

### Obsah

Lékové interakce v běžné klinické praxi – 1. část .....	1
Bisfosfonáty a atypické fraktury femuru .....	4

## LÉKOVÉ INTERAKCE V BĚŽNÉ KLINICKÉ PRAXI

### 1. část

Léková interakce je jev, při kterém jeden lék mění účinky druhého léku ve smyslu zvýšení účinku nebo snížení účinku nebo vzniká zcela nový, neočekávaný účinek. Potenciální lékovou interakcí nazýváme současně předepsání nebo podání dvou léků, o kterých víme, že spolu interagují. Klinické příznaky interakce se pak mohou, ale nemusí projevit.

Lékové interakce provázejí farmakoterapii od nepaměti, přičemž znalosti o nich se vyvíjí. Klinický význam a praktické důsledky lékových interakcí mohou být velmi různé a snad i proto jsou lékové interakce jak bagatelizovány, tak i na druhé straně přijímány až nekriticky s tím, že jejich samotná existence je považována za kontraindikaci současného podávání příslušných léků. Oba tyto přístupy jsou škodlivé pro pacienta, který může být na jedné straně ohrožen léky a na straně druhé vlastní nemocí v důsledku nepodání léků. Cílem této práce je poskytnout přehled nejčastějších typů lékových interakcí a poskytnout obecný návod, jak nebezpečí interakcí minimalizovat.

Lékové interakce jsou jednou z hlavních příčin poškození pacientů léky. Jak často dochází k postižení pacientů léky ukazuje studie z roku 2004<sup>1/</sup>, kde bylo zjištěno, že poškození léky bylo příčinou 6,5 % všech hospitalizací. Přepočteno na poměry v ČR, znamenalo by to zhruba 40 tisíc hospitalizací z důvodů poškození léky za rok. Počet klinicky významných

lékových interakcí popisovaných v učebnicích značně přesahuje deset tisíc, z toho je několik tisíc lékových kombinací kontraindikovaných. Rozsah tohoto sdělení dovoluje zmínku pouze o nepatrném zlomku z nich, přičemž vybrány byly nejčastější a nejvíce závažné lékové interakce.

#### Mechanismy lékových interakcí

Lékové interakce se dělí na interakce farmakokinetického charakteru (kdy se mění farmakokinetika léčiv, viz tabulka 1) a na interakce farmakodynamického charakteru, kam spadají ostatní interakce. Příkladem farmakodynamické interakce je interakce na úrovni receptoru (inhibice účinku morfinu naloxonem), potenciace tlumivého účinku u dvou látek s tlumivým účinkem na CNS nebo potenciace anticholinergního účinku dvou léků s anticholinergním účinkem (viz tabulky 2 a 3). Obecně známá je léková interakce digoxinu a léků snižujících plazmatické koncentrace kaliumu (thiazidová diuretika, furosemid), přičemž výsledná hypokaliémie zvyšuje toxicitu digoxinu. Stejně významná je interakce dvou či více léků, které zvyšují plazmatické koncentrace kaliumu. Současné podání dvou léků prodlužujících QT interval vede nejen k dalšímu prodloužení QT intervalu, ale i k výskytu závažné komorové arytmiie torsade de pointes. U řady prokázaných lékových interakcí však jejich mechanismy dosud neznáme.

**Tabulka 1. Mechanismy farmakokinetických interakcí léků**

Typ	Mechanismus	Příklad
absorpce	změna pH v GIT	omeprazol - ketokonazol
	adsorpce, chelace	živočišné uhlí; antacida nebo mléko – TTC nebo chinolony
	změna GIT motility	metoklopramid - paracetamol
distribuce léků v organismu	vytěsnění z vazby na plazmatické bílkoviny	teoreticky všechny léky s vazbou na plazmatické bílkoviny, praktický význam mají např. některé interakce warfarinu nebo interakce methotrexát + co-trimoxazol
	indukce nebo inhibice transportních proteinů (střevo, hematoencefalická bariéra)	ketokonazol nebo itrakonazol s loperamidem
metabolismus léčiv	indukce nebo inhibice first-pass effect	sporný klinický význam
	indukce enzymů	karbamazepin – warfarin
	inhibice enzymů	diltiazem nebo verapamil se simvastatinem

## LÉKOVÉ INTERAKCE V BĚŽNÉ KLINICKÉ PRAXI

exkrece močí	změna pH moči	alkalizací moči se zvýší vylučování slabých kyselin (např. kyselina acetylsalicylová)
	inhibice aktivního transportu v tubulech	probenecid - PNC i cefalosporiny (historický význam)
	změna průtoku krve glomeruly	snad NSA – lithium
exkrece hepato-biliární	inhibice enterohepatálního cyklu	tímto se vysvětluje údajné selhání kontraceptiv způsobené antibiotiky (které však nebylo prokázáno)
	inhibice transportních proteinů v játrech	bosentan – glibenklamid

**Tabulka 2. Aditivní, synergické nebo sumační interakce (podle<sup>10/</sup>)**

Léky	Výsledek interakce
antipsychotika a jiné léky s parasymptolytickým účinkem (viz tabulka anticholinergika)	zvýšení antimuskarinového účinku: úžeh ve vlhkém a horkém prostředí, paralytický ileus, retence moči při BHP, dekompenzace glaukomu, toxická psychóza
antihypertenziva a léky působící hypotenzi (např. fenothiaziny, sildenafil)	zvýšení antihypertenzního působení, ortostatický kolaps
léky tlumící CNS s jinými tlumivými látkami: alkohol, antihistaminika, benzodiazepiny, opioidy, aj.	snížení psychomotorických funkcí (vč. schopnosti řízení motorových vozidel), snížení pozornosti, ospalost, snížení dechového objemu, koma, smrt
léky prodlužující QT interval s ostatními takovými léky	potenciace prodloužení QT intervalu a vzniku komorové arytmie torsade de pointes s vysokou mortalitou
methotrexát + co-trimoxazol	potenciace útlumu kostní dřeně
kombinace léků s nefrotoxickým nebo hepatotoxickým účinkem	potenciace nefrotoxického nebo hepatotoxického účinku
KCl + ACE-inhibitory + antagonisté angiotenzinu II	hyperkalémie

**Tabulka 3. Léky s anticholinergním působením (parasymptolytika)**

Skupina	Léčivá látka
spasmolytika	fenpiverinium, otilonium, atropin, butylskopolaminium
antiemetika	dimenhydrinát, thiethylperazin
léky tlumící hyperaktivní močový měchýř	fesoterodin, oxybutynin, propiverin, tolterodin, trospium, darifenacin
antiparkinsonika	amantadin, benzatropin, biperiden, procykolidin
neuroleptika	chlorpromazin, chlorprothixen, klozapin, levomepromazin, zotepin, olanzapin
anxiolytika	hydroxyzin
antidepresiva	amitriptylin, dosulepin, imipramin, klomipramin, maprotilin, nortriptylin, dibenzepin
antiastmatika	ipratropium, tiotropium
antihistaminika	bisulepin, cyproheptadin, dimetinden, klemastin

Z farmakokinetických interakcí je zdaleka nejdůležitějším mechanismem ovlivnění metabolismu (biotransformace) léčiv. Značná část léčiv je totiž metabolizována **isoenzymy cytochromu P450**, lokalizované především v játrech a ve střevě. Jedná se o pestrou rodinu asi 100 isoenzymů, z nichž 50 je u člověka významných. Nejvíce léků se metabolizuje na CYP3A4 (např. simvastatin), na druhém místě je CYP2D6 (zde je metabolizován např. metoprolol), na třetím

místě CYP2C9 (zde je metabolizován např. warfarin). Jinými slovy říkáme, že simvastatin je substrátem CYP3A4, metoprolol je substrátem CYP2D6 a warfarin je substrátem CYP2C9. Důležité je, že rychlost metabolizace léčiv je možno změnit jinými léky, a to ve smyslu zpomalení nebo urychlení. Látky, které zpomalují rychlost metabolizace na určitých isoenzimech, se nazývají **inhibitory**. Inhibitorem CYP3A4 je například klarithromycin. Pokud budeme

## LÉKOVÉ INTERAKCE V BĚŽNÉ KLINICKÉ PRAXI

souběžně podávat simvastatin a klarithromycin, klarithromycin výrazně zpomalí metabolizaci simvastatinu, což povede zhruba k desetinásobnému zvýšení plazmatických koncentrací simvastatinu se všemi negativními důsledky. Byly popsány případy rhabdomyolýz již po několikadenní expozici simvastatinu a klarithromycinu. Proto je vhodné místo klarithromycinu podat jiné podobné antibiotikum, které klinicky významně se simvastatinem neinteraguje, např. azithromycin.

Látky, které urychlují rychlost metabolizace na určitých isoenzymech, se nazývají **induktory**. Fenytoin a karbamazepin jsou typickými induktory CYP3A4. Budeme-li tato antiepileptika podávat pacientovi užívajícímu simvastatin, snížíme plazmatické koncentrace simvastatinu k subterapeutické úrovni. V tomto případě je třeba zvážit buď podání jiného antiepileptika, nebo spíše jiného statinu, který není metabolizován na CYP3A4. U pacienta s karbamazepinem můžeme podávat např. fluvastatin, který je metabolizován na CYP2C9 a tedy není karbamazepinem ovlivněn. Nejužívanější léky, které jsou substráty, induktory nebo inhibitory uvedených isoenzymů, jsou uvedeny v tabulkách 4 a 5. Některé léky mohou být zároveň substráty i inhibitory nebo substráty i induktory příslušného isoenzymu.

**Tabulka 4. Vybrané inhibitory a induktory nejdůležitějších isoenzymů P450**

Inhibitory nejdůležitějších isoenzymů P450				Induktory nejdůležitějších isoenzymů P450			
Léčivá látka	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6 CYP3A4	Léčivá látka	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6 CYP3A4
amiodaron	X		X X	dexamethason			X
chlorochin			X	fenobarbital			X
chlorpromazin		X		fenytoin	X		X
diltiazem			X	karbamazepin		X	X
ethinylestradiol			X	lansoprazol			X
fluoxetin		X		omeprazol			X
levopromazin		X		rifampicin	X	X	X
metronidazol			X	třezalka tečkovaná			X
moklobemid		X					
omeprazol	X						
paroxetin		X					
propafenon		X					
sertralin		X					
tiklopidin	X						
verapamil			X				

**Tabulka 5. Substráty nejdůležitějších isoenzymů P450**

Léčivá látka	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6 CYP3A4	Léčivá látka	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6 CYP3A4
alprazolam			X	kodein			X
amiodaron			X X	lansoprazol		X	
amitriptylin			X X	losartan	X		
amlodipin			X	lovastatin			X
atorvastatin			X	meloxicam	X		
cyklosporin			X	metoklopramid			X
dexamethason			X	metoprolol			X
diazepam			X	midazolam			X
diklofenak		X		moklobemid		X	
diltiazem			X	naproxen		X	
estradiol			X	nifedipin			X
ethinylestradiol			X	nikardipin			X
felodipin			X	nimodipin			X
fenytoin	X			norethisteron			X
fluoxetin	X		X	nortriptylin			X
flurbiprofen		X		omeprazol		X	
fluvastatin	X			pantoprazol		X	
fluvoxamin			X	paroxetin			X
glibenklamid	X			perfenazin			X
glimepirid	X			piroxikam	X		
glipizid	X			progesteron		X	
haloperidol			X	promethazin			X
hydrokodon	X			risperidon			X
hydrokortison			X	sertralin			X
chlorpromazin			X	sildenafil			X
ibuprofen	X			simvastatin			X
imipramin			X X	tamoxifen	X		X
indometacin	X			terfenadin			X
isradipin			X	tramadol			X
itrakonazol			X	trazodon			X
karbamazepin			X	triazolam			X
karvedilol			X	venlafaxin			X
ketokonazol			X	verapamil			X
klarithromycin			X	warfarin	X		
klomipramin			X	zolidem			X
klonazepam			X	zopiklon			X
klopidogrel			X				

## BISFOSFONÁTY A ATYPICKÉ FRAKTURY FEMURU

Dalším významným činitelem farmakokinetických interakcí je **glykoprotein P**. Tento transmembránový přenašeč za spotřeby energie transportuje určité látky z buňky. Fyziologická funkce glykoproteinu P spočívá v ochraně před toxickými látkami. U léků, které jsou substráty glykoproteinu P (jsou jím přenášeny), glykoprotein P:

- omezuje jejich absorpci ze střevního lumen,
- omezuje jejich distribuci do mozku,
- podporuje jejich vylučování do žluči a do moči.

Substráty glykoproteinu P jsou např. amiodaron, amitriptylin, nortriptylin, digoxin, diltiazem, verapamil, glukokortikoidy, morfin a loperamid. Inhibitory glykoproteinu P (např. amiodaron, karvedilol, verapamil, ketokonazol, grapefruitová šťáva) brání vylučování substrátů z organismu a zároveň usnadňují průnik substrátů do mozku. Induktory glykoproteinu P (např. dexamethason, morfin, třezalka a její extrakty) naopak snižují plazmatické koncentrace a tedy i účinnost léků, které jsou substráty glykoproteinu P.

## BISFOSFONÁTY A ATYPICKÉ FRAKTURY FEMURU

Při užívání léčivých přípravků obsahujících bisfosfonáty (kyselina alendronová, klodronová, etidronová, ibandronová, neridronová, pamidronová, risedronová, tiludronová a zoledronová) byly velmi vzácně hlášeny případy výskytu atypických fraktur femuru, zejména u pacientů, kteří tyto přípravky užívali dlouhodobě.

Atypické fraktury femuru vznikají po minimálním traumatu či bez něj. Někteří pacienti pociťují bolest stehna nebo třísla, často s příznaky atypické zlomeniny na rentgenovém snímku, **kteří se objeví týdnů až měsíců před kompletní frakturou stehenní kosti**. Atypické fraktury femuru se vyskytují často **oboustranně**. **Pokud vznikne podezření na atypickou frakturu na jedné noze, pak by měla být vyšetřena i druhá dolní končetina**. Tyto zlomeniny se špatně hojí.

Optimální délka trvání léčby bisfosfonáty v případě osteoporózy nebyla stanovena, proto je vhodné pravidelně vyhodnocovat individuální potřebu jednotlivých pacientů, zda pokračovat v léčbě bisfosfonáty, zejména po 5 letech léčby. Pacienti, kteří užívají léčivé přípravky obsahující bisfosfonáty, by měli být informováni o možném riziku vzniku neobvyklé zlomeniny stehenní kosti. Pokud cítí ve stehně, kyčli či ve tříslech bolest, slabost nebo mají jiné neobvyklé nepříjemné pocity, měli by to oznámit svému

lékaři, protože by se mohlo jednat o příznaky atypické zlomeniny stehenní kosti.

Atypické fraktury femuru jsou nežádoucím účinkem celé skupiny bisfosfonátů a do údajů o přípravku a příbalových informací u všech bisfosfonátů bude přidáno upozornění na toto riziko. Celkový poměr **přínosů a rizik jednotlivých bisfosfonátů** v jejich schválených indikacích **se nezměnil a zůstává příznivý**.

### **Hlášení nežádoucích účinků:**

*Připomínáme povinnost hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv jakékoli podezření na závažné a/nebo neočekávané nežádoucí účinky a jiné skutečnosti významné pro zdraví léčených osob spojené s užíváním léků.*

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo **elektronického formuláře** dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání hlášení v papírové formě je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, e-mail: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz), fax: 272 185 222.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha časopisu Tempus Medicorum, Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin vydavatelství Ambit Media.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušíková, CSc.

**Odborní redaktoři:** MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; PharmDr. M. Beneš, SÚKL; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; RNDr. J. Kramlová, lékárna VFN; MUDr. J. Lye, Sante; Doc. MUDr. Jiřka Patočková, PhD., Ústav farmakologie 3.LF UK; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1.LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Haňh, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2.LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 52 000 výtisků ISSN 1211 - 0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

**Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).**

