



Hamujący wpływ karbamazepiny na efekt hipotensyjny spironolaktonu w hiperaldosteronizmie pierwotnym

Inhibitory effect of carbamazepine on hypotensive action of spironolactone in primary aldosteronism

Robert Krysiak¹, Bogdan Marek^{2, 3}, Bogusław Okopień¹

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

²Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

³II Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Endokrynologii i Diabetologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3, Rybnik

Streszczenie

Mimo postępu, który nastąpił w ostatnich latach, zagadnienie interakcji pomiędzy różnymi lekami dotychczas nie zostało w pełni poznane. Ponadto pewne szczególne właściwości konstytucjonalne organizmu powodują, że niektóre osoby reagują na zastosowany lek lub farmakoterapię w sposób zupełnie odmienny w porównaniu z większością ludzi. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 68-letniej kobiety leczonej spironolaktonem z powodu pierwotnego hiperaldosteronizmu. U chorej okresowo dochodziło do neuralgii nerwu trójdzielnego, z powodu której była zmuszona stosować dodatkowo karbamazepinę. Lek ten, pomimo łagodzenia dolegliwości bólowych, pogarszał wyrównanie nadciśnienia tętniczego. W celu utrzymania wartości ciśnienia w granicach normy dawki spironolaktonu wymagały zwiększenia. Zastąpienie karbamazepiny gabapentyną zapobiegło powyższemu wzrostowi ciśnienia. Przedstawiony przypadek chorej jest pierwszym, który wykazał istnienie interakcji lekowej pomiędzy spironolaktonem i jakimkolwiek lekiem przeciwdrgawkowym u chorych na hiperaldosteronizm pierwotny. (*Endokrynol Pol* 2009; 60 (1): 52–55)

Słowa kluczowe: karbamazepina, spironolakton, interakcje lekowe, efekt hipotensyjny, hiperaldosteronizm pierwotny

Abstract

Despite progress made in recent years, interactions between various drugs are far from being fully understood. Moreover, a peculiarity of constitution causes that some individuals in particular situations respond differently to a drug or treatment than do most people. We report the case of a 68-year-old female with primary aldosteronism treated with spironolactone. The patient occasionally suffered from trigeminal neuralgia and was then prescribed with carbamazepine, which although alleviated pain worsened the control of blood pressure. To maintain blood pressure within normal limits the doses of spironolactone had to be increased. Replacement of carbamazepine with gabapentin prevented these drug-induced increases in blood pressure in our patient. This case shows for the first time the existence of a drug interaction between spironolactone and any anti-epileptic drug in primary aldosteronism. (*Pol J Endocrinol* 2009; 60 (1): 52–55)

Key words: carbamazepine, spironolactone, drug interactions, antihypertensive effect, primary aldosteronism

Wstęp

Zagadnienie interakcji lekowych stanowi ważny, choć niedoceniany problem kliniczny. Uważa się bowiem, że występują one aż u około 3–5% osób stosujących co najmniej dwa różne leki [1]. Równoczesne otrzymywanie dwóch lub więcej związków chemicznych może doprowadzać do potęgowania (synergizm) lub osłabienia (antagonizm) działania jednego leku przez drugi [2]. Możliwe jest również pojawienie się zupełnie nowego efektu klinicznego nie stwierdzanego przy podawaniu obu tych leków osobno [3]. Rozpoznanie interakcji lekowych utrudnia fakt, że mogą one występować na różnych etapach, odpowiadających złożonym

procesom farmakokinetycznym, którym ulegają leki w organizmie [1]. Mogą one bowiem odbywać się na etapie wchłaniania ze światła przewodu pokarmowego, konkurencji o wiązanie z białkami, wpływu na metabolizm (zwłaszcza wątrobowy) oraz wydalania nerkowego [2]. Istnieje pewna grupa leków, które szczególnie często potencjalizują lub osłabiają efekt kliniczny innych leków i w takich przypadkach rozpoznanie interakcji lekowej nie stanowi najczęściej problemu [1]. U niektórych chorych jednak, u których istnieją odpowiednie uwarunkowania genetyczne lub nabyte, wskutek osobniczej wrażliwości może się rozwijać stan zwiększonej odczynowości organizmu na określony związek chemiczny [3]. W wyniku tego może dochodzić



Dr med. Robert Krysiak, Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice, tel./faks: 032 252 39 02, e-mail: r.krysiak@poczta.onet.pl; r.krysiak@pharmanet.com.pl

do rozwoju niespodziewanego efektu klinicznego, który ze względu na nietypowe podłoże może stanowić poważny problem diagnostyczny [2].

Jak dowodzi tego opisany w niniejszej pracy przypadek pacjentki wykrycie istnienia interakcji lekowej i w konsekwencji modyfikacja farmakoterapii mogą zapobiec wystąpieniu negatywnych skutków zdrowotnych u chorego. Ponadto przedstawiony przypadek uzasadnia celowość uwzględnienia w diagnostyce różnicowej możliwości występowania interakcji pomiędzy stosowanymi lekami w każdym przypadku, w którym dochodzi do pogorszenia stanu klinicznego pacjenta, mimo braku wykładników progresji procesu chorobowego.

Opis przypadku

U 68-letniej pacjentki 4 lata temu rozpoznano hiperaldosteronizm pierwotny, uwarunkowany obustronnym przerostem nadnerczy. Przed postawieniem rozpoznania hiperaldosteronizmu nieefektywnie leczono ją za pomocą politerapii hipotensyjnej (lek β -adrenergiczny, antagonistą wapnia, inhibitor konwertazy angiotensyny, lek α -adrenolityczny oraz diuretyk tiazydowy). W momencie ustalenia podłoża nadciśnienia tętniczego u chorej włączono do terapii spironolakton (100 mg/d.), uzyskując wyrównanie wartości ciśnień, umożliwiające zaprzestanie stosowania pozostałych leków. Po wypisaniu ze szpitala jedynymi zgłaszanymi przez chorą dolegliwościami klinicznymi były pojawiające się okresowo zaburzenia rytmu serca o charakterze częstoskurczów nadkomorowych, w związku z którymi u pacjentki włączono w warunkach ambulatoryjnych atenolol w dawce 2 razy 25 mg/dobę. Po 12 miesiącach od początku leczenia spironolaktonem u chorej wystąpił nerwoból nerwu trójdzielnego, który skłonił neurologa do zastosowania karbamazepiny w dawce dobowej 800 mg. Po 2 dniach od momentu włączenia tego leku u chorej nastąpił wzrost wartości ciśnienia tętniczego do 190/100 mm Hg, który, wskutek oporności na podjętą próbę farmakoterapii, stanowił bezpośrednią przyczynę hospitalizacji w jednym z miejskich oddziałów wewnętrznych. Dożylnie podawanie leków hipotensyjnych (wlew nitrogliceryny, urapidil) spowodowało u pacjentki przejściową normalizację ciśnienia, które jednak wzrosło ponownie w momencie zastąpienia farmakoterapii parenteralnej lekami podawanymi drogą doustną. Pomimo stosowania amlodipiny, hydrochlorotiazdydu, doksazosyny oraz enalaprilu wartości ciśnień utrzymywały się w przedziale 140–170/90–100 mm Hg. Po 2 tygodniach stosowania karbamazepiny ze względu na poprawę kliniczną u pacjentki podjęto stopniową próbę odstawienia tego leku. Obniżeniu dawkowania, a następnie odstawieniu tego leku towarzyszył spadek wartości ciśnienia tętniczego. Ponieważ w momencie

odstawienia karbamazepiny jego wartości obniżyły się do 95/65 mm Hg, stopniowo odstawiano inne niż spironolakton (i atenolol) leki hipotensyjne. Przez kolejnych 8 miesięcy pacjentka czuła się dobrze. Stosowanie spironolaktonu i atenololu umożliwiło utrzymywanie wartości ciśnienia w granicach normy oraz zabezpieczało chorą przed zaburzeniami rytmu serca. Po upływie tego czasu u chorej nastąpił ponowny, chociaż mniej nasilony niż poprzednio, epizod nerwobólu nerwu trójdzielnego, w związku z którym znowu zastosowano u niej karbamazepinę. Jednak ze względu na słabsze nasilenie dolegliwości niż wcześniej zastosowana dawka dobowego tego leku była mniejsza i wynosiła 600 mg. W trzecim dniu od momentu jej włączenia obserwowano u pacjentki wzrost wartości ciśnienia do 180/95 mm Hg. W związku z tym, że towarzyszyła mu niewielka tachykardia (92/min) lekarz, pod opieką którego była pacjentka, zdecydował się zwiększyć dawkę atenololu do 2 razy 50 mg/dobę. Mimo że postępowanie takie spowodowało ustąpienie arytmii, nie wpłynęło w istotny sposób na wartość ciśnienia, które utrzymywało się stale na podwyższonym poziomie do momentu przerwania podawania karbamazepiny. Trzecia hospitalizacja chorej, tym razem w Klinice Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, miała miejsce 18 miesięcy temu, przy czym po raz kolejny obserwowano istnienie związku pomiędzy włączeniem karbamazepiny a wystąpieniem wzrostu wartości ciśnienia. Fakt ten, w powiązaniu z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego w okresach, kiedy pacjentka nie stosowała karbamazepiny, w jednoznaczny sposób przemawiał za jatrogennym podłożem wzrostów ciśnienia, tym bardziej, że karbamazepinę uważa się za związek wykazujący silne działanie indukujące aktywność enzymów mikrosomalnych wątroby [4]. Autorzy niniejszej pracy założyli, że lek ten może wpływać na metabolizm spironolaktonu, który ulega częściowym przemianom w wątrobie [5]. Słuszność przyjętej przez nich hipotezy potwierdzało również wykazanie mieszczących się w dolnych granicach normy stężeń potasu we krwi (3,5 mmol/l) oraz zwiększonego wydalania tego elektrolitu w dobowej zbiorce moczu (87 mmol/d.). Wskazywało to bowiem pośrednio na niewyrównanie hiperaldosteronizmu (w okresach pomiędzy hospitalizacjami stężenie potasu i jego utrata z moczem mieściły się w normie). Fakt ten, jak również nieefektywność dodawania kolejnych leków hipotensyjnych w trakcie pierwszej oraz modyfikacji dawki atenololu w czasie drugiej hospitalizacji, skłonił autorów niniejszej pracy do zwiększenia dawki dobowej spironolaktonu do 200 mg, a następnie do 300 mg (nie zdecydowali się oni na odstawienie karbamazepiny ze względu na wyraźnie zaznaczone objawy bólowe). W drugiej dobie od momentu zwiększenia dawki zaobserwowano u pacjentki spadek

ciśnienia do 140/90 mm Hg, podczas gdy od trzeciej mieściło się ono już w granicy normy. W tym czasie autorzy niniejszej pracy zdecydowali się również zastąpić karbamazepinę gabapentyną, która — choć rzadziej stosowana w terapii neuralgii — wydaje się lekiem efektywnym [6], przy czym w znacznie mniejszym stopniu wykazuje ona właściwości induktora enzymatycznego [7]. Zmiana leku spowodowała normalizację wartości ciśnienia i pozwoliła na powrót do stosowanych przed hospitalizacją dawek spironolaktonu. Około 6 miesięcy temu u chorej wystąpił kolejny epizod nerwobólu nerwu trójdzielnego. Tym razem jednak pacjentka, zgodnie z zaleceniami autorów pracy nie wprowadziła do leczenia karbamazepiny, ale gabapentynę. Przez okres utrzymywania się dolegliwości i stosowania farmakoterapii tym lekiem wartości ciśnień nie przekroczyły 140/85 mm Hg, przy zachowaniu dawek spironolaktonu (100 mg/d.) i atenololu (50 mg/d.) stosowanych w warunkach ambulatoryjnych.

Dyskusja

Opisywany w pracy przypadek chorej dowodzi, że u osób z hiperaldosteronizmem pierwotnym karbamazepina może osłabiać działanie hipotensyjne spironolaktonu. Przeglądając dostępne piśmiennictwo, autorzy niniejszej pracy stwierdzili, że stanowi ona pierwszy opis przypadku, w którym wykazano istnienie interakcji pomiędzy obydwojema tymi lekami oraz pierwszy przypadek, w którym lek przeciwdrgawkowy osłabiał efekty farmakoterapii antagonistą aldosteronu w hiperaldosteronizmie pierwotnym.

Związek pomiędzy włączeniem leczenia karbamazepiną a osłabieniem działania hipotensyjnego spironolaktonu nie wydaje się przypadkowy. Do wzrostu wartości ciśnienia dochodziło za każdym razem, kiedy na zlecenie neurologa chora rozpoczynała terapię karbamazepiną, natomiast ciśnienie ulegało normalizacji po odstawieniu tego leku. Ponadto zwiększenie dawki spironolaktonu obniżało ciśnienie tętnicze, przy czym wymagany stopień modyfikacji dawki spironolaktonu potrzebny do uzyskania pożądanego ciśnienia tętniczego był proporcjonalny do stosowanej dawki karbamazepiny. Po jej odstawieniu wymagane dawkowanie spironolaktonu powracało do stosowanego w okresie międzynaпадowym.

Drugim stosowanym przez chorą lekiem hipotensyjnym był atenolol. Nie wydaje się jednak, aby obserwowany wzrost wartości ciśnienia wynikał z wpływu karbamazepiny na metabolizm lub działanie receptorne tego leku. Powyższe przypuszczenie autorów niniejszej pracy opiera się na dwóch przesłankach. Po pierwsze, karbamazepina oraz atenolol wykazują różne punkty uchwytu, a miejsca metabolizmu karbama-

zepiny i atenololu są odmienne [4, 8]. Atenolol jako związek o właściwościach hydrofilnych nie podlega w większym stopniu biotransformacji w wątrobie i jest wydalany przez nerki głównie w postaci niezmienionej [8]. Po drugie, stosowane przez pacjentkę dawki atenololu były niewielkie. Ponadto próba redukcji wartości ciśnienia tętniczego poprzez zwiększenie dawkowania atenololu nie przyniosła żadnego skutku.

Alternatywną teorią, która mogłaby tłumaczyć obserwowane zmiany wartości ciśnień, jest stresorodny efekt samego nerwobólu nerwu trójdzielnego. Chociaż nie można wykluczyć roli tego czynnika, nie wydaje się jednak by była ona dominująca, ponieważ w trakcie ostatniego epizodu nerwobólu (po włączeniu gabapentyny) nie obserwowano u pacjentki wzrostu wartości ciśnienia tętniczego, mimo że w jej odczuciu efektywność przeciwbólowa gabapentyny była zbliżona do obserwowanej wcześniej po podaniu karbamazepiny. Przeciwko trafności tej hipotezy przemawia również fakt, że nie obserwowano spadku ciśnienia tętniczego w wyniku dołączenia do spironolaktonu (i atenololu) innych leków hipotensyjnych (w tym antagonisty wapnia, inhibitora konwertazy, tiazydowego leku moczopędnego oraz leku α -adrenolitycznego). W przypadku nieswoistego wzrostu ciśnienia w wyniku zwiększenia nasilenia się odczucia bólu, normalizację ciśnienia powinny również powodować inne leki hipotensyjne. Interesujące, że przed ustaleniem rozpoznania hiperaldosteronizmu pierwotnego pacjentka również stosowała politerapię złożoną z pięciu różnych leków hipotensyjnych, nie uzyskując przy tym zadowalającego spadku wartości ciśnienia tętniczego. Fakt ten potwierdza słuszność postawionego wcześniej rozpoznania pierwotnego hiperaldosteronizmu. Normalizacja ciśnienia po modyfikacji dawki spironolaktonu przy braku efektu enarenału, blokującego działanie układu renina–angiotensyna–aldosteron, wyklucza rolę nieswoistego pobudzenia aktywności tego układu obserwowanego podczas występowania bólu [9].

W opisywanym przypadku wskazaniem do leczenia spironolaktonem był pierwotny hiperaldosteronizm, spowodowany symetrycznym przerostem nadnerczy. Dlatego odniesienie obserwowanego działania klinicznego do innych jednostek, w których zastosowanie znajduje spironolakton, pod kątem możliwości wystąpienia podobnej interakcji jest utrudnione. Autorzy niniejszej pracy — na podstawie własnych doświadczeń opierających się na obserwacji kilkudziesięciu przypadków łącznego podawania spironolaktonu, stosowanego w niewydolności krążenia lub wtórnym hiperaldosteronizmie, oraz karbamazepiny, stosowanej ze wskazań neurologicznych (najczęściej padaczka, rzadziej leczenie zespołów bólowych) — nie obserwowali żadnego przypadku występowania podobnej interak-

cji tych leków we wpływie na wartość ciśnienia tętniczego. Należy jednak podkreślić, że większość leczonych w ten sposób osób długotrwale otrzymywała karbamazepinę, a nie okresowo jak w przypadku przedstawianej chorej. Ponadto obok spironolaktonu chorzy ci stosowali inne leki hipotensyjne.

Mimo że potencjalnie interakcja pomiędzy karbamazepiną oraz spironolaktonem mogła występować na różnych etapach (wchłanianie, metabolizm wątrobowy, wydalanie), to najbardziej prawdopodobne wydaje się, że karbamazepina aktywuje szlaki metaboliczne spironolaktonu wskutek jej powszechnie znanych właściwości induktora enzymatycznego. Spironolakton i jego metabolity są bowiem metabolizowane przez ten sam cytochrom P450, którego znanym induktorem jest karbamazepina. Najważniejszymi pochodnymi spironolaktonu, którego metabolizm jest złożony i nie w pełni poznany, są: kanrenon, 7- α -tiometylospiroolakton oraz 6- β -hydrokso-7- α -tiometylospiroolakton [4, 10]. Ponieważ związki te zachowują aktywność hipotensyjną, to bardziej prawdopodobne wydaje się, że stwierdzane u chorej działanie karbamazepiny wynikało z nasilenia metabolizmu tych metabolitów, a nie samego spironolaktonu.

W ostatnich latach w terapii hiperaldosteronizmu pierwotnego zastosowanie znajduje inny antagonist aldosteronu — eplerenon — który prawdopodobnie stanowi lek lepiej tolerowany niż spironolakton. Metabolizm eplerenonu, mimo że znacznie słabiej poznany od metabolizmu spironolaktonu i wykazujący istotne różnice międzygatunkowe, prawdopodobnie obejmuje przede wszystkim cytochrom CYP3A4. Choć sam

eplerenon wykazuje niewielki wpływ na inne leki metabolizowane przez ten cytochrom, to może jednak wykazywać dużą wrażliwość na silne jego induktory (tj. karbamazepina), tym bardziej, że metabolity eplerenonu są pozbawione działania hipotensyjnego [11]. Dlatego zastosowanie przez autorów niniejszej pracy gabapentyny (zamiast karbamazepiny) wydaje się dla chorej lepszą opcją terapeutyczną od zastąpienia spironolaktonu eplerenonem.

Podsumowując, należy stwierdzić, że przedstawiony przypadek kliniczny jest pierwszym opisem osłabiania działania hipotensyjnego spironolaktonu w hiperaldosteronizmie pierwotnym przez karbamazepinę. Zastąpienie karbamazepiny gabapentyną spowodowało u pacjentki normalizację wartości ciśnienia tętniczego.

Piśmiennictwo

1. Grahame-Smith DG, Aronson JK. Oxford Textbook of Clinical Pharmacology & Drug Therapy. Oxford University Press, Oxford 2002.
2. Sloan RW. Drug interactions. Am Fam Physician 1983; 27: 229–238.
3. Katzung BD. Basic & Clinical Pharmacology, McGraw-Hill, London 2003. potassium homeostasis. Heart Fail Rev 2005; 10: 23–29.
4. Arroyo S, Sander JW. Carbamazepine in comparative trials: pharmacokinetic characteristics too often forgotten. Neurology 1999; 53: 1170–1174.
5. Overdiek HW, Merkus FW. The metabolism and biopharmaceutics of spironolactone in man. Rev Drug Metab Drug Interact 1987; 5: 273–302.
6. Eisenberg E, River Y, Shifrin A i wsp. Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain. Drugs 2007; 67: 1265–1289.
7. Bialer M. The pharmacokinetics and interactions of new antiepileptic drugs: an overview. Ther Drug Monit 2005; 27: 722–726.
8. Wadworth AN, Murdoch D, Brogden RN. Atenolol. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. Drugs 1991; 42: 468–510.
9. Lumbers ER. Angiotensin and aldosterone. Regul Pept 1999; 80: 91–100.
10. Gardiner P, Schrode K, Quinlan D i wsp. Spironolactone metabolism: steady-state serum levels of the sulfur-containing metabolites. J Clin Pharmacol 1989; 29: 342–347.
11. Sica DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on homeostasis. Heart Fail Rev 2005; 10: 23–29.