

Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge av med dr Mia von Euler och apotekare Åsa Jansson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentoberunda, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på www.lic.nu



Interaktion mellan Levitra och glycerylnitrat

Finns risk för hypotension om man kombinerar vardenafil (Levitra) med rektal behandling med 0,2-procentig glycerylnitrat? Går det att kombinera dessa preparat?

Frågan rör en hjärtfrisk man i 70-årsåldern, som tar vardenafil mot erektil dysfunktion. Patienten har en analfissur och har nu inlett behandling med en rektal extemporeberedning innehållande 0,2 procent glycerylnitrat. Denna ska appliceras tre gånger dagligen i upp till åtta veckor.

Åsa Jansson/Ylva Böttiger, DRIC (Huddinge), februari 2005, Drugline nr 21793

Vardenafil är en fosfodiesteras 5-hämmare (PDE5 som används vid behandling mot erektil dysfunktion. Genom att hämma PDE5 hämmar substansen nedbrytningen av cGMP, vilket orsakar glattmuskelrelaxation och ökat blodflöde. Vardenafilens halveringstid är 4–5 timmar [1]. Glycerylnitrat metaboliseras på cellulär nivå, vilket ger en frisättning av kväveoxid. Detta medierar relaxation av den inre analsfinktern, och därigenom sänks det anala vilotrycket [2]. Effekten av rektalt glycerylnitrat kommer snabbt och varar i ungefär 4–6 timmar [3].

I en studie gavs 0,5 mg av 0,2-procentig glycerylnitrat rektalt till 30 friska frivilliga. Man kunde detektera glycerylnitrat i plasma efter 10 minuter och under hela den 180 minuter långa studietiden. En signifikant sänkning av det systoliska blodtrycket sågs efter 20 minuter, med en återgång till normalt tryck efter 120 minuter. Det diastoliska blodtrycket hade sjunkit signifikant efter 10 minuter och förblev sänkt under de 180 minuterna [2]. Rektalt glycerylnitrat tas således upp systemiskt och har effekt på blodtrycket. En rapport på postural hypotension efter rektal behandling med glycerylnitrat finns beskriven i litteraturen. Fallet rörde dock en patient med HIV, en sjukdom där postural hypotension är vanligt. Högre doser än rekommenderat hade dessutom tagits [4].

Då både PDE5-hämmare och glycerylnitrat verkar på kväveoxid-cGMP-systemet och därigenom inducerar glattmuskelrelaxation och vasodilatation, är det möjligt att kombinationsbehandling kan orsaka hypotension. Det finns dock inga interaktionsstudier publicerade där man studerat kombination med rektalt glycerylnitrat och PDE5-hämmarna vardenafil, sildenafil eller tadalafil. Enligt produktinformationen för den rektala beredningen av glycerylnitrat är kombinationsbehandling med sildenafil kontraindicerad [3].

Det finns dock publicerade studier där man studerat kombinationsbehandling med sildenafil och sublinguallt administrerat glycerylnitrat. I en randomiserad, dubbelblind korsstudie med tolv friska frivilliga sågs en fyra gånger så stor minskning i systoliskt blodtryck (–16 mm Hg) då sublinguallt glycerylnitrat gavs tillsammans med sildenafil som då glycerylnitrat gavs tillsammans med placebo (–4 mm Hg). Endast små förändringar i det diastoliska blodtrycket observerades [5]. I en liknande studie med 15 patienter som behandlades med glycerylnitrat mot stabil angina, sågs en medelsänkning i sittande blodtryck på 36/21 mm Hg i gruppen som samtidigt tog sildenafil. I placebogruppen var medelsänkningen 26/11 mm Hg [6]. Enligt tillverkaren påverkades inte blodtrycket då 10 mg vardenafil gavs 1–24 timmar före 0,4

mg sublinguallt glycerylnitrat hos 18 friska frivilliga. En dos på 20 mg vardenafil givet 1–4 timmar före nitrattaget påverkade dock blodtrycket. Ingen information om den potentiella effekten av vardenafil på nitraternas hypotensiva effekt på patienter finns tillgänglig [7].

Sammanfattningsvis kan sägas att rektalt administrerat glycerylnitrat tas upp systemiskt och påverkar blodtrycket. Samtidig behandling med vardenafil (och andra fosfodiesterashämmare) och glycerylnitrat kan orsaka en synergistisk blodtrycksreduktion. Samtidig behandling bör därför undvikas.

Referenser

1. Fass 2004.
2. Jonas M, Barrett DA, Shaw PN, Schollefield JH. Systemic levels of glyceryl trinitrate following topical application to the anoderm do not correlate with the measured reduction in anal pressure. *Br J Surgery* 2001;88:1613-6.
3. Produktinformation för »Glycerylnitrat 0,2% i Unguentum Merck«. APL (Apoteket AB Produktion & Laboratorier).
4. Coperchini ML, Kreeger LC. Postural hypotension from topical glyceryl trinitrate ointment for anal pain. *J Pain Symptom Manage* 1997;14(5):263-4.
5. Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, Muirhead GJ. Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonists. *Am J Cardiol* 1999;83:21C-8C.
6. Webb DJ, Muirhead GJ, Wulff M, Sutton JA, Levi R, Dinsmore WW. Sildenafil citrate potentiates the hypotensive effects of nitric oxide donor drugs in male patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:25-31.
7. Produktresumé för vardenafil (Levitra). Bayer AB.



Synpunkter eller kommentarer? Diskutera på korrespondensplats! Bidrag ställs till jan.lind@lakartidningen.se