Razlog tome je neometana vazokonstrikcija preko α receptora dok blokada β receptora onemogućava kompenzatornu vazodilataciju. S obzirom na ozbiljnost interakcije, u ovakvim slučajevima se preporučuje primena nižih doza adrenalina.(5)

Antagonisti kalcijuma

Unutar ove grupe lekova posebno treba razmatrati diltiazem i verapamil u odnosu na dihidropiridinske antagoniste kalcijuma poput nifedipina i amlodipina, zbog njihovih različitih mehanizama i potencijala za stupanje u interakcije sa drugim lekovima.

Verapamil i diltiazem ispoljavaju negativno inotropno dejstvo (videti β blokatore). Takođe, ovi lekovi inhibiraju renalni i hepatski klirens digoksina uzrokujući povećanje njegovih koncentracija i toksičnosti.(8) Farmakokinetičke interakcije verapamila i diltiazema najčešće su posledica njihove inhibicije izoenzima CYP3A4 koji je uključen u metabolizam mnogobrojnih lekova. Stoga pri kombinovanoj primeni supstrata i inhibitora CYP3A4 često je potrebno smanjiti dozu supstrata kako bi se izbegla toksičnost ili pojačani terapijski efekat (videti tabelu I).(5,8) Svi kalcijumovi antagonisti se metabolišu hepatski i na njihov metabolizam mogu značajno uticati inhibitori ili induktori CYP450 izoenzima poput soka od grejpfruta, azolnih antimikotika, karbamazepina i dr.(5,8,12)

Digoksin i amjodaron

Digoksin, koji se koristi u terapiji srčane insuficijencije, ispoljava toksičnost pri povišenim koncentracijama u serumu. Digoksin poseduje negativno inotropno i hronotropno dejstvo pa su mogući aditivni farmakodinamski efekti sa svim lekovima koji poseduju ista svojstva (poput β blokatora, verapamila, diltiazema i dr.). Lekovi koji snižavaju koncentraciju kalijuma u krvi takođe mogu povećati toksičnost digoksina pa se moraju primenjivati sa oprezom.(8,12) Klinički značajne farmakokinetičke interakcije su poznate sa lekovima koji utiču na biološku raspoloživost i/ili izlučivanje digoksina. Hemioterapija i zračenje mogu uzrokovati oštećenje tankog creva pri čemu se resorpcija digoksina može smanjiti i do 46% pa se kod ovih pacijenata preporučuje praćenje simptoma koji ukazuju na neadekvatnu digitalizaciju.(13) Metoklopramid i magnezijumove soli mogu uzrokovati smanjenu resorpciju digoksina, dok je za većinu ostalih lekova sa kojima su udružene subterapijske koncentracije digoksina u serumu (vidi tabelu I), mehanizam nepoznat. Povišene koncentracije digoksina se mogu javiti pri istovremenoj primeni sa eritromicinom, klaritromicinom i tetraciklinima usled njihovog dejstva na crevnu floru koja je uključena u metabolizam digoksina.(8,12)

Amjodaron, propafenon i verapamil takođe mogu uzrokovati povišenje koncentracija digoksina, najverovatnije usled inhibicije njegove renalne i bilijarne ekskrecije. U ovim slučajevima, do porasta koncentracija digoksina dolazi postepeno a najviše koncentracije su zabeležene u periodu od jedne do četiri nedelje pri istovremenoj primeni.(8,12) Interakcija sa verapamilom je dozno-zavisna, pri primeni 160 mg verapamila dnevno koncentracije digoksina rastu oko 40% dok primena 240 mg dovodi do porasta koncentracija digoksina za 60-80%.(14) Ukoliko je istovremena primena digoksina i verapamila neophodna preporučuje se umanjeње doza digoksina za jednu trećinu do jednu polovinu.(15,16)

Pojedini lekovi koji utiču samo na renalno izlučivanje digoksina takođe mogu dovesti do porasta njegove koncentracije i toksičnosti. U ovu grupu spadaju trimetoprim, ciklosporin i pojedini NSAIL. Tireoidni status utiče na brzinu glomerularne filtracije uzrokujući promene koncentracije digoksina. Pacijentima sa nelečenim hipertireoidizmom su potrebne veće doze digoksina od eutireoidnih pacijenata, dok nelečenim hipotireoidnim pacijentima treba smanjiti dozu digoksina.(5,8,12)

Zabeleženi su i slučajevi visokih koncentracija digoksina u serumu pri istovremenoj primeni sa spironolaktonom, mada se smatra da su posledica neselektivnosti primenjene metode za određivanje usled interferencije sa spironolaktonom.(12)

Lekovi poput diltiazema i itrakonazola, takođe, mogu uzrokovati porast koncentracije digoksina u serumu ali je mehanizam interakcije nepoznat.(5,8)

Pacijentima sa ishemijskom bolesti srca se često primenjuje amjodaron za tahikardije, atrijalne i ventrikularne fibrilacije. Aditivne farmakodinamske efekte sa amjodaronom mogu ispoljiti svi lekovi koji mogu dovesti do produženja QT intervala, depresije miokarda, bradikardije i AV bloka. S obzirom da posledica ovakvih interakcija može biti prestanak rada srca, kombinacije sa cisapridom, ziprasidonom i fenotiazinima su kontraindikovane.(5)

Amjodaron, takođe, može umanjiti efikasnost tireoidnih hormona u terapiji hipotireoidizma. Sam amjodaron sadrži 37% joda te usporava konverziju T_4 u T_3 , inhibira njihovo preuzimanje od strane ćelije i inhibira vezivanje za T_3 receptore. Kod pacijenata sa tireodinom disfunkcijom potrebno je pratiti efikasnost terapije tireoidnim hormonima ukoliko je ona kombinovana sa amjodaronom.(8,12)

Farmakokinetičke interakcije sa amjodaronom odvijaju se preko indukcije ili inhibicije izoenzima CYP450. Pri istovremenoj primeni cimetidina, soka od grejpfruta, makrolidnih antibiotika i dr. može doći do porasta koncentracija amjodarona u plazmi,(17) nasuprot tome fenitoin i rifampicin mogu uticati na sniženje njegove koncentracije i umanjeње terapijske efikasnosti.(18) Sam amjodaron je snažan inhibitor CYP2D6 i CYP2C9 i može usporiti metabolizam većeg broja lekova. Klinički značajne interakcije, u čijoj je osnovi ovaj mehanizam, poznate su sa antiokoagulansima, antiaritmiciima, fenitoinom, ciklosporinom i dr. Pri istovremenoj primeni sa antikoagulansima potrebno je pacijentima pratiti protrombinsko vreme, kod fenitoina i ciklosporina je potrebno prilagoditi dozu ovih lekova na osnovu rezultata terapijskog monitoringa. Kao i kod digoksina potrebno je vreme da se interakcije sa amjodaronom ispolje, a s obzirom na dugo poluvreme eliminacije ovog leka koje iznosi 50 dana, posledice interakcije mogu trajati duže vremenski period po prestanku njegove primene.(8,12)

Vazodilatatori

Ova grupa lekova indikovana je kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom koji ne tolerišu ACE inhibitore. Najčešće se primenjuju hidralazin, doksazosin i nitrati.

Aditivni farmakološki efekti sa svim lekovima koji mogu dovesti do vazodilatacije kao i alkoholom mogu rezultirati značajnom ortostatskom hipotenzijom. Zato se preporučuje praćenje kliničkog efekta i prilagođavanje doze pri istovremenoj primeni vazodilatatora i kalcijumskih antagonista, ACE

inhibitora, oblokatora i pojedinih β blokatora poput propranolola.(5,8,12) Nitrati smanjuju metabolizam prvog prolaza ergotalkaloida što za posledicu ima veću sistemsku raspoloživost ergotalkaloida koji su antagonisti vazodilatatora.

Nitrati se ne smeju kombinovati sa lekovima koji se koriste u terapiji erektilne disfunkcije poput sildenafil, vardenafila i tadalafila, s obzirom na opasnost od potencijalno fatalnih hipotenzija. Takođe je u *in vitro* studijama pokazano da nitroglicerina ubrzava razgradnju alteplaze, čime je potencijalno ugrožena njena terapijska efikasnost.(5,8,12) Mehanizam interakcije nitrata sa acetilsalicilnom kiselinom nije do kraja razjašnjen ali se smatra da inhibicija sinteze prostaglandina može igrati značajnu ulogu. Ukoliko nije racionalno izbeći ovu kombinaciju, potrebno je pratiti kliničke simptome pacijenta i u slučaju pojačane hipotenzije smanjiti dozu vazodilatatora.

Antiagregacijski lekovi

Acetilsalicilna kiselina i klopidoogrel se često koriste kako bi se umanjio rizik od tromboze kod pacijenata sa ishemijskom bolesti srca. Acetilsalicilna kiselina inhibira sintezu vazodilatatornih prostaglandina dok ACE inhibitori ispoljavaju antagonistički farmakodinamski efekat. Istovremena primena ovih lekova bi mogla ugroziti terapijski efekat ACE inhibitora ali klinički značaj ove interakcije nije još razjašnjen.(19) Smatra se i da ibuprofen može antagonizovati dejstvo acetilsalicilne kiseline sprečavajući njen prilaz mestu dejstva.(20) Acetilsalicilna kiselina utiče na vezivanje za proteine plazme inhibitora karboanhidraze, derivata sulfonilureje i valproinske kiseline, uzrokujući porast koncentracije slobodne frakcije ovih lekova u krvi, čime je povećan rizik od ispoljavanja njihovih neželjenih dejstva. Poznato je da acetilsalicilna kiselina ispoljava neželjena dejstva u gastrointestinalnom traktu (GIT) koja mogu rezultirati i ulceracijom. Inhibitori protonske pumpe, menjajući pH vrednost GIT-a, utiču na brže raspadanje film tableta acetilsalicilne kiseline i njeno produženo prisustvo u GIT-u, zbog čega ovu kombinaciju treba izbegavati.(5,8,12)

Aditivni farmakološki efekat sa acetilsalicilnom kiselinom mogu ispoljiti drugi antiagregacioni lekovi, antikoagulansi, alkohol, pojedini biljni preparati (vidi tabelu I) i dovesti do produženog krvarenja koje može biti fatalno. Iz tog razloga istovremena primena ovih lekova, ukoliko se ne može izbeći, mora biti pod stalnim nadzorom lekara i farmaceuta.

Za ispoljavanje dejstva klopidoogrela neophodna je njegova aktivacija preko CYP3A4 čime je otvoren put za potencijalne interakcije sa induktorima i inhibitorima ovog enzima. Studije pokazuju da terapijski efekat klopidoogrela može biti smanjen pri istovremenoj primeni atorvastatina i simvastatina,(19,21)

dok se rezistencija na klopidogrel dovodi u vezu sa istovremenom primenom rifampicina (induktora CYP3A4) i klaritromicina (inhibitora CYP3A4).(22)

Antikoagulansi (varfarin)

Antikoagulansi se često primenjuju kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom u cilju sprečavanja embolijskih komplikacija. Poznato je da najvažniji predstavnik ove grupe varfarin, stupa u klinički značajne interakcije sa preko stotinu lekova. Razlog ovako velikog potencijala za stupanje u interakcije leži u visokom stepenu vezivanja za proteine plazme (98%), CYP3A4 zavisnom metaboličkom putu i uskoj terapijskoj širini ovog leka, tako da već i male promene koncentracija varfarina mogu dovesti ili do pojačanog ili do subterapijskog efekta.

Varfarin utiče na koagulaciju krvi kao antagonist vitamina K, tako da pojačani terapijski efekat varfarina za posledicu može imati teške, potencijalno fatalne, hemoragije. Svi lekovi koji ispoljavaju aditivno farmakološko dejstvo mogu dovesti do hemoragije. U ovu grupu spadaju alteplaza, antitrobotici poput acetilsalicilne kiseline i klopidogrela.(23) Takođe je pokazano da selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI) mogu inhibirati agregaciju trombocita smanjujući nivo serotonina neophodan za agregaciju.(24) Lekove poput NSAID koji mogu izazvati gastrointestinalna krvarenja, takođe ne treba kombinovati sa varfarinom.(25) Antibiotici dovode do disbalansa gastrointestinalne flore i tako smanjuju sintezu vitamina K₂, pojačavajući dejstvo varfarina.(26)

Većina interakcija varfarina sa drugim lekovima su po mehanizmu farmakokinetičke i vezane za njegov metabolizam. Najvažniji izoenzim koji utiče na metabolizam varfarina je CYP2C9 a zatim slede CYP3A4, CYP1A2 i CYP2C19.(27) Inhibitori ovih enzima mogu uzrokovati porast koncentracije varfarina u plazmi dok induktori mogu uzrokovati subterapijske koncentracije varfarina. U cilju obezbeđenja bezbedne farmakoterapije varfarinom u svim ovim slučajevima je neophodno pratiti protrombinsko vreme i koncentracije varfarina u plazmi kako bi se, po potrebi, pacijentima korigovala doza varfarina.(5)

Statini

U praksi je pokazano da statini smanjuju rizik od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata sa koronarnim oboljenjem srca.(28) Statini su veoma selektivni inhibitori HMG-CoA reduktaze i najčešće nemaju afinitete prema drugim enzimima ili receptorskim sistemima(29) pa se smatra da imaju zanemarljiv potencijal za stupanje u farmakodinamske interakcije. Nasuprot tome, farmakokinetičke interakcije statina su dobro poznate. Svi

lekovi iz ove grupe, izuzev pravastatina, se metabolišu preko CYP450 izoenzimskog sistema. U okviru ovog sistema najvažniji izoenzimi za metabolizam statina su CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9.(29,30) Inhibicijom metaboličkih enzima statina povećavaju se njihove koncentracije u plazmi i rizik od neželjenih dejstava, pa je tako poznato da u kombinaciji sa statinima, fibrati (posebno gemfibrozil), makrolidni antibiotici, itrakonazol, kalcijumovi antagonisti (diltiazem, verapamil), inhibitori proteaze, sildenafil, varfarin, cimetidin i imunosupresivi poput ciklosporina i takrolimusa mogu dovesti do ispoljavanja miopatije i/ili rabdomiolize.(31)

Za induktore CYP450 izoenzima poput rifampicina, fenitoina i kantariona je dokazano da u kombinaciji sa simvastatinom mogu uzrokovati sniženje njegove koncentracije u plazmi i tako ugroziti njegovu kliničku efikasnost.(32-34)

U kombinaciji sa statinima zabeležene su povišene koncentracije i toksičnost digoksina.(35,36) Smatra se da je mehanizam ove interakcije inhibicija aktivnog transportera P-glikoproteina čiji je digoksin substrat.

Konačno, i genetički polimorfizam može igrati značajnu ulogu pri ispoljavanju kliničke efikasnosti i toksičnosti statina, što je primećeno na primeru simvastatina i polimorfizma CYP2D6.(37)

Interakcije kardiovaskularnih lekova sa biljnim preparatima

Uvreženo je mišljenje da je primena preparata koji se izdaju bez recepta bezbedna. Međutim i ovi preparati mogu stupati u interakcije sa propisanom terapijom i dovesti do neželjenih efekata. Nažalost, pouzdanih podataka o interakcijama između propisanih lekova i onih koji se izdaju bez recepta je malo a izvesno je i da se nedovoljno pažnje posvećuje ovom problemu.

Posebnu grupu OTC (*over the counter*, „preko recepture“) preparata čine biljni proizvodi čija je upotreba u porastu,(38) i koji su u mnogim zemljama dostupni kako u apotekama tako i u supermarketima. Za preparate kantariona je poznato da indukujući enzime jetre i P-glikoprotein stupaju u interakcije sa varfarinom, digoksinom i simvastatinom, i mogu rezultirati umanjnjem kliničke efikasnosti ovih lekova. Primena sladića (*Glycyrrhiza glabra*) u kombinaciji sa antihipertenzivima je udružena sa kvadriplegijom usled aditivne hipokalemije. Istovremena primena gingka i aspirina može rezultirati hemoragijom u oku, najverovatnije usled aditivnog farmakodinamskog efekta na funkciju trombocita. Ipak posebnu pažnju treba obratiti kod pacijenata koji su na terapiji varfarinom, s obzirom da je dokazano da mnogi biljni preparati mogu pojačati ili antagonizovati njegovo dejstvo. Tako, piskavica (*Trigonella foenum graecum*), beli luk, đavolja kandža (*Harpagophytum procumbens*),

andelika (*Angelica sinensis*), ginkgo, papaja, liči i mango mogu dovesti do pojačanog antikoagulantnog efekta varfarina, dok žen-šen, zeleni čaj, soja i već pomenuti kantarion mogu umanjiti njegovu terapijsku efikasnost.(39) Iz navedenih razloga pacijentima na terapiji varfarinom treba savetovati da izbegavaju istovremenu primenu biljnih preparata a oprez je neophodan i kod ostalih pacijenata koji uzimaju kardiovaskularne lekove.

Uloga farmaceuta u prevenciji interakcija kardiovaskularnih lekova

Iako su interakcije lekova česte, nemaju sve klinički značaj, a u nekim slučajevima korist od primenjene kombinacije lekova prevazilazi potencijalnu štetu usled interakcije. Iz tog razloga farmaceut mora obratiti posebnu pažnju ne samo na mogućnost stupanja lekova u interakciju već pre svega na procenu da li se interakcija kod pacijenta mora prevenirati izborom drugog leka ili se mogu korigovati doze postojećih lekova, ili se pak interakcija može u potpunosti zanemariti zbog procene da nema klinički značaj. Ovaj zadatak nije nimalo lak kod pacijenata na polimedikaciji, a dodatno se usložnjava kada se u razmatranje uzmu i lekovi koje pacijent uzima bez znanja lekara. U cilju lakše procene značaja interakcija, one se klasifikuju na osnovu dokaza o postojanju interakcije (pojedinačni slučajevi ili kliničke studije) i težine neželjenog dejstva interakcije. Upravo ovakve klasifikacije interakcija, koje se mogu naći u literaturi poput Drug Interaction Facts(5), BNF(40) ili Stockley(8), značajno mogu pomoći farmaceutu da odgovorno obavlja svoju ulogu u proceni interakcija.

U tabeli I su navedene klinički značajne interakcije kardiovaskularnih lekova sa preporukom za odgovarajuću intervenciju.

Zaključak

Interakcije koje mogu nastati pri istovremenoj primeni dva ili više leka u terapiji ishemijske bolesti srca mogu, u pojedinim slučajevima, ugroziti bezbednost i/ili efikasnost terapije. Ovom problemu koji se u praksi često zanemaruje, što pokazuju studije o broju propisanih kombinacija lekova sa mogućim interakcijama, je potrebno posvetiti mnogo više pažnje i značaja u cilju obezbeđivanja racionalne farmakoterapije. Uloga farmaceuta u modernom zdravstvenom sistemu je da, oslanjajući se na postojeće izvore informacija, identifikuje interakcije sa potencijalnim kliničkim značajem i u konsultaciji sa ostalim članovima zdravstvenog tima predloži najbolji način da se izbegnu neželjene posledice kombinacije. Uloga farmaceuta je takođe i da pacijentu pruži potrebne informacije koje će doprineti obezbeđivanju efikasne i bezbedne farmakoterapije.

Tabela I. Klinički značajne interakcije kardiovaskularnih lekova

Lekovi koji stupaju u interakcije	Moguće neželjene posledice; intervencija
ACE Inhibitori	
diuretici koji štede kalijum	Hiperkalemija; pratiti koncentracije kalijuma u serumu, izbeći kombinaciju ili po potrebi smanjiti doze diuretika
acetilsalicilna kiselina, antacidi, indometacin, NSAID, rifampicin	Terapijski efekat ACE inhibitora potencijalno umanjen; po mogućnosti izbeći kombinaciju ili po potrebi povećati doze ACE inhibitora
diuretici Henleove petlje	Terapijski efekat diuretika potencijalno umanjen; pratiti telesnu masu pacijenata i po potrebi povećati doze diuretika
fenotiazini, tizanidin	Izražena hipotenzija; upozoriti pacijenta i pratiti njegov krvni pritisak
derivati sulfonilureje	Povećan rizik od hipoglikemije, pratiti simptome hipoglikemije
digoksin, litijum	Pojačana toksičnost digoksina/litijuma; pratiti koncentracije digoksina/litijuma u serumu i po potrebi smanjiti njihovu dozu
Antagonisti angiotenzinskih receptora	
diuretici koji štede kalijum, litijum	videti ACE inhibitore
Diuretici: Henleove petlje	
cisaprid	Fatalne aritmije; lekovi kontraindikovani
ACE inhibitori, ciklosporin, kalijumove soli	Hiperkalemija; pratiti koncentracije kalijuma i po potrebi sniziti doze ovih lekova
fenitoin, NSAID, žen-šen	Umanjen terapijski efekat diuretika. Povećati vremenski razmak između lekova ili korigovati dozu diuretika
cisplatin, aminoglikozidi	Aditivna ototoksičnost, izbeći istovremenu primenu
acetazolamid, amfotericin, β_2 agonisti, kortikosteroidi, itrakonazol, teofilin	Hipokalemija; ukoliko nije moguće izbeći ove kombinacije, neophodno je učestalo praćenje i po potrebi korekciju koncentracija kalijuma
varfarin, digoksin	Pojačan terapijski efekat ovih lekova; po potrebi korigovati njihovu dozu

Diuretici: tiazidni	
cisaprid, digoksin, diuretici Henleove petlje, NSAID	Videti diuretike Henleove petlje
derivati sulfonilureje, varfarin	Umanjena terapijska efikasnost ovih lekova, po potrebi povećati njihovu dozu
hlorpropamid, karbamazepin, litijum, soli kalcijuma, vitamin D	Izražena neželjena dejstva ovih lekova; sniziti njihovu dozu po potrebi
β blokatori	
barbiturati, rifampicin	Umanjen terapijski efekat β blokatora; Po potrebi povećati dozu β blokatora
cimetidin, difenhidramin, diizopiramid, diltiazem, fluvoksamin, hidralazin, hinidin, hinoloni, MAO inhibitori, metimazol, nikardipin, nifedipin, oralni kontraceptivi, propafenon, propiltiouracil, SSRI	Pojačan terapijski efekat β blokatora; Po potrebi smanjiti dozu β blokatora
haloperidol, fenotiazini, verapamil	Aditivni farmakološki efekat; izbegavati ovu kombinaciju, ili smanjiti doze oba leka
ciklosporin, digoksin, lidokain, maprotilin, teofilin	Izražena neželjena dejstva ovih lekova; pratiti kliničke znake kod pacijenata i po potrebi smanjiti doze ovih lekova
derivati sulfonilureje, simpatomimetici	Umanjen terapijski efekat ovih lekova, po potrebi povećati njihove doze
adrenalin	Bradikardija, po mogućnosti izbeći kombinaciju ili sniziti dozu adrenalina
Antagonisti kalcijuma: verapamil	
barbiturati, fenitoin, kantarion, rifampicin, soli kalcijuma, vitamin D	Terapijski efekat verapamila smanjen; Povećati dozu verapamila po potrebi
β blokatori, makrolidni antibiotici, sok od grejfruta, SSRI,	Pojačan terapijski efekat verapamila i izražena neželjena dejstva; izbegavati istovremenu primenu ili sniziti dozu verapamila po potrebi
alkohol, antagonisti 5HT ₁ receptora, benzodiazepini, buspiron, ciklosporin, digoksin, etomidat karbamazepin, nedepolarizujuć mišićni relaksansi, statini, teofilin, triciklični antidepresivi, litijum	Povišene koncentracije ovih lekova i izražena neželjna dejstva; po potrebi sniziti dozu ovih lekova ukoliko nije moguće izbeći istovremenu primenu
	Smanjena efikasnost litijuma, po potrebi povećati njegovu dozu

Antagonisti kalcijuma: Diltiazem	
H ₂ antagonisti, inhibitori proteaze, sok od grejpfruta,	Pojačan terapijski efekat i izražena neželjena dejstva diltiazema; smanjiti dozu diltiazema
amjodaron, amlodipin, benzodiazepini, β blokatori, buspiron, karbamazepin, kortikosteroidi, ciklosporin, digoksin, litijum, sirolimus, statini, takrolimus, teofilin, triciklični antidepresivi	Pojačan terapijski efekat ovih lekova i moguća neželjena dejstva, po potrebi sniziti njihovu dozu
cisaprid	kardiotoksicnost; izbegavati kombinaciju
nifedipin	Povišene koncentracije diltiazema i nifedipina; po potrebi smanjiti doze oba leka
Antagonisti kalcijuma: dihidropiridinski tip	
antihistaminici, azolni antimikotici, cisaprid, ciklosporin, eritromicin, sok od grejpfruta, SSRI	Moguća neželjena dejstva usled povišenih koncentracija kalcijumovih antagonista; po potrebi smanjiti njihovu dozu
barbiturati, fenitoin, karbamazepin, melatonin, rifampicin	Umanjen terapijski efekat kalcijumovih antagonista; po potrebi povećati njihovu dozu
diltiazem, β blokatori	Videti diltiazem
Digoksin	
ACE inhibitori, amjodaron, azolni antimikotici, benzodiazepini, beta blokatori, ciklosporin, diltiazem, inhibitori proteaze, inhibitori protonske pumpe, makrolidni antibiotici, metimazol, nefazodon, nifedipin, NSAID, paroksetin, propafenon, propiltiouracil, SSRI, spironolakton, statini, telmisartan, tetraciklini, trimetoprim, verapamil,	Moguća neželjena dejstva usled povišenih koncentracija digoksina, Pratiti serumske koncentracije digoksina i po potrebi smanjiti njegovu dozu
aluminijumove soli, amilorid, aminosalicilna kiselina, antineoplastici, magnezijumove soli, metoklopramid, penicilamin, rifampicin, sulfasalazin, tireoidni hormoni, kantarion	Umanjen terapijski efekat digoksina usled sniženih koncentracija u serumu; Pratiti serumske koncentracije digoksina i po potrebi povećati njegovu dozu,
Tiazidni diuretici	Videti tiazidne diuretike

Amjodaron	
cimetidin, cisaprid, diltiazem fenotiazini, fentanil, inhibitori proteaze, makrolidni antibiotici, metronidazol, sok od grejpfruta, vardenafil, ziprasidon	Neželjeni efekti amjodarona, izbeći kombinaciju ili po potrebi sniziti njegovu dozu oprez: cisaprid, ziprasidon, fenotiazini, ritonavir i nelfinavir kontraindikovani
fenitoin, rifampicin	Umanjen terapijski efekat amjodarona, po potrebi povećati njegovu dozu
antikoagulansi, antiaritmici, ciklosporin, fenitoin, lidokain, metotreksat, statini, teofilin	Pojačan efekat ovih lekova, po potrebi sniziti njihovu dozu
prokainamid	Izražena neželjena dejstva prokainamida, po potrebi sniziti dozu amjodarona
tireoidni hormoni	Umanjen terapijski efekat hormona; po potrebi povećati njiovu dozu
Vazodilatatori	
sildenafil, tadalafil, vardenafil	Jaka hipotenzija, kontraindikacija
acetilsalicilna kiselina, ACE inhibitori, blokatori, kalcijumovi antagonisti, propranolol	Pojačan efekat vazodilatatora, po potrebi smanjiti dozu vazodilatatora
ergotalkaloidi	Umanjen terapijski efekat vazodilatatora; po potrebi sniziti dozu ergotalkaloida
nedepolarizujuć mišićni relaksansi	Pojačan efekat ovih lekova, pratiti disanje i po potrebi pružiti suportivnu terapiju
alteplaza	Umanjen terapijski efekat alteplaze, izbeći kombinaciju ili po potrebi smanjiti dozu vazodilatatora
Antiagregacijski lekovi : Acetilsalicilna kiselina	
ACE inhibitori, NSAIL	Umanjen terapijski efekat ovih lekova; po potrebi smanjiti dozu acetilsalicilne kiseline ili je zameniti
derivati sulfonilureje, inhibitori karboanhidraze, inhibitori protonske pumpe, valproinska kiselina	Pojačan terapijski efekat i izražena neželjena dejstva ovih lekova; Izbeći istovremenu primenu ili smanjiti doze ovih lekova
Antikoagulansi, heparin, klopidogrel* alkohol*, ginkgo*	Hemoragija, izbeći kombinaciju* ili po potrebi sniziti dozu ovih lekova
Antiagregacijski lekovi : Klopidogrel	
makrolidni antibiotici, statini	Umanjen terapijski efekat klopidogrela; Po potrebi povećati dozu klopidogrela
rifampicin	Pojačan terapijski efekat klopidogrela; Po potrebi smanjiti dozu klopidogrela
acetilsalicilna kiselina	vidi acetilsalicilnu kiselinu

Varfarin	
akarboza, alopurinol, amjodaron, androgeni, antihistaminici*, antineoplastici, azolni antimikotici, beli luk*, cefalosporini, cisaprid, dekstrotiroksin, disulfiram, furosemid, gemfibrozil, gingko*, glukagon, hinoloni, hloramfenikol, izonijazid, leflunomid, levamizol, levonorgestrel, kamilica*, kortikosteroidi, makrolidni antibiotici*, metronidazol, nalidiksinska kiselina, NSAID, omeprazol, orlistat, paracetamol, pencilini, propafenon, propoksifen, riblje ulje, ropinirol, salicilati, sok od brusnice, statini, SSRI, sulfipirazon, sulfonamidi, tamoksifen, testosteron, tetraciklini, tireoidni hormoni, tramadol, trastuzumab, troglitazon, vakcina protiv gripa, valproinska kiselina, vitamin E	Pojačan efekat varfarina, hemoragija, Po potrebi smanjiti dozu varfarina, *izbeći istovremenu primenu
aminoglutetimid, aprepitant, azatioprin, barbiturati, ciklosporin, dikloksacilin, enteralna ishrana, hrana bogata vitaminom K, glutetimid, grizeofulvin, inhibitori proteaze, izotretinoin, kantarion#, karbamazepin, kortikosteroidi, mentol#, mesalazin, metimazol, merkaptopurin, nevirapin, nafcilin, propiltiouracil, ribavirin, rifampicin, soja, spironolakton, terbinafin, tiazidni diuretici, trazodon, zeleni čaj#, ženšen#	Umanjen terapijski efekat varfarina, povećati dozu varfarina po potrebi, # izbeći istovremenu primenu
alteplaza	Hemoragija, kontraindikovana primena sa varfarinom
fentoin	Povišena koncentracija fenitoina i varfarina, po potrebi korigovati doze oba leka
derivati sulfonilureje	Hipoglikemija, pratiti znake hipoglikemije, po potrebi smanjiti doze derivata sulfonilureje

Statini	
amiodaron, azolni antimikotici, ciklosporin, diltiazem, gemfibrozil, inhibitori proteaze, makrolidni antibiotici, niacin, sok od grejpfruta, sildenafil, takrolimus, verapamil	Izražena neželjena dejstva statina, (rizik od miozitisa i rabdomiolize), Ukoliko je moguće izbeći kombinaciju ili po potrebi sniziti dozu statina
fenitoin, kantarion, karbamazepin, rifampicin,	Umanjen terapijski efekat statina, Povećati po potrebi dozu statina
benzodiazepini, digoksin, sirolimus, varfarin*	Produžen i pojačan efekat ovih lekova, po potrebi smanjiti njihovu dozu, *atorvastatin i pravastatin se mogu kombinovati sa varfarinom
cisaprid	Pratiti toksičnosti cisaprida i subterapijski efekat simvastatina, po potrebi korigovati doze
tireoidni hormoni	Mogući pojačani ili sniženi efekat tireoidnih hormona; Pratiti odgovor na tireoidnu terapiju i po potrebi reagovati

Literatura

1. Ledwidge M, Travers B, Ryder M, Ryan E, McDonald K. Specialist care of heart failure improves appropriate pharmacotherapy at the expense of greater polypharmacy and drug-interactions. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6:235-43.
2. Krum H, Gilbert RE. Demographics and concomitant disorders in heart failure. *Lancet.* 2003; 362:147-58.
3. Seymour RM, Routledge PA. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging.* 1998; 12:485-94.
4. Straubhaar B, Krähenbühl S, Schlienger RG. The prevalence of potential drug-drug interactions in patients with heart failure at hospital discharge. *Drug Saf.* 2006; 29: 79-90.
5. Tatro D. *Drug Interaction Facts.* 2008, St.Louis: Wolters Kluwer Health, 2008.
6. Douste-Blazy P, Rostin M, Livarek B, Tordjman E, Montastruc JL, Galinier F. Angiotensin converting enzyme inhibitors and lithium treatment. *Lancet.* 1986; 1: 1448.
7. Blanche P, Raynaud E, Kerob D, Galezowski N. Lithium intoxication in an elderly patient after combined treatment with losartan. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;52: 501.
8. Stockley IH. *Drug interactions,* 8th ed. London: The Pharmaceutical Press, 2007.
9. Kumar PJ, Clarke ML. *Clinical Medicine,* 2nd ed. London: Balliere Tindall, 1991.
10. Zalin AM, Hutchinson CE, Jong M, Matthews K. Hyponatraemia during treatment with chlorpropamide and Moduretic (amiloride plus hydrochlorothiazide). *Br Med J.* 1984; 289: 659.
11. Dukes MNG. *Meyler's side effects of drugs.* 13th ed. Amsterdam: Elsevier, 1996.
12. Hansten PD, Horn JR. *Drug interaction analysis and management,* Vancouver: Applied Therapeutics Inc, 1998.
13. Bjornsson TD, Huang AT, Roth P, Jacob DS, Christenson R. Effects of high-dose cancer chemotherapy on the absorption of digoxin in two different formulations. *Clin Pharmacol Ther.* 1986; 39: 25-8.
14. Schwartz JB, Keefe D, Kates RE, Kirsten E, Harrison DC. Acute and chronic pharmacodynamic interaction of verapamil and digoxin in atrial fibrillation. *Circulation.* 1982; 65: 1163-70.
15. Moysey JO, Jaggarao NS, Grundy EN, Chamberlain DA. Amiodarone increases plasma digoxin concentrations. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981; 282: 272.
16. Marcus FI. Pharmacokinetic interactions between digoxin and other drugs. *J Am Coll Cardiol.* 1985; 5(5 Suppl A):82A-90A.
17. Hogan C, Landau S, Tepper D, Somberg J. Cimetidine-amiodarone interaction. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 82A.
18. Nolan PE Jr, Marcus FI, Karol MD, Hoyer GL, Gear K. Effect of phenytoin on the clinical pharmacokinetics of amiodarone. *J Clin Pharmacol.* 1990; 30: 1112-9.

19. Bates ER, Mukherjee D, Lau WC. Drug-drug interactions involving antiplatelet agents. *Eur Heart J.* 2003; 24: 1707-9.
20. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1809-17.
21. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation.* 2003; 107: 32-7.
22. Srinivasan M, Smith D. Drug interaction with anti-mycobacterial treatment as a cause of clopidogrel resistance. *Postgrad Med J.* 2008; 84: 217-9.
23. Juurlink DN. Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know. *CMAJ.* 2007; 177: 369-71.
24. Maurer-Spurej E, Pittendreigh C, Solomons K. The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin. *Thromb Haemost.* 2004; 91: 119-28.
25. Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007; 23: 134-41.
26. Conly JM, Stein K, Worobetz L, Rutledge-Harding S. The contribution of vitamin K2 (menaquinones) produced by the intestinal microflora to human nutritional requirements for vitamin K. *Am J Gastroenterol.* 1994; 89: 915-23.
27. Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40:587-603.
28. Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002; 360: 7-22.
29. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther.* 1999; 84: 413-28.
30. Thummel KE, Wilkinson GR. In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1998;38:389-430.
31. Gotto AM. Safety and statin therapy: reconsidering the risks and benefits. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 657-9
32. Kyrklund C, Backman JT, Kivistö KT, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ. Rifampin greatly reduces plasma simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther.* 2000; 68: 592-7.
33. Murphy MJ, Dominiczak MH. Efficacy of statin therapy: possible effect of phenytoin. *Postgrad Med J.* 1999; 75: 359-60.
34. Sugimoto K, Ohmori M, Tsuruoka S, Nishiki K, Kawaguchi A, Harada K, et al. Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 70: 518-24.
35. Bizzaro N, Bagolin E, Milani L, Cereser C, Finco B. Massive rhabdomyolysis and simvastatin. *Clin Chem.* 1992; 38: 1504.

36. Boyd RA, Stern RH, Stewart BH, Wu X, Reyner EL, Zegarac EA, et al. Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion. *J Clin Pharmacol*. 2000; 40: 91-8.
37. Mulder AB, van Lijf HJ, Bon MA, van den Bergh FA, Touw DJ, Neef C et al. Association of polymorphism in the cytochrome CYP2D6 and the efficacy and tolerability of simvastatin. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 70: 546-51.
38. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA*. 1998; 280: 1569-75.
39. Izzo AA, Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *Int J Cardiol*. 2005; 98: 1-14.
40. British National Formulary, 56th edition, London: Pharmaceutical Press, 2008.

Cardiovascular drug interactions in treatment of ischemic heart disease

Sandra Vezmar, Katarina Vučićević, Branislava Miljković

Institute of pharmacokinetics, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Vojvode Stepe 450, 11221, Belgrade, Serbia

Summary

Treatment of ischaemic heart disease usually comprises concomitant use of several drugs and therefore, the potential of drug interactions in this patient population is substantial. If non-prescription drugs are reviewed, as well, it is clear that the efficacy and/or safety of therapy may be jeopardized in many patients. Studies show that much more attention should be paid to the problem of interactions and their consequences in clinical practice, since the majority of patients with ischaemic disease are prescribed at least one interacting combination of drugs. Due to knowledge and competencies it is primarily the role of pharmacist within the health care team, to identify and manage drug interactions in association with other health care professionals. It is also the role of pharmacist to educate the patient how to manage potential interactions appropriately. In this work, clinically significant cardiovascular drug interactions will be outlined as well as their underlying interaction mechanism and management for providing efficient and safe pharmacotherapy.

Key words: interactions, cardiovascular drugs, interaction mechanism, pharmacist
