

Farmakologické interakce

Jaroslav Květina, Milan Grundmann

O lékové interakci mluvíme tehdy, když při současném podávání dvou nebo více léků dojde ke změně účinku některého z nich. Výsledkem může být účinek synergický, antagonistický nebo kvalitativně modifikovaný. Lékové interakce jsou závažnou příčinou toxicity a nežádoucích účinků léků a jejich rozpoznání je často diferenciatně diagnostický problém. Se zvyšujícím se počtem současně podávaných léků se zvyšuje i procento výskytu nežádoucích účinků. Podle mechanismu vzniku se dělí lékové interakce do tří skupin: farmaceutické, farmakodynamické a farmakokinetické. V případě farmaceutických lékových interakcí se jedná spíše o farmaceutickou inkompatibilitu. Farmakodynamické interakce probíhají většinou na receptorových úrovních. K mechanismům farmakokinetických interakcí dochází na úrovni absorpce, biodistribuce, biotransformace a exkrece léků.

Klíčová slova: lékové interakce, mechanismy vzniku.

DRUG INTERACTIONS – INTRODUCTION

The effects of one drug can be increased or decreased or a quite new effects produces by the previous, concurrent or subsequent administration of another. The increasing number of drugs available and the increasing use of multidrug therapeutic regimens enhance the potential for drug interactions and toxicity. Drug interactions with a pharmacodynamic basis involve actions on the same receptors or physiological systems. Pharmacokinetic interactions are caused by the effect of one drug on the absorption, biodistribution, biotransformation or excretion of another.

Key words: drug interactions, mechanism.

Myšlenka zařadit do edičního programu „Klinické farmakologie a farmacie“ seriál o lékových interakcích vychází z jednoho recentně otevřeného problému obecné farmakoterapie, tj. z diskrepance mezi aktuálním voláním po co nejdůslednějším individualizování léčebných režimů na jedné straně a jeho respektováním v širší léčebné praxi na straně druhé. K nezanedbatelným příčinám této svízelnosti – při kombinovaných léčebných přístupech – patří obtížnost odhadů eventuálních výsledků vzájemného mezilékového střetávání. Je tak např. farmakoepidemiologickými studiemi dokladována enormní rozptylová šíře incidencí prokazatelných následků lékových interakcí, která se pohybuje v rozmezí 4–88 %⁽⁵⁾. Mezi podstatami této statistické variability bývá uváděna jednak nesnadnost zvládat příslušné predikční úvahy při komplikovanějších léčebných režimech a jednak komplikace při jejich registrování:

- méně závažné interakce se nepostřehnou a tím se do registru nedostanou
- interakce, které vznikají při samoléčení, jsou odborným terémem prakticky zcela nepostřehnutelné
- relativně velká část preskripce probíhá v ambulantní praxi s omezenou mírou sledovatelnosti průběhu léčby
- podklady z nemocničních pozorování nemají sjednocující metodologický design
- řada interakčních komplikací není rozpoznána pro nezáměr nebo nízkou znalost terapeuta
- některé interakce jsou překryty nesprávnou interpretací a tím interferujícími patofyziologickými příznaky.

Zmíněné interpretační nesnáze vyplývají především z multifaktoriálnosti mechanismů mezilékových střetů v jednotlivých etážích organismu⁽¹²⁾, které jsou dány:

- jednak charakterem jednotlivých lékových individuí, která jsou souběžně do organismu přiváděna, ať již jde o aspekty fyzikálně-chemické, nebo farmakokinetické anebo farmakodynamické (komplikace jsou např. výrazně vyšší u léčiv s úzkou terapeutickou šíří).

- jednak charakterem určitých populačních skupin (významně vyšší výskyt interakčních komplikací u pacientů starých, u nemocných s polymorbiditou, u chronicky nemocných anebo u jedinců s genetickými predispozicemi).

Evidentně prokázanou přímou úměrou je závislost mezi frekvencí nežádoucích farmakoterapeutických následků (NÚL) vzniklých na základě lékových kombinací a počtem současně podávaných léků⁽⁷⁾:

počet podaných léčiv:	0–5	6–10	11–15	16–20
výskyt NÚL:	4 %	10 %	28 %	54 %

Druhým impulsem pro pokus o zpracování aktualizovaných přehledů lékových interakcí je tuzemská anamnéza této problematiky. Naše první náznaky zabývat se soustavněji tímto tématem lze hledat někdy v polovině sedmdesátých let minulého století, kdy se jednomu z autorů této stati dostalo cti předsedat části internistického symposia, jehož náplní byly kazuistiky z oblasti polypragmasie. Řada tehdejších příspěvků byla poznamenána povrchností představ o možných farmakologických interakčních mechanismech, především však systémovou neuspořádaností toho, co se v jednotlivých „kompartmentech“ organismu může při eventuálních střetech současně podávaných léčiv odehrát. Z tohoto hiátu pak vyplývala i nemožnost dospět k eventuálním predikčním odhadům. Výsledkem této tehdejší výzvy bylo sestavení monografické příručky (J. Květina, Z. Fendrich: „Farmakologické interakce“, Avicenum, 1978). O dvě desetiletí později se stejný autor setkal na konferenci jiného klinického oboru s překvapením, že uvedený archaický spis je stále ještě základní pomůckou v lékařské doškolovací instituci. Byl tak vyprovokován další pokus o sice recentnější, avšak stručnější tabelární přehled přes subjektivně vybrané mezilékové interakce (J. Květina, Z. Svoboda: příloha Věstníku SÚKL, 2000). Při zpracovávání obou těchto návodů a z nich vyplývajících doporučení se jako nejvyhrocenější problém jevila otázka vhodného výběru dat, která se jako červená nit prolíná i všemi soudobými zahraničními – takto tématicky zaměřenými – pomůckami. Existují tak např. „nepřehledné“ výčty

(dostupné již od osmdesátých let minulého století i počítačově), které se snaží postihnout eventuality všech možných lékových střetů ať již v jedné lékové formě, anebo kdekoli v organismu. Tato nepřehlednost a tím i nízká praktická využitelnost vyplývá z teoretické premise, že všechno může interagovat se vším. Takže kromě základní otázky seriózního sběru dat (od experimentálních až po epidemiologická) je to právě požadavek uvážlivého výběru z neustále narůstajících interakčních poznatků. Farmakoterapeutická praxe sice deklaruje jako jednoznačné výběrové kritérium pro lékové interakční manuály zdánlivě jednoduché heslo: jejich „klinickou závažnost“. Jeho naplnění má však nejedno úskalí. Jestliže se vezme jako výběrové vymezení pouze frekvence interakčních následků v určitých populačních skupinách, pak lze sice dosáhnout určitého hierarchizovaného zjednodušení (v tomto smyslu je řada těch nejčastějších případů lékařským a farmaceutickým povědomím relativně respektována). Při takto nastaveném kritériu však zůstávají nepokryty jednak ty interakční komplikace, jejichž procentuální populační výskyt je sice nižší, dojde-li však k nim, je jejich závažnost krucální (až po ohrožení přežití) a jednak ty interakční situace, které se při povrchním klinickém sledování schovávají za komplikace, vyplývající z průběhu léčeného patofyziologického stavu.

Systémy třídění interakčních situací jsou většinou poznamenány erudičním rukopisem jednotlivých autorských kolektivů, obecná definice je však jednoznačná: o lékové interakci mluvíme tehdy, jestliže při současném podávání dvou nebo více léků dojde ke změně účinku některého z nich, a to ať již jsou následky žádoucí či nežádoucí. Jedno z třídících kritérií – po kterém farmakoterapeutická praxe většinou především touží – vychází právě ze snahy klasifikovat lékové interakce podle jejich prospěšnosti či škodlivosti, tj. podle konečného léčebného dopadu⁽²⁾. Ten může být:

- buď ve snížení farmakoterapeutické účinnosti (tj. v některém z projevů mezilátkového antagonizmu nebo v mezilátkové kompetici na cílových místech farmakodynamického efektu)
- nebo v synergizmu (tj. v různě intenzivním zvýšení účinků ať už sumačního či potenciačního charakteru některé z interagujících látek)
- anebo v ovlivnění vedlejších (včetně nežádoucích) účinků některé z interagujících látek či ve vzniku vedlejších účinků nových.

V jiné (především interpretační) rovině lze interakční lékovou tematiku rozdělit podle principů převažujících interakčních mechanismů⁽⁶⁾, tj. na:

- interakce farmaceutické (vzájemné reakce mezi jednotlivými léčivými látkami např. v jedné lékové formě), které jsou z praktického aplikačního aspektu doménou především farmaceutických technologů při tvorbě lékových kombinací, tzn. dochází k nim většinou ještě před podáním pacientovi (např. v infuzní láhvi); jedná se vlastně o farmaceutické inkompatibility a tedy nikoliv o „pravé“ lékové interakce
- interakce farmakokinetické (vzájemné střetávání se léčivých látek v biologických systémech při jejich cestě k cílovému místu účinku a při jejich bioeliminaci)
- interakce farmakodynamické (reakce mezi farmaky na cílovém recepčním místě v biologickém systému – tj. na efektoru,

při spouštěcích reakcích, na jejichž konci je farmakologický účinek).

Mezi jednotlivými takto rozčleněnými úrovněmi mechanismů vzniku interakcí může samozřejmě docházet k překrývání. Např. k interakcím mezi jednotlivými látkami – jak jsou pojímány v rámci úrovně farmaceutické – může docházet i v přívodných cestách při jejich podání do organismu (např. tvorba nerozpustných komplexů tetracyklinových antibiotik v žaludku při současném p. o. podání bivalentních či trivalentních iontů obsažených v antacidních směsích). Podobně je možné vzájemné lékové-interakční překrývání na rozhraní farmakokinetiky a farmakodynamiky (např. interference na stejném místě farmakologického receptoru mezi podanými léčivy a jejich metabolity, jejichž biotransformační tvorba byla modifikována některým z farmakokinetických interakčních mechanismů).

Při vzájemném porovnání znalostí uvedených rovin interakčních mechanismů farmak se ukazují jako relativně nejprostudovanější interakce farmaceutické a na druhém místě pak interakce farmakokinetické (ať již jde o soutěžení na transportních vazebných místech či o soutěžení na transportních bariérových „carrierech“ anebo o interference během biotransformační tvorby metabolitů). Naproti tomu pro postihnutí vyčerpávajících mechanismů interakcí na farmakodynamických úrovních (probihající v biofázi na specifických farmakon-recepčních místech) jsou sice vytvořeny teoretické předpoklady, jejich přímá praktická terapeutická aplikovatelnost je však prozatím nemálo obtížná (jsou proto obvykle komentovány jen jako výsledný „synergický“ nebo „antagonický“ účinnostní efekt). Z tohoto konstatování vyplývá, že pro úvod k záměru podat postupně určitý přehled farmakologických (nikoliv farmaceutických) lékových interakcí tříděných podle farmakodynamických skupin léčiv je na místě koncisní souhrn především těch interakčních situací, které se týkají farmakokinetických dějů:

1. Lékové interakce na úrovni absorpce z trávicího systému

Při nejfyziologičtějším přívodu léčiva do organismu, tj. při podání perorálním, závisí jeho absorpce (pasivní difuzí lipoproteinovou membránou anebo aktivním „carrierovým“ transportem) na charakteru lékové formy, na liposolibilitě léčiva (ve spojení s jeho konstantou pK_a), na pH v jednotlivých segmentech GIT, na GI-motilitě, na střevní bakteriální flóře, na gastrointestinální biotransformační kapacitě a na průtoku krve v mezenterální oblasti. Výsledné eventuální snížení anebo zvýšení absorpce je pak třeba diferencovat podle toho, zda jde o ovlivnění rychlosti vstřebávání daných léčiv anebo o ovlivnění jejich celkového vstřebaného množství. Pokud jde o ovlivnění rychlosti absorpce, jsou změny u léčiv s dlouhým biologickým poločasem méně významné, a naopak jejich význam narůstá u léčiv s krátkým eliminačním $t_{1/2}$ (např. velmi rychlá absorpce u neretardovaného nifedipinu může vyvolat silnou vazodilataci, reflexní tachykardii a hypotenzi; u krátce působících hypnotik nebo analgetik může mít interakční zpomalená absorpce za následek až takové snížení bioavailability, že se očekávaný účinek vůbec nedostaví). Snížení celkového množství vstřebaného léku a tím mělčí terapeutický efekt ovšem hrozí jak u léčiv s krátkou, tak s dlouhou kinetikou^(9, 10).

Pokud jde o vliv změněného pH v GIT: lipofilní léčiva se vstřebávají většinou prostou pasivní difuzí a tím jejich absorpce závisí na množství jejich neionizované frakce a tedy na pK_a látky a na příslušném pH v konkrétním segmentu GIT. Slabé kyseliny (např. kyselina acetylsalicylová) se vstřebávají v žaludku, takže látky ovlivňující žaludeční pH (antagonisté H_2 receptorů, přímá antacida) mohou jejich absorpci snižovat (např. absorpce ketokonazolu). Slabé báze jsou ve formě neionizované (vstřebatelné prostou difuzí) až v alkaličtějším prostředí jejunu, proto se vliv žaludečních antacid na míru jejich vstřebávání nemůže uplatnit.

V proximálních částech GIT může být absorpce léčiv výrazně snížena tvorbou neabsorbovatelných molekul (např. carbo medicinalis, kaolin, pryskyřice typu cholestyraminu mají velkou adsorpční kapacitu a tím brzdí absorpci těch látek, které na sebe váží; takto ovlivněny mohou být např. digoxin, warfarin, cyklosporin, tricyklická antidepresiva). Jinou komplikací v GIT je eventuelní mezilátková interakce, jejímž výsledkem je tvorba nerozpustných chelátů, které nemohou být vstřebány (např. anti-anemické ionty Fe^{2+} anebo antacidní soli Al^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} v kombinaci s ciprofloxacinem). Opačným případem je vytvoření solubilnějšího komplexu, což má za následek rychlejší vstřebávání (např. kofein v kombinaci s ergotaminem) (tabulka 1).

Významný dopad především na rychlost absorpce v trávicím traktu (méně na celkové množství vstřebaného léčiva) může mít ovlivnění gastrointestinální pasáže. Látky zpomalující nebo zrychlující žaludeční vyprazdňování mohou ovlivnit především časový průběh vstřebání jiných současně podávaných léčiv (např. levodopa, která je biotransformována v žaludečním segmentu, se při zpomaleném žaludečním vyprazdňování dostane v menší míře v nebiotransformované formě do střeva, kde dochází k jejímu vstřebávání; podobně působí prolongovaný účinek žaludeční šťávy na některé peniciliny. Naopak metoclopramid nebo cisaprid zrychlují vyprazdňování žaludku a tím zvyšují rychlost absorpce a maximální plazmatickou hladinu současně podávaných léčiv, která se vstřebávají ve střevě (např. paracetamolu, diazepam, alkoholu, cyklosporinu). Pokud jde o gastrointestinální motilitu, tu snižují např. anticholinergní látky (typu propanthelinu), tricyklická antidepresiva nebo fenotiaziny anebo některá antihistaminika. Zpomalení GI pasáže může mít v některých případech za následek i zvýšení biologické dostupnosti podávaných léčiv (např. tricyklická antidepresiva zvyšují bioavailabilitu dikumarolu).

U léčiv, která se vstřebávají v tenkém střevě pomocí aktivních transportních mechanismů, je možná kompetice o aktivní absorpční „carriery“ (např. analoga přirozeně se vyskytujících purinů, pyrimidinů, cukrů nebo aminokyselin: merkaptopurin, levodopa, methyldopa).

Jiným interakčním případem, spojeným s GI absorpcí léčiv, je lékově navozený malabsorpční syndrom a s ním spojená omezená vstřebávací kapacita střevní sliznice (např. toxický účinek na gastrointestinální trakt vyvolaný neomycinem, kolchicinem, mefenamovou kyselinou, cytostatiky a tím snížení absorpce digoxinu, penicilinu V, vitamínu B_{12}).

U léčiv, která jsou biotransformována střevní flórou (např. sulfasalazin, digoxin) lze logicky očekávat změnu jejich farmakokinetiky při souběžném podávání širokospektrých antimikrobiálních látek (např. tetracyklinů, erytromycinu).

2. Lékové interakce na úrovni biodistribuce

Vstřebané léčivo se v krvi rozděluje na frakci volnou a na frakci transportně vázanou (na plazmatické proteiny, případně na krevní elementy). Volná frakce je jednak účinná a jednak může být buď biotransformována, anebo z organismu vyloučena, frakce vázaná vytváří „přechodné depo“. Transportní krevní vazba farmak (o toxinech to nemusí platit) je reverzibilní, a tak se mezi volnou a vázanou frakci léčiva vytváří při ustáleném stavu ekvilibrium. Intenzita těchto transportních vazeb závisí na charakteru léčivé látky a na kapacitě vazebních míst. Konkrétně na plazmatické albuminy se váží především léčiva typu slabých kyselin (např. kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antiflogistika), slabé báze se často váží na kyselé alfa'glykoproteiny (např. tricyklická antidepresiva, disopyramid). Tím, že některá léčiva se váží na stejná vazebná místa, mohou se z vazby vzájemně vytlačovat a zvýšit tak koncentrace volných frakcí a následně i farmakologickou účinnost (např. u warfarinu snížení plazmatické vazby z 99 % na 95 % způsobí čtyřnásobné zvýšení účinku). Rozsah vazebnosti léčiv je značně variabilní, některá léčiva mají vazebnost velmi vysokou a jsou snadno z vazebních míst kompetována (např. warfarin, digitoxin), jiná ji mohou mít sice menší, avšak jsou obtížněji vytěsnitelná (např. diazepam)⁽¹⁾ (tabulka 2).

Interakční vazebnostní závažnost je ovlivněna mírou celkového distribučního objemu interagujících léčiv a v jejím rámci mírou vazby v periferních kompartmentech organismu (např. chinidin, verapamil, nifedipin, amiodaron mohou způsobit významný vzestup plazmatické hladiny digoxinu nejen tím, že snižují jeho celkovou clearance bioeliminacími mechanismy, ale i tím, že snižují jeho distribuční objem, protože ho vytěsňují z vazebních míst v srdečním a kosterním svalu)⁽³⁾.

3. Lékové interakce na úrovni biotransformací

Většina biotransformačních mechanismů je katalyzována pomocí enzymových systémů. Biotransformačními procesy (tak, jak se v dlouhodobé evoluci vyvíjely) se organismus snaží exogenní látky postupně detoxikovat. U většiny léčiv jde o postupně navazující stupně biotransformačních reakcí, proto mohou jako mezistupně konečné detoxikace vznikat metabolity, které mohou mít určitou farmakodynamickou či toxikologickou účinnost. Vzhledem k tomu, že ze všech

Tabulka 1. Tabelární přehled příkladů interakcí na úrovni GI-absorpce

lék	interagující lék	výsledek
digoxin	metoklopramid	snížení absorpce digoxinu
	propanthelin	zvýšení absorpce digoxinu
digoxin, warfarin	cholestyramin	snížení absorpce obou léků
ketokonazol	antacida, antagonisté H_2	snížení absorpce ketokonazolu
penicilamin	antacida s Al^{3+} , Mg^{2+} , preparáty železa	snížená absorpce méně rozpustného chelátu
fenoxymetylpenicilin	neomycin	neomycinem vyvolaný malabsorpční stav
chinolonová antibiotika	antacida s Al^{3+} , Mg^{2+} , mléko, Fe^{2+}	špatně vstřebatelný komplex
tetracykliny	antacida s Al^{3+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Bi^{2+} , mléko, Fe^{2+} , Zn^{2+}	špatně rozpustný a vstřebatelný chelát

farmakokinetických dějů vykazuje největší interindividuální variabilitu právě intenzita biotransformačních procesů, je často tento farmakokinetický ukazatel rozhodující pro volbu optimálního dávkovacího režimu toho kterého léčiva tomu kterému nemocnému. Tato individuální různorodost je dána individuální mírou vybavenosti jednotlivými biotransformačními izoenzymy. Jde o to, že v různých populacích mohou existovat dvě či více alel pro jeden a týž biotransformující enzym a tyto izoenzymy mohou mít různé intenzivní biotransformační aktivitu. Následkem je interindividuálně různě rychlá bioeliminace těch léčiv, která jsou těmito izoenzymy metabolizována. Z hlediska možných obecnějších predikcí jsou v tomto smyslu nejprostudovanější ty z frekventních biotransformačních procesů, které jsou katalyzovány cytochromy P450 (CYP). Ty jsou dislokovány hlavně v játrech, ale i v tenkém střevě, v plicích, v mozku a v ledvinách. V buňce se nacházejí v endoplazmatickém retikulu a v mitochondriích. Názvosloví CYP bylo vytvořeno podle dělení na rodiny a podrodiny jednotlivých enzymů. Označení konkrétního cytochromu z rodiny P-450 se skládá z předpony CYP, následované arabskou číslicí označující rodinu, velkým písmenem pro podrodinu a další arabskou číslicí pro označení konkrétního izoenzymu, např. CYP 3A4. U člověka se doposud podařilo identifikovat 14 rodin cytochromů P450, z toho v biotransformaci xenobiotik jsou nejdůležitější izoenzymy z rodin 1–3. Genetický polymorfismus je prokazován především u CYP 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1. Jejich kvantitativní zastoupení však není v přímé korelaci s jejich významností pro biotransformace léčiv⁽⁸⁾ (tabulka 3).

Tato naznačená – geneticky podmíněná – biotransformační komplikovanost sama o sobě významně ovlivňuje predikční úvahy na individualizovanou farmakoterapii. Dalším komplikujícím faktorem je eventuální mezilékový (interakční) zásah do biotransformační intenzity. Lékové interakce na této úrovni mohou vyprovokovat na jedné straně zvýšení biotransformační aktivity (jako následek enzymatické indukce) a na druhé straně biotransformační aktivitu tlumit (jako následek inhibice enzymů). Důsledkem při enzymatické indukci je zrychlení odbourávání léčiva a snížení jeho plazmatických hladin i terapeutického účinku (např. perorální kontraceptiva

v kombinaci s rifampicinovou terapií). K těmto situacím dochází především v případech, kdy metabolity léku mají malý nebo žádný farmakologický účinek. Pokud mají metabolity větší účinek než mateřská látka, může dojít při enzymatické indukci k projevům zvýšeného farmakologického účinku a eventuálně až k intoxikaci (např. kombinace paracetamolu a alkoholu, karbamazepinu a kyseliny valproové). Nástup i trvání indukčního účinku závisí na biologickém poločase induktoru (čím je kratší, tím rychleji nastupuje i odeznívá) a na jeho dávce (a tím i na dosažení kritické intracelulární koncentrace). Druhý z možných interakčních mechanismů na úrovni biotransformací, tj. inhibiční proces, může vyústit ve zvýšenou nebo prolongovanou farmakologickou (a i toxikologickou) reakci. Mezi významné biotransformační inhibitory patří např. blokátory kalciových kanálů (diltiazem, verapamil), amiodaron, makrolidová antibiotika (erytromycin, claritromycin), chloramfenikol, antimykotika (ketokonazol, itraconazol), cimetidin, který působí dokonce na úrovni několika rodin CYP (tabulka 4).

Kromě ovlivnění biotransformační aktivity na úrovni enzymů je dalším faktorem, který může zasáhnout do úrovně – konkrétně jaterní – lékové bioeliminace, intenzita průtokových poměrů v portální oblasti. Týká se to zvláště léčiv s intenzivní a rychlou „jaterní extrakcí“ (např. lipofilní beta-lytika tím, že snižují minutový objem, snižují i průtok krve játry a zároveň i jaterní clearance svou vlastní a i léčiv s podobně intenzivním odbouráváním).

4. Lékové interakce na úrovni renální exkrece

Na transportu léčiv a jejich metabolitů ledvinnými systémy se uplatňuje jednak glomerulární filtrace, a jednak transport přes stěnu ledvinných tubulů. Protože glomerulární bariérou může postupovat pouze volná frakce léčiv, je logické, že jakákoliv meziléková interakce na úrovni krevních vazeb, ovlivní i míru transglomerulárního transportu interagujících látek. Dalším interakčním zásahem na úrovni intenzity glomerulární filtrace je lékově navozené snížení či zvýšení perfuzních poměrů ve *vas afferens*.

V tubulárním systému může docházet jednak ke zpětnému vstřebávání látek z lumen tubulů zpět do krve, a jednak mohou pronikat další molekuly některých léčiv do lumen tubulů proti koncentračnímu spádu. Při tubulární zpětné reabsorpci se uplatňuje pasivní difuze liposolubilních látek, a to podle koncentračního spádu mezi lumen tubulů a extratubulárním prostorem, odkud se látky dostávají zpět do krevního oběhu (do *vas efferens*). Tím, že míra ionizace látek je závislá na pH prostředí, je proměnný poměr koncentrací ionizovaných a neionizovaných molekul látek vylučovaných močí závislý

Tabulka 2. Tabelární přehled příkladů vazebných míst látek typu slabých kyselin na albumin

warfarinové místo	diazepamové místo
warfarin	benzodiazepiny
dikumarol	
ac. salicylicum	ac. salicylicum
naproxen	naproxen
indometacin	indometacin
fenylbutazon	ibuprofen
furosemid	kys. etakrynová
glibenklamid	glibenklamid
tolbutamid	tolbutamid
chlorpropamid	kloxacin
fenytoin	dikloxacin
kys. valproová	
sulfonamidy	
bilirubin	

Tabulka 3.

CYP	zastoupení v játrech	podíl na biotransformaci
1A2	12 %	3 %
2A6	4 %	1 %
2C9 a další 2C	20 %	15 %
2D6	4 %	25 %
2E1	6 %	1 %
3A4	30 %	53 %
3AB	8 %	1 %

Tabulka 4. Tabelární přehled příkladů léčiv enzymových induktorů a inhibitorů CYP⁽⁴⁾

	substrát	inhibitor	induktor
CYP 1A2	kofein	ciprofloxacín	barbiturany
	teofylin	mexiletin	karbamazepin
	takrin	fluvoxamin	kouření
	clozapin	zileuton	
CYP 2C9	ibuprofen	amiodaron	barbiturany
	diclofenac	cimetidin	karbamazepin
	fenytoin	flukonazol	rifampicin
	warfarin	zafirlukast	
	tolbutamid fluvastatin		
CYP 2C19	diazepam	flukonazol	barbiturany
	mefenytoin	fluoxetin	rifampicin
	omeprazol	fluvoxamin	
	lansoprazol	omeprazol	
CYP 2D6	kodein		malá citlivost
	dextromethorfan	cimetidin	
	fluoxetin	fluoxetin	
	thioridazin	paroxetin	
	metoprolol	chinidin ritonavir	
CYP 2E1	paracetamol	alkoholová intoxikace	alkoholový abúzus
	alkohol	disulfiram	
	isoniazid	isoniazid	isoniazid
CYP 3A4	lovastatin	claritromycin	barbiturany
	simvastatin	erythromycin	karbamazepin
	cyklosporin	itakonazol	griseofulvin
	felodipin	ketokonazol	fenytoin
	mibefradil	cyklosporin	primidon
	alprazolam	verapamil	rifabutin
	triazolam	dilthiazem	rifampicin
	karbamazepin	nefazodon	troglitazon
	terfenadin	ritonavir	
	vinca alkal.	grapefruit	
	omeprazol	flukonazol	

na okamžitě dietě a samozřejmě i na přívodu těch léčiv, která mohou měnit aktuální reakci moči (např. okyselením moči při C-vitaminové terapii). Znamená to, že úvaha na intenzitu

moči vylučovaných slabých kyselin a slabých zásad vychází z dietního režimu a z úvahy na pK_a dané látky obsažené v glomerulárním ultrafiltrátu. Jestliže léčivo charakteru slabé kyseliny (např. barbiturát) se dostane do kyselé moči, vzroste podíl neionizovaného léčiva, a proto dojde k jeho reabsorpci přes lipidní membránu buněk renálních tubulů. Naproti tomu v alkalické moči bude tato látka více ionizována, tedy málo v tučích rozpustná, a proto rychleji moči vyloučitelná. Obráceně se pak bude chovat látka charakteru slabé báze.

Dalším transtubulárním mechanismem (pro řadu hydrofilních látek) jsou „carrierové“ systémy. Některé z nich umožňují zpětné vstřebávání látek z ultrafiltrátu aktivním transportem i proti koncentračnímu spádu, jiné mohou proti koncentračnímu spádu secernovat látky z krve do lumen tubulů a tím dále zvyšovat koncentraci dané látky ve vylučované moči. Léčiva transportovaná takovými „sekrečními carryery“ se z organismu vylučují ledvinovým mechanismem velmi rychle. Jestliže při kombinované terapii dojde k mezilátkovému soutěžení o daný typ carrierů, výsledkem je snížení močové exkrece většinou obou složek kombinace (příklady: v tomto smyslu je pozitivně využívána interakce probenecidu s penicilinem k prodloužení penicilinových plazmatických hladin; nesteroidní protizánětlivé látky zvyšují toxicitu methotrexatu; tubulární sekrece digoxinu je snížena chinidinem, amiodaronem, verapamilem – jako důsledek inhibice P-glykoproteinu⁽¹⁰⁾).

Závažnou interakční situaci na úrovni nefronu je lékové poškození ledvinových funkcí a tím samozřejmě ovlivnění intenzity vylučování následně podávaných léčiv (např. tímto mechanismem snižují aminoglykosidy vylučování digoxinu, nebo cyklosporin vylučování aminoglykosidů).

Závěr

Podmínkou pro aplikační (a predikční) využití farmakologických interakčních mechanismů je respektování individualizovaného přístupu k lékovému příjemci, tj. mimo jiné respektování jeho fyziologických rytmů, jeho dynamického stereotypu a i respektování životy správy během terapie. A to i proto, že vymezení lékových interakcí může být pojímáno nejen v užším smyslu (situace, kdy léčivo nebo jeho účinky jsou alterovány předchozím nebo současným podáním jiného léčiva), ale i v širším smyslu (interakce léčiv s obsahem diety, s diagnostikou, s dalšími produkty prostředí a i s endogenními působky na různých etážích organismu).

Literatura

1. Bays HE, Dujovne CA. Drug Interactions of Lipid-Altering Drugs. Drug Safety 1998; 19 (5): 355–371.
2. Freedman MD. Drug Interactions: Classification and Systematic Approach. Amer J of Therapeutics 1995; 2: 433–443.
3. Grundmann M. Lékové interakce II. Int Med Prax 2000; 2: 39–40.
4. Grundmann M. Lékové interakce III. Int Med Prax 2000; 5: 49–50.
5. Honig PK, Gillespie BK. Clinical Significance of Pharmacokinetic Drug Interactions with Over-the-Counter (OTC) Drugs. Clin Pharmacokinet 1998; 35 (3): 167–171.
6. Květina J, Fendrich Z. Farmakologické interakce. Avicenum Praha 1978.
7. May FE, Stewart RB, Cluff LE. Drug interactions and multiple drug administration. Clin Pharmac Ther 1977; 22: 322.
8. Mičuda S, Martinková J, Chládek J, Anzenbacher P. Význam polymorfismu metabolismu léčiv v moderní farmakoterapii. Remedia 1998; 8: 226–236.
9. Negro RD. Pharmacokinetic Drug Interactions with Anti-Ulcer Drugs. Clin Pharmacokinet 1998; 35(1): 135–150.

10. Quinn DI, Day RO. Clinically Important Drug Interactions. In: Avery's Drug Treatment, ed. TMSpeight and N. H. G.Holford, ADIS Sydney 1997, 4th ed., 339–370.

11. Tanigavara Y. Role of P-Glycoprotein in Drug Disposition, Ther Drug Monit 2000; 22: 137–140.

12. Vargas E, Navarro MI, Laredo L, Garcia-Arenillas M, Garcia-Mateos M, Moreno A. Effect of Drug Interactions on the Development of Adverse Drug Reactions. Clin Drug Invest 1997; 13(5): 282–289.

prof. RNDr. Dr.h.c. Jaroslav Květina, DrSc.
Heyovského 1207, Hradec Králové 500 03
e-mail: kvetina@uebf.cas.cz