

LIEKOVÉ INTERAKCIE NA ÚROVNI CYTOCHRÓMOV P450

ČASŤ II. INTERAKCIE NA ÚROVNI CYP2D6

Jana Baranová, Pavel Anzenbacher, Lucie Kousalová

Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

CYP2D6 je forma cytochrómov P450, ktorá sa podieľa na približne 20 % známych premien liečiv, ktoré prebiehajú za účasti cytochrómov P450. Medzi liečivá, ktoré sú považované za typické substráty s veľkým potenciálom k interakciám, patrí väčšina β -adrenoreceptorových blokátorov, tricyklických antidepresív a selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI). Liekové interakcie na úrovni CYP2D6 sú spôsobené predovšetkým inhibíciou CYP2D6. Vzhľadom k závažnosti prípadných nežiaducich účinkov (napr. ťažkej bradykardie v dôsledku súčasného podávania beta blokátorov metoprololu a SSRI paroxetínu) je potreba pri súčasnej medikácii vyberať z ponúkaných liečiv tie možnosti, kde sú liekové interakcie minimálne. Dôležitým faktorom je prítomnosť génového polymorfizmu CYP2D6, kedy u jedincov s fenotypom pomalého metabolizátora je možnosť efektu liekových interakcií výrazne zvýšená.

Kľúčové slová: liekové interakcie, cytochrómy P450, CYP2D6, inhibícia, farmakogenetika, metabolizmus.

DRUG INTERACTIONS BASED ON METABOLISM VIA CYTOCHROMES P450

PART II. INTERACTIONS INVOLVING CYP2D6

CYP2D6 is one of the most typical forms of cytochromes P450 and participates in metabolism of approximately one fifth of drugs with known metabolic pathways. Among drugs which are considered as typical CYP2D6 substrates with great interacting potential belong most of the β -adrenoreceptor blockers, majority of tricyclic antidepressants and of selective inhibitors of serotonin reuptake (SSRI). Drug interactions on CYP2D6 level are caused mostly by inhibition of CYP2D6. Pharmacogenetic data concerning the presence of many alleles leading to phenotype of slow metabolizers increase the importance of elimination of possible drug interactions at the level of this enzyme. Concerning the relevancy of adverse effects it is necessary to select the drugs which have minimum of drug interactions to avoid cases as e.g. severe bradycardia resulting from concomitant medication of metoprolol (beta blocking agent) and paroxetine (SSRI).

Key words: drug interactions, cytochromes P450, CYP2D6, antipsychotics, antidepressives, beta blockers.

Úvod

Cytochrómy P450 (CYP) sú najdôležitejšími enzýmami metabolizmu cudzorodých látok vrátane liečiv (1). Nebezpečie liekových interakcií vyplýva ako z možnej indukcie týchto enzýmov, tak z prostého faktu, že pri súčasnom podávaní dvoch či viacerých látok, ktoré sú substráty (teda sú premieňané určitým enzýmom), dochádza medzi týmito látkami k určitej forme súťaže o tento enzým. Pravdepodobnosť výskytu týchto interakcií rastie s počtom prípadov, kde sa enzým zúčastňuje na príslušnom deji, a preto za najpravdepodobnejšie je možno považovať farmakokinetické interakcie na úrovni metabolizmu sprostredkovaného cytochrómami P450 3A (predovšetkým CYP3A4) a CYP2D6 (2, 3, 4).

CYP2D6 je snáď najpopulárnejší cytochróm P450 medzi odbornou verejnosťou kvôli jeho genetickému polymorfizmu. Sú klasifikované tri fenotypy: pomalí metabolizátori (s defektnými CYP2D6 alelami), rýchli metabolizátori s najčastejšou (wild type) alelou alebo alelami majúcimi nukleotidové zmeny, ktoré nezapríčiňujú zmenu aktivity CYP2D6 oproti

„wild type“ a ultrarýchli metabolizátori s amplifikovanými génmi pre funkčný CYP2D6 enzým. Najfrekvencovanejšie používané liekové próby pre určenie fenotypu CYP2D6 sú sparteín, debrizochín a dextrometorfán. Rozsiahle štúdie ukázali, že v kaukazskej populácii je okolo 7 % defektných CYP2D6 génov vedúcich k fenotypu pomalého metabolizátora, kým v ázijskej populácii je frekvencia defektných alel takmer polovičná (okolo 50 %). Fenotyp CYP2D6 pomalých metabolizátorov je v literatúre niekedy spájaný s Parkinsonovou aj s Alzheimerovou chorobou (5, 6), avšak na druhej strane tento fenotyp by mal chrániť pred rakovinou močového mechúra v dôsledku menších hladín vznikajúcich toxických metabolitov (7). Súvislosť tohoto genotypu (na základe rovnakého princípu) so vznikom rakoviny pľúc bola predpokladaná už skôr (8), avšak aj napriek novejšej štúdii sledujúcej genotyp i fenotyp zatiaľ tieto úvahy neboli potvrdené (9).

Keďže CYP2D6 nie je indukibilný, tj. nie sú známe (možno zatiaľ) žiadne látky, ktoré by zvýšili jeho hladiny (10, 11), tak variabilita aktivity vo vzorkách ľudskej pečene môže byť pri-

pisovaná genetickému polymorfizmu. Účinok zníženia aktivity CYP2D6 na liečenie môže byť extrémne zaujímavý, pretože napr. zvýšené hladiny tricyklických antidepresív môžu viesť ku kardiotoxickým účinkom, v prípade antidepresív zo skupiny inhibítorov spätného vychytávania serotonínu to môže viesť k nauzeu a pri antiarytmikách sa môžu vyvinúť nežiaduce a život ohrozujúce arytmie (12). Typickými substrátmi CYP2D6 sú β -adrenoreceptorové blokátory a tricyklické antidepresíva. Substráty CYP2D6 enzýmu (tabuľka 1) sú známe tým, že vlastnia bázycký atóm dusíka, čo viedlo ku špekuláciám o prítomnosti karboxylových zvyškov, napríklad kyseliny asparágovej, v aktívnom mieste tohoto enzýmu (13). Substráty sú väčšinou skôr hydrofilné (1).

Závažnejšie liekové interakcie popísané u významných skupín liečiv metabolizovaných CYP2D6

Antipsychotiká (neuroleptiká)

Chlórpromazín, klasické antipsychotikum 1. generácie, je substrátom cytochrómov P450

Tabuľka 1. Prehľad substrátov a látok interagujúcich s CYP2D6 a typických inhibítorov CYP2D6

Substráty CYP2D6		Typické inhibítory CYP2D6
ajmalín	klomipramín	amiodaron
amitriptylín	kodeín	bupropion
bufuralol	melperon	celecoxib
bupranolol	metipranolol	cimetidín
chlórpromazín	metoxyamfetamín	difenhydramín
cinarizín	metoprolol	doxorubicín
citalopram	mexiletín	fluoxetín
debrizochín	mianserín	chinidín
deprenyl	nortriptylín	chlórpromazín
dezipramín	ondansetron	klemastín
dextrometorfan	paroxetín	klomipramín
dexfenfluramín	perhexilín	kokain
enkainid	perfenazín	levomepromazín
flekainid	propafenon	metoklopramid
fluoxetín	propranolol	metadón
fluvoxamín	risperidon	mibefradil
flunarizín	sparteín	moklobemid
flufenazín	tioridazín	paroxetín
galantamín	timolol	perfenazín
haloperidol	tramadol	ranitidín
hydrokodon	trifluoperidol	ritonavir
chlórpromazín	tropisetron	sertralín
imipramín	tomoxetín	terbinafín
kaptopril	venlafaxín	

1A2 (CYP1A2) a rovnako 2D6 (CYP2D6). Z toho vyplýva i možnosť inhibovať metabolizmus ďalších látok, ktoré sú premieňané týmito enzýmami. Inhibičná schopnosť chlórpromazínu by sa mohla prejavíť u typických substrátov CYP2D6 (napr. u beta blokátorov) miernym zvýšením ich hladín (14).

Haloperidol, ktorý je prototypom neuroleptík štruktúrne odvodených od butyrofenonu, patrí pre svoju dobrú znášanlivosť k najčastejšie používaným antipsychotikám. Je sám substrátom CYP2D6 (a rovnako CYP3A4 a v menšej miere i CYP1A2), a jeho aktívny metabolit je pomerne silným inhibítorom CYP2D6 (15, 16). Z týchto dôvodov sa otvára možnosť interakcií s radou liečiv, ktoré sú substrátmi CYP2D6, ako sú beta blokátory, prípadne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI, viď ďalej) (15). Študovali sa interakčné účinky opakovaného podávania haloperidolu a chlórpromazínu na plazmatické koncentrácie haloperidolu a redukovaného haloperidolu u hospitalizovaných pacientov so schizofréniou. Pacienti boli následne liečení chlórpromazínom pred alebo po monoterapii s haloperidolom. Opakované podávanie chlórpromazínu spôsobilo signifikantné zvýšenie plazmatických koncentrácií haloperidolu a redukovaného haloperidolu. Analyzovala sa tiež významnosť piatich CYP2D6 genotypov na percentuálne zmeny plazmatických koncentrácií haloperidolu. Pacienti s alelou CYP2D6*5 (charakte-

rizovanou deléciou génu pre CYP2D6 a teda s absenciou tohto enzýmu) vykazovali signifikantne menšie zvýšenie plazmatických koncentrácií haloperidolu v odpovedi na koadministráciu chlórpromazínu v porovnaní s CYP2D6*1/*1 genotypom (čo je pochopiteľné, pretože nemohlo dôjsť k inhibícii neprítomného enzýmu). Naproti tomu jedinci so základným („normálnym“) genotypom CYP2D6 vykazovali trend smerom k väčšiemu zvýšeniu plazmatických koncentrácií parentnej látky haloperidolu v porovnaní s inými genotypmi, pretože u nich dochádzalo ako k inhibícii CYP2D6 chlórpromazínom, tak i zmieneným významným inhibítorom tohoto enzýmu, redukovaným haloperidolom (17).

Melperon (Buronil), iné butyrofenónové neuroleptikum, je často používané pre jeho vlastnosť navodiť spánok. Napriek jeho bežnému používaniu počas viac než 30 rokov, ešte nie sú charakterizované jeho účinky na cytochrómy P450. V recentnej otvorenej pilotnej štúdii (18) boli stanovené účinky melperonu na krvné hladiny venlafaxínu (antidepresíva zo skupiny inhibítorov reuptake serotonínu i noradrenalínu) u 94 pacientov. Ukázalo sa, že melperon signifikantne interaguje s metabolickými dráhami sprostredkovanými CYP2D6, ako je demetylácia venlafaxínu (v dôsledku súčasného podávania melperonu došlo ďalej k signifikantnému zvýšeniu hladín parentného venlafaxínu v krvnom sére). Tento záver bol ďalej potvrdený sledovaním interakcie melperonu s dextrometorfanom, markerovým substrátom CYP2D6, kedy opäť došlo k inhibícii biotransformácie dextrometorfanu.

ronu s dextrometorfanom, markerovým substrátom CYP2D6, kedy opäť došlo k inhibícii biotransformácie dextrometorfanu.

Risperidon, radený medzi atypické antipsychotiká, je jedným z najčastejšie predpisovaných antipsychotík a je používaný predovšetkým k liečbe schizofrénie. Je substrátom CYP2D6 i CYP3A4, takže liečivá, ktoré inhibujú CYP2D6 alebo indukujú alebo inhibujú CYP3A4 môžu meniť plazmatické koncentrácie risperidonu (19). Typickým príkladom je beta blokátor metoprolol alebo ďalšie antidepresíva zo skupiny SSRI fluoxetín, kedy dochádza pri súčasnom podaní týchto substrátov s risperidonom k zvýšeniu AUC risperidonu takmer na dvojnásobok (19).

Účinky paroxetínu, antidepresíva zo skupiny SSRI rovnako metabolizovaného za účasti CYP2D6, na plazmatické koncentrácie risperidonu a jeho aktívneho metabolitu 9-OH-risperidonu sa študovali u 10 pacientov so schizofréniou alebo schizofrénnymi poruchami. Pacienti stabilizovaní terapiou s risperidonom (4–8 mg/deň) tiež dostávali paroxetín (20 mg/deň) 4 týždne. Kombinácia liekov bola dobre tolerovaná s výnimkou jedného pacienta, u ktorého sa vyvinuli symptómy parkinsonizmu v druhom týždni podpornej terapie. U tohto pacienta sa celkové plazmatické hladiny risperidonu a jeho aktívneho metabolitu zvýšili o 62 % počas podávania paroxetínu. Tieto nálezy indikujú, že paroxetín, potenciálny inhibítor CYP2D6, môže brzdiť elimináciu risperidonu, primárne inhibíciou 9-hydroxylácie sprostredkovanej CYP2D6. Dôkladné klinické pozorovania a možný monitoring plazmatických hladín risperidonu môžu byť vhodné v každom prípade, keď je paroxetín podávaný s risperidonom (20).

Risperidon, ktorý je ako už bolo uvedené vyššie, substrátom CYP2D6 i CYP3A4, môže touto cestou interagovať i s antivirotikami používanými pri liečbe AIDS, ritonavírom a indinavírom (rovnako substrátmi CYP2D6 a predovšetkým CYP3A4). 35-ročný muž s AIDS dostával 2 mg risperidonu 2x denne na liečenie Touretteovho syndrómu. Po prídavku ritonaviru a indinaviru nastalo o týždeň neskôr výrazné sťaženie dýchania, prehĺtania, hovorenia a zhoršenie jeho existujúceho tremoru. Preto sa prerušil prívod ritonaviru a indinaviru. Ten istý deň sa pacientovi zvýšila dávka risperidonu na 3 mg 2x denne. Symptómy pokračovali zhoršovaním ďalšie tri dni. Všetky vyšetrenia a laboratórne parametre boli nenápadné a vitálne znaky boli stabilné. Risperidon sa vysadil a zahájilo sa podávanie klonazepamu. O tri dni neskôr nastalo u pacienta zlepšenie. Popísaný stav bol vysvetlený liekovými interakciami medzi indinavírom/ritonavírom a risperidonom. Inhibícia CYP2D6 a 3A4 ritonavírom a in-

dinavirom môže rezultovať v nahromadení aktívneho podielu risperidonu (21).

Antidepresíva

CYP2D6 sa zúčastňuje hydroxylácie tricyklických antidepresív, zatiaľ čo CYP2C19, 3A4 a 1A2 sa podieľa predovšetkým na ich N-demetylácii. Eliminácia tricyklických antidepresív je preto znižovaná inhibítorami CYP2D6 ako je chinidín. Štúdium možnej interakcie medzi tricyklickým antidepresívom nortriptylínom a antitumorkom terbinafínom bolo predmetom nedávnej štúdie vychádzajúcej z prípadu intoxikácie nortriptylínom pri komedikácii terbinafínom. Farmakokinetické interakcie medzi týmito dvoma liekmi sú pravdepodobne spôsobené inhibíciou nortriptylínového metabolizmu CYP2D6 terbinafínom. Interakcie nie sú obmedzené na subpopuláciu pomalých metabolizátorov voči CYP2D6, ale môžu nastať dokonca aj u ľudí bez odchýlok v aktivitách CYP2D6 (22).

Antidepresíva ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI) sú, ako už bolo povedané v predchádzajúcom odstavci, u interakcií napr. s risperidonom tiež metabolizované v pečeni (23). Napr. fluvoxamín – je potenciálny inhibítor pre CYP1A2 a 2C19, mierny pre CYP3A4 a slabý pre CYP2D6. Paroxetín, iný SSRI, zapríčiňuje silnú inhibíciu aktivity CYP2D6. Naproti tomu milnacipram, inhibítor spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu je zväčša vylučovaný močom v nezmenenej forme (24).

CYP2D6 je majoritným enzýmom zahrnutým v metabolizme ďalšieho antidepresíva, venlafaxínu. O interakcii tejto látky s butyrofenonovým neuroleptikom (melperonom) už bolo pojednané skôr. In vitro a in vivo štúdie ukázali, že difenhydramín, bežne dostupné antihistaminikum môže v tomto prípade inhibovať CYP2D6 aktivitu. Z toho dôvodu došlo k preskúmaniu možných liekových interakcií medzi týmito liečivami. Pätnásť dobrovoľníkov dostávalo dávku hydrochloridu venlafaxínu perorálne každých 12 hodín počas dvoch dní, buď samotný alebo s následným podávaním hydrochloridu difenhydramínu každých dvanásť hodín. Záverom bolo, že terapeutické dávky difenhydramínu inhibujú metabolizmus venlafaxínu sprostredkovaný CYP2D6 u ľudí (25).

U dvoch antidepresív, venlafaxínu a fluoxetínu, bol hodnotený in vivo ich účinok na aktivitu CYP2D6 stanovenú pomocou metabolizmu markerového substrátu dextrometorfanu. Zdraví extenzívni metabolizátori CYP2D6 dostávali 7 dní buď dávku 37,5 mg venlafaxínu alebo 20 mg fluoxetínu denne počas 28 dní. Následne boli určené plazmatické koncentrácie oboch liečiv a ich aktívne metabolity. In vivo výsledky potvrdzujú data získané in vitro, ktoré demonštrujú slabšiu in-

hibíciu CYP2D6 s venlafaxínom v porovnaní s fluoxetínom (26).

Duloxetín, potenciálny duálny inhibítor spätného vychytávania serotonínu a adrenalinu práve podstúpil fázu klinického skúšania na liečbu depresí a inkontinencie moča. Duloxetín môže potenciálne pôsobiť aj ako substrát, aj ako inhibítor CYP2D6. Cieľom bolo určiť vplyv duloxetínu na farmakokinetiku desipramínu a tricyklických antidepresív metabolizovaných CYP2D6 a tiež určiť vplyv paroxetínu, potenciálneho inhibítora CYP2D6, na farmakokinetiku duloxetínu. Štúdia sa robila u ľudí, ktorí boli geneticky extenzívni metabolizátori CYP2D6. Duloxetín zvýšil maximum plazmatickej koncentrácie desipramínu 1,7x a AUC 2,9x. Paroxetín zvýšil maximálne plazmatické koncentrácie duloxetínu a AUC v oboch prípadoch 1,6x. Záverom štúdie je upozornenie na potrebu zvýšenej opatrnosti pri podávaní substrátov CYP2D6 a inhibítorov CYP2D6 s duloxetínom (27).

Cieľom ďalšej štúdie bolo charakterizovať účinok možnej inhibície CYP2D6 ďalším SSRI, paroxetínom na atomoxetínovú (atomoxetín je selektívny inhibítor reuptake noradrenalínu, používaný k liečbe syndrómu hyperaktivity) dispozíciu u extenzívnych metabolizátorov. Po opakovanom podávaní paroxetínu boli pozorované vyššie plazmatické koncentrácie atomoxetínu (3,5x), zvýšenie hodnoty AUC (6,5x) a dvojnásobné predĺženie polčasu eliminácie tejto látky. Naproti tomu neboli pozorované žiadne zmeny vo farmakokinetike paroxetínu po koadministrácii s atomoxetínom. Vyvodili sa závery, že inhibícia CYP2D6 paroxetínom značne ovplyvnila dispozíciu atomoxetínu rezultujúco vo farmakokinetické data atomoxetínu odpovedajúce pomalým metabolizátorom substrátov CYP2D6 (28).

Veľmi dlhý biologický polčas paroxetínu, 195 hodín namiesto zvyčajnej hodnoty okolo 16 hodín, bol nameraný po predávkovaní 2 g paroxetínu a 1 g clorazepatu (s účinnou látkou nordiazepamom) u pacienta, ktorý bol extenzívnym metabolizátorom CYP2D6. Extrémne predĺženie eliminácie paroxetínu bolo príkladom odlišnej kinetiky eliminácie látky v dôsledku intoxikácie (toxokinety) v porovnaní s priebehom eliminácie terapeutických dávok liečiva. Pacient sa uzdravil a nemal klinicky významné komplikácie. Dôsledkom monitoringu hladín paroxetínu u tohto pacienta bolo rozhodnuté zrušenie dávok akýchkoľvek iných antidepresív aj napriek jeho samovražedným pokusom až do doby, kým sa nedostali hladiny paroxetínu na normálne hodnoty (29).

Paroxetín signifikantne zvýšil koncentráciu metadonu po podávaní 20 mg paroxetínu/deň v skupine desiatich pacientov, v ktorej osem bolo CYP2D6 extenzívnych a dvaja pomalí

metabolizátori. Obecné povedané, paroxetín je klasickým substrátom a preto aj silným inhibítorom CYP2D6 (30, 31). Jedným z príkladov môže byť aj interakcia s extraktom z *Hypericum perforatum*, opísaná nižšie (viď. odstavec Rastlinné antidepresíva).

Ultrarýchli metabolizátori CYP2D6 boli posudzovaní kvôli nulovej odpovedi na liečbu antidepresívami. Predpisované vysoké dávky antidepresív u pacientov vedú k zvýšeniu koncentrácií potenciálnych toxických metabolitov a k zvýšeniu rizika nepriaznivých reakcií. Normalizácia metabolického stavu ultrarýchlych metabolizátorov inhibíciou aktivity CYP2D6 môže poskytovať klinicky akceptovateľnú metódu k úspešnému liečeniu pacientov užívajúcich antidepresíva. Päť ultrarýchlych metabolizátorov bolo liečených 25 mg nortriptylínu 2x denne a po troch týždňoch samostatného podávania sa súčasne podával inhibítor (a substrát) CYP2D6, paroxetín, v dávkach 10 mg alebo 20 mg 2x denne počas ďalších 2 až 3 týždňov. Po siedmich dňoch liečenia len nortriptylínom malo všetkých päť subjektov veľmi nízke koncentrácie nortriptylínu. Prídavok paroxetínu k nortriptylínu viedol k zmenám u týchto jednotlivcov a to k normalizácii – dosiahla sa terapeutická koncentrácia nortriptylínu u štyroch z piatich subjektov. Paroxetín v dennej dávke od 20 mg do 40 mg je efektívnym nástrojom normalizácie metabolického stavu CYP2D6 ultrarýchlych metabolizátorov (31).

Fluoxetín, ďalší SSRI, je veľmi dobrým substrátom predovšetkým CYP2D6, jeho hlavný metabolit je rovnako aktívny a je opäť metabolizovaný CYP2D6 (32, 33). Z toho vyplýva reálna a v klinickej praxi overená možnosť interakcií s ďalšími substrátmi CYP2D6, ktorých hladiny sú potom významne zvýšené. Tak napríklad AUC tricyklického antidepresíva desipramínu bola zvýšená päťkrát pri koadministrácii 20 mg fluoxetínu a 50 mg desipramínu denne (34). Tento prípad nie je ojedinelý a pravidelne vedie k výskytu toxických príznakov predávkovania tricyklickými antidepresívami. Ďalšie nebezpečenie nežiaducich liekových interakcií vyplýva zo súčasného podávania beta blokátorov, napr. karvedilolu alebo metoprololu. Cieľom prvej štúdie bolo preskúšať farmakokinetické a farmakodynamické dôsledky sprievodného podávania fluoxetínu a karvedilolu pacientom so srdcovými poruchami. Pacientom bola podávaná dávka 20 mg fluoxetínu, títo pacienti boli charakterizovaní ako extenzívni metabolizátori substrátov CYP2D6. Pacienti ďalej boli udržiavaní na 25 mg alebo 50 mg karvedilolu a dostávali fluoxetín alebo placebo minimálne 28 dní. Podávanie fluoxetínu rezultovalo v stereošpecifickú inhibíciu metabolizmu karvedilolu, so zvýšenou hladí-

nou R(+) enantioméru karvedilolu v porovnaní s S(-) enantiomérom (35).

U pacienta, ktorému sa podával súčasne metoprolol (100 mg denne) a fluoxetín (20 mg denne) došlo k prejavom extrémnej bradykardie pravdepodobne ako dôsledok významne zníženého metabolizmu (a teda zvýšenia hladín) beta blokátorov. Po vysadení fluoxetínu sa jeho srdcová frekvencia dostala do normálu v priebehu piatich dní. Metoprolol bol zamenený za sotalol (80 mg 2x denne), ktorý nie je substrátom CYP2D6, a pacient nemal žiadne problémy (36). U pacienta užívajúceho propranolol (80 mg denne) sa vyvinula bradykardia, srdečná blokáda a synkopa a to dva dni po začatí liečby fluoxetínom (20 mg denne) (37).

Je zaujímavé, že selektívne blokátory spätného vychytávania serotonínu sa pri tom stále predpisujú súčasne s ďalšími substrátmi či inhibítormi CYP2D6 – incidencia takých prípadov bola odhadnutá na 9 % (38) a v klinickej praxi pretrvávajú (39).

Sertralín je premieňaný niekoľkými formami cytochrómu P450 (predovšetkým CYP2C19 a 2C8/9, ďalej CYP3A4, 2B6) a je rovnako inhibítorom CYP2D6. Vzhľadom k určitej nešpecifickosti jeho interakcií však nie sú jeho interakcie s inými liečivami pravdepodobne klinicky závažné (40, 41) s výnimkou interakcie s beta blokátormi, kde môže dôjsť k významnejšiemu vzrastu ich hladín (40, 41, 42). Podobne je tomu u citalopramu, kde nebezpečie klinicky závažných liekových interakcií je zrejme ešte menšie než u sertralínu (43).

Staršie atidepresívum mianserín, ktorý je skôr selektívnym antagonistom α_2 -adrenergických receptorov, je rovnako substrátom CYP2D6 a ďalších foriem cytochrómov P450 a z tohoto dôvodu je potenciálne možné uvažovať o jeho interakciách s látkami, ktoré majú väčšiu afinitu k tomuto enzýmu a ktoré by potom mohli zvýšiť hladiny tohoto liečiva (44).

Rastlinné antidepresíva

Použitie rastlinných liečiv a iných alternatívnych terapií intenzívne rastie. Prehľadné data jasne indikujú, že tieto látky sú často kombinované s predpisovanými a voľne predajnými liekmi. Rastlinné antidepresívum *Hypericum perforatum* (Lubovník bodkovaný, Třezalka tečkovaná) je jednou z najčastejšie používaných rastlinných látok. Prístupné data z klinických štúdií naznačujú, že látky z *Hypericum perforatum* vykazujú významný potenciál pre liekové interakcie na úrovni CYP2D6, CYP3A4 (45) a pravdepodobne i P-glykoproteínového transportéra (46). Zaujímavým príkladom je popísaná interakcia s paroxetínom, kedy pacientka užívala 600 mg sušenej drogy v tablete denne a pre lep-

ší spánok ešte jeden krát 20 mg paroxetínu. Druhý deň bola nájdená v inkoharentnom stave, schopná len pomalých pohybov a neschopná vstať z lôžka zrejme ako dôsledok serotonínového syndrómu v dôsledku inhibície metabolizmu paroxetínu. Po 24 hodinách došlo k úplnému návratu do normálneho stavu (47). Tento prípad ukazuje na možnosť vzniku analogickej situácie i pri užívaní iných SSRI metabolizovaných CYP2D6 súčasne s preparátmi *Hypericum perforatum* (48).

Kognitíva

Liečenie Alzheimerovej choroby častejšie využíva kombináciu liekov, pretože demencia je frekventovane spájaná so symptómami správania. Kognitívum donepezil v kombinácii s risperidonom podaným ako neuroleptikom sa ukázalo byť nevhodné u starších pacientov s demenciou vzhľadom k tomu, že obe látky sú metabolizované pomocou P450 2D6 a 3A4 (49).

Beta-blokátory

Beta-blokátory, najmä metoprolol, propranolol a timolol, sú typickými substrátmi CYP2D6 (50) a preto je potrebné mať vždy na zreteli pri predpisovaní týchto látok možné interakcie s ďalšími liekmi, ktoré sú substrátmi tohto enzýmu, ako sú skôr uvedené tricyklické antidepresíva a množstvo inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI). Jedným z nich je aj fluoxetín, ktorý inhibuje metabolizmus niektorých beta-blokátorov sprostredkovaný CYP2D6, čo má za následok ich akumuláciu. Táto akumulácia spôsobuje zvýšenie účinkov beta-blokátorov napr. bradykardiu (36). Rada príkladov na interakcie SSRI a beta blokátorov bola uvedená v odstavci o týchto antidepresívach.

Hladiny týchto látok sú však zvýšené aj pri súčasnej medikácii ďalších substrátov a inhibítorov CYP2D6. Tak napríklad in vitro data ukazujú, že nesteroidné antireumatikum celecoxib (Celebrex), inhibítor CYP2D6, významne inhibuje metabolizmus metoprololu, zatiaľ čo rofecoxib (Vioxx), ktorý nie je substrátom CYP, tento inhibičný účinok nemá (51). Iným príkladom je interakcia metoprololu s difenhydramínom, ktorý je zložkou voľne dostupných antihistaminík a ktorý je popísaný v odstavci o antihistaminikách nižšie.

Karvedilol, ktorý blokuje tak adrenergné beta ako i alfa receptory, je zrejme substrátom CYP2D6 (napr. u pomalých metabolizátorov vzhľadom k CYP2D6 dochádza v dôsledku vyšších hladín k zvýšeniu výskytu nežiaducich účinkov) a môže tak pravdepodobne interagovať s ďalšími liečivami, ktoré sú substrátmi či inhibítormi CYP2D6 (napr. už citovaný fluoxetín a paroxetín a ďalej uvedený chinidín a propafenon) (52).

Antiarytmiká

Pôsobenie antiarytmik 1. triedy je charakterizované blokadou sodíkového kanálu. Chinidín je najstarší a najznámejší predstaviteľ skupiny 1a a je prototypom inhibítora CYP2D6 (1). Sám však nie je metabolizovaný CYP2D6 – za jeho premenu zodpovedá CYP3A4. Už subterapeutické dávky chinidínu inhibujú CYP2D6 a zvyšujú tak plazmatické hladiny propafenonu u extenzívnych metabolizátorov (53). Výsledkom inhibície CYP2D6 chinidínom dochádza k nedostatočnej premene kodeínu na morfín, čo vedie k takmer úplnej strate analgetického účinku kodeínu (54).

Klasické antiarytmikum Ic triedy, propafenon, je extenzívne metabolizovaný enzýmami fázy I a fázy II (polymorfná hydroxylácia sprostredkovaná CYP2D6), kde hlavným metabolitom je 5-OH propafenon (55). Propafenon inhibuje metabolizmus ďalších, súčasne podávaných substrátov CYP2D6, ako sú napr. SSRI. Typickým prípadom je popísaný príklad interakcie propafenonu s venlafaxínom, kedy zvýšené hladiny antidepresíva rezultovali v prejavy ťažkej psychózy (56). Iné príklady interakcií pre antiarytmiká II. triedy, beta-blokátory, boli diskutované v predchádzajúcej kapitole.

Klasické antiarytmiká III. triedy, hlavne amiodaron, získali popularitu pre použitie v klinickej praxi v posledných rokoch. Amiodaron bol popísaný pre jeho zahrnutie vo významnom množstve liekových interakcií. Je metabolizovaný predovšetkým CYP3A4 a je účinným inhibítorom CYP1A2, 2C9, 2D6 a 3A4. Amiodaron môže preto rovnako interagovať s inými liečivami a ďalej (ako napr. je tomu pri kombinácii s digoxínom) aj cestou inhibície P-glykoproteínového membránového transportného systému (57). Nové antiarytmikum dronedaron, podobné amiodaronu, je metabolizované prednostne CYP2D6. A ako dôsledok interakcie na tejto úrovni je uvádzaná interakcia s beta blokátormi (s metoprololom), ktorá vedie k výrazným zmenám srdečnej kontrakility a k zvýšeniu hladín metoprololu najmä u pomalých metabolizátorov (58).

Analgetiká

Kodeín je stále jedným z najrozšírenejších analgetík v mnohých zemiach (aspoň podľa údajov z r. 2002) (59). Táto látka je substrátom CYP2D6 i CYP3A4, pričom dôležitejšia je prvá cesta, ktorá pomocou CYP2D6 vedie k O-demetyláci na morfín. Táto cesta je však pomalá alebo významne znevýhodnená u pomalých metabolizátorov a podobne aj u jedincov, u ktorých dochádza k inhibíciou metabolizmu cestou CYP2D6 v dôsledku liekových interakcií. Príklad interakcie s chinidínom bol už

diskutovaný v predchádzajúcom odstavci o antiarytmikách. Ďalším príkladom môže byť výskyt nežiaducich účinkov tricyklických antidepressív pri komedikácii kodeínu s amitriptylínom (59).

Tramadol hrá dôležitú úlohu pri liečení bolesti. Je prednostne eliminovaný v pečeni (metabolizmus sprostredkovaný predovšetkým CYP2D6 na aktívny metabolit, minoritne tiež cestou CYP3A4 a 2B6) a čiastočne renálnou cestou (60). Je potrebné mať na zreteli, že induktory (karbamazepín pre CYP3A4) alebo inhibítory (chinidín pre CYP2D6) metabolizmu liečiv môžu modifikovať elimináciu tramadolu. Tramadol je účinné a bezpečné analgetikum. Z tohto dôvodu predstavuje liek prvej voľby v pediatrii, u dospelých a starších pacientov pri liečbe strednej až ťažkej bolesti (60). Tramadol inhibuje spätné vychytávanie serotonínu, preto by si lekári mali uvedomovať možnosť výskytu serotonínového syndrómu so sprievodným podávaním sertralínu a ďalších SSRI a tramadolu (61).

Antiemetiká

Metoklopramid je stále viac predpisovaný namiesto cisapridu v oboch jeho indikáciách, teda v liečbe gastroezofagiálneho refluxu i ako prokinetikum. Aj napriek tomu, že je tento liek starší než cisaprid (jeho popularita klesla kvôli nežiaducim účinkom na základe metabolizmu cestou CYP3A4), jeho metabolická enzymológia a liekové interakcie sú slabšie pochopené (62). Metoklopramid sa hlavne N-dealkyluje na monodeetylmeloklopramid. Metoklopramid je potenciálny inhibítor CYP2D6 pri terapeuticky relevantných koncentráciách so zanedbateľným účinkom na iné testované CYP formy. Eliminácia metoklopramidu je pravdepodobne pomalšia u pomalých metabolizátorov CYP2D6 alebo u pacientov užívajúcich inhibítory tejto formy CYP, zatiaľ čo metoklopramid sám môže redukovať klírens liečiv, ktoré sú substrátmi pre CYP2D6 (62).

Antitusiká

Dextrometorfan je široko používané antitusikum skôr v západných štátoch, v ČR i na Slovensku bol registrovaný neskôršie (Robitussin). Metabolizmus dextrometorfanu na dextrorfan a následne na 3-hydroxymorfinan ide cestou CYP2D6 (63) a táto skutočnosť je základom stanovenia fenotypu metabolizmu CYP2D6 pomocou tejto látky. Súčasný podávanie dextrometorfanu a typických substrátov CYP2D6 (SSRI, beta-blokátory (64) vedie k významnému zvýšeniu hladín dextrometorfanu. O kodeíne, ktorý je pre svoju analgetickú zložku účinku rovnako komponentou rady antitusík, bolo už pojednané v odstavci o analgetikách.

H₁-antihistaminiká

Difenhydramín je in vitro kompetitívny inhibítor α -hydroxylácie metoprololu sprostredkovanvej CYP2D6. In vivo, difenhydramín znížil renálnu a non-renálnu klírens metoprololu 2-krát a α -hydroxymetoprololovú metabolickú klírens 2,5x u extenzívnych metabolizátorov, ale nie u pomalých metabolizátorov s defektným metabolizmom via CYP2D6. Účinky metoprololu na hodnoty srdcových parametrov, systolický krvný tlak a krvná prietoková frekvencia v aorte meraná dopplerometricky boli výrazné a pretrvali významne dlhšie u extenzívnych metabolizátorov dostávajúcich difenhydramín v porovnaní s pomalými a rýchlymi metabolizátormi dostávajúcimi placebo. Vyvodili sa z toho závery, že difenhydramín účinne inhibuje metabolizmus metoprololu u extenzívnych metabolizátorov. S klinicky významnými interakciami sa môžeme stretnúť počas sprievodného podávania difenhydramínu a iných antidepressív alebo antipsychotických liečiv, ktoré sú substrátmi CYP2D6 (25) aj s mnohými ďalšími substrátmi CYP2D6, obzvlášť tými s úzkym terapeutickým oknom (65).

Záver

Je skutočnosťou, že znalosti možných liekových interakcií, spolu so znalosťou genotypu prípadne fenotypu sú nádejou individualizovanej (a optimalizovanej) terapie, vedúcej ako k zníženiu rizika nežiaducich účinkov, tak

vo svojom dôsledku k zníženiu nákladov na liečbu. Uvádza sa napríklad, že individualizované dávkovanie tricyklických antidepressív v USA by malo ušetriť odhadom 500 miliónov dolárov (v originálnom článku 280 miliónov ang. libier) spojených s ďalším ošetrovaním pacientov v dôsledku nežiaducich účinkov týchto liečiv (66). Vzhľadom k tomu, že stále chýbajú podklady z klinickej praxe uvádzajúce systematicky súvislosti liekových interakcií, prípadne prítomnosť určitého genotypu či fenotypu a úpravy dávkovania, neexistujú obecné akceptované a závažné odporúčenia k týmto úpravám. Vzhľadom k závažnosti situácie sa však v literatúre objavujú určité odporúčenia (napr. odporúčenie k zníženiu dávok tricyklických antidepressív v komedikácii s SSRI) (67). Možno len dúfať, že v rámci prístupu „evidence-based medicine“, založeného na dôkazoch, budú takéto štúdie nasledovať a v relatívne krátkom čase v tomto storočí budú k dispozícii databázy umožňujúce „správny liek v správnej dávke pre správneho chorého“ (68).

Podakovanie: Autorka (J. B.) ďakuje za finančnú podporu Lekárskej fakulty Univerzity Palackého v Olomouci (grant 12101105) a MUDr. Marii Belejovej PhD. za odbornú pomoc a pripomienky. Autori ďakujú za podporu MŠMT ČR v rámci projektu MSM 151100003.

Literatúra

1. Anzenbacher P, Anzenbacherová E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. CMLS, Cell Mol Life Sci 2001; 58: 737–747.
2. Guengerich FP. Role of cytochrome P450 in drug-drug interactions. Adv Pharmacol 1997; 43: 7–35.
3. Kousalová L, Baranová J, Anzenbacher P. Lékové interakce na úrovni cytochromu P450 I. Interakce na úrovni CYP3A4. Klin Farmakol Farm 2003; 17: 151–157.
4. Johnson MD, Newkirk G, White JE Jr. Clinically significant drug interactions. Postgrad Med. 1999; 105: 193–222.
5. Bon MA, Jansen Steur E N, de Vos R A, Vermes I. Neurogenetic correlates of Parkinson's disease: apolipoprotein and cytochrome P450 2D6 genetic polymorphism. Neurosci Lett 1999; 266: 149–151.
6. Payami H, Lee N, Zarepari S, Gonzales McNeal M, Camicioli R, Bird TD, Sexton G, Gancher S, Kaye J, Calhoun D, Swanson PD, Nutt J. Parkinson's disease, CYP2D6 polymorphism, and age. Neurology 2001; 56: 1363–1370.
7. Abdel-Rahman SZ, Anwar WA, Abdel-Aal WE, Ghoneim MA, Au WW. The CYP2D6 extensive metabolizer genotype is associated with increased risk for bladder cancer. Cancer Lett 1997; 119: 115–122.
8. Caporaso NE, Tucker MA, Hoover RN, Hayes RB, Pickle LW, Issaq HJ. Lung cancer and debrisoquine metabolic phenotype. J Natl Cancer Inst 1990; 82: 1264–1272.
9. Laforest L, Wikman H, Benhamou S, Saarikoski ST, Bouchardy C, Hirvonen A, Dayer P, Husgafvel-Pursiainen K. CYP2D6 gene polymorphism in caucasian smokers: lung cancer susceptibility and phenotype/genotype relationships. Eur J Cancer 2000; 36:1825–1832.
10. Edwards RJ, Price RJ, Wats PS, Renwick AB, Tredger JM, Boobis AR, Lake BG. Induction of cytochrome P450 enzymes in cultured precision-cut human liver slices. Drug Metab Dispos 2003; 31: 282–288.
11. Madan A, Graham RA, Carroll KM, Mudra DR, Burton LA, et al. Effects of prototypical microsomal enzyme inducers on cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes. Drug Metab Dispos 2003; 31: 421–431.
12. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan R A. Polymorphic human cytochrome P450 enzyme: an opportunity for individualized drug treatment. Trends Pharm Sci 1999; 20: 342–349.
13. Ellis SW, Rowland K, Ackland MJ, et al. Influence of amino acid residue 374 of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) on the regioenantioselective metabolism of metoprolol. Biochem J. 1996; 316:647–654.
14. Dayer P, Desmeules J, Striberni J. In vitro forecasting of drugs that may interfere with codeine bioactivation. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1992; 17: 115–120.
15. Brosen K. Are pharmacokinetic drug interactions with the SSRI an issue? In J Clin Psychopharmacol 1996; 11 (Suppl. 1): 23–27.
16. Shin J, Soukhova N, Flockhart DA. Effect of antipsychotic drugs on human liver cytochrome P450 (CYP) isoforms in vitro: preferential inhibition of CYP2D6. Drug Metab Dispos 1999; 27: 1078–1084.
17. Suzuki Y, Someya T, Shimoda K, Hirokane G, Morita S, Yokono A, Inoue Y, Takahashi S. Importance of the cytochrome P450 2D6 genotype for the drug metabolic interaction between chlorpromazine and haloperidol. Ther Drug Monit. 2001; 23: 363–368.

18. Grozinger M, Dragicevic A, Hiemke C, Shamas M, Muller MJ, Hartter S. Melperone is an inhibitor of the CYP2D6 catalyzed O-demethylation of venlafaxine. *Pharmacopsychiatry*. 2003; 36: 3–6.
19. Bondolfi G, Eap CB, Bertschy G, Zullino D, Vermeulen A, Baumann P. The effect of fluoxetine on the pharmacokinetics and safety of risperidone in psychiatric patients. *Pharmacopsychiatry*. 2002; 35: 50–56.
20. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Scordo MG, Ancione M, Madia A. Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone during combined treatment with paroxetine. *Ther Drug Monit*. 2001; 23: 223–227.
21. Kelly DV, Beique LC, Bowmer MI. Extrapyramidal symptoms with ritonavir/indinavir plus risperidone. *Ann Pharmacother*. 2002; 36: 827–830.
22. Van Der Kuy PH, Van Den Heuvel HA, Kempen RW, Vanmolkot LM. Pharmacokinetic interaction between nortriptyline and terbinafine. *Ann Pharmacother*. 2002; 36: 1712–1714.
23. Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32 Suppl 1: 1–21.
24. Sawada Y, Ohtani H. Pharmacokinetics and drug interactions of antidepressive agents. *Nippon Rinsho*. 2001; 59: 1539–1545.
25. Lessard E, Yessine MA, Hamelin BA, Gauvin C, Labbe L, O'Hara G, LeBlanc J, Turgeon J. Diphenhydramine alters the disposition of venlafaxine through inhibition of CYP2D6 activity in humans. *J Clin Psychopharmacol*. 2001; 21: 175–184.
26. Amchin J, Ereshefsky L, Zarycanski W, Taylor K, Albano D, Klockowski PM. Effect of venlafaxine versus fluvoxetine on metabolism of dextromethorphan, a CYP2D6 probe. *J Clin Pharmacol*. 2001; 41: 449–451.
27. Skinner MH, Kuan HY, Pan A, et al. Duloxetine is both an inhibitor and substrate of cytochrome P450 2D6 in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 170–177.
28. Belle DJ, Ernest CS, Sauer JM, Smith BP, Thomasson HR, Witcher JW. Effect of potent CYP2D6 inhibition by paroxetine on atomoxetine pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol*. 2002; 42: 1219–1227.
29. Hilleret H, Voirol P, Bovier P, Giannakopoulos P, Zullino D, Baumann P, Giroud C, Rivier L, Eap CB. Very long half-life of paroxetine following intoxication in an extensive cytochrome P450 2D6 metabolizer. *Ther Drug Monit*. 2002; 24: 567–569.
30. Begre S, von Bardeleben U, Ladewig D, Jaquet-Rochat S, Cosendai-Savary L, Gollay KP, Kosel M, Baumann P, Eap CB. Paroxetine increases steady-state concentrations of (R)-methadone in CYP2D6 extensive but not poor metabolizers. *J Clin Psychopharmacol*. 2002; 22: 211–215.
31. Laine K, Tybring G, Hartter S, Andersson K, Svensson JO, Widen J, Bertilsson L. Inhibition of cytochrome P4502D6 activity with paroxetine normalizes the ultrarapid metabolizer phenotype as measured by nortriptyline pharmacokinetics and the debrisoquin test. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 70: 327–335.
32. Margolis JM, O'Donnell JP, Mankowski DC, Ekins S, Obach RS. R-, S-, and racemic fluoxetine N-demethylation by human cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1187–1191.
33. Harvey AT, Preskorn SH. Cytochrome P450 enzymes: interpretation of their interactions with SSRI. Part II. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 345–355.
34. Preskorn SH, Alderman J, Chung M, et al. Pharmacokinetics of desipramine coadministered with sertraline or fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 90–98.
35. Graff DW, Williamson KM, Pieper JA, Carson SW, Adams KF Jr, Cascio WE, Patterson JH. Effect of fluoxetine on carvedilol pharmacokinetics, CYP2D6 activity, and autonomic balance in heart failure patients. *J Clin Pharmacol*. 2001; 41: 97–106.
36. Walley T, Pirmohamed M, Proudlove C, Maxwell D. Interaction of metoprolol and fluoxetine. *Lancet* 1993; 341: 967–968.
37. Drake WM, Gordon GD. Heart block in a patient on propranolol and fluoxetine. *Lancet* 1994; 343: 425.
38. Gregor KJ, Way K, Young CH, James SP. Concomitant use of SSRI with other CYP2D6 or 3A4 metabolized medications: how often does it really happen? *J Affect Disorders* 1997; 46: 59–67.
39. Anzenbacher P, Urbánek K. Risk assessment: Drug Interactions. *Abstr. 12th Intl. Conf. Cytochromes P450, La Grande Motte, Sept 11–14, 2001. Abstr. No PL–32, p. 31.*
40. McRae AL, Brady KT. Review of sertraline and its clinical applications in psychiatric disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 888–892.
41. Weigmann H, Gerek S, Zeisig A, et al. Fluvoxamine but not sertraline inhibits the metabolism of olanzapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 410–413.
42. Harvey AT, Preskorn SH. Cytochrome P450 enzymes: interpretation of their interactions with selective serotonin reuptake inhibitors. Part II. *J Clin Psychopharmacol*. 1996; 16: 345–355.
43. Brosen K, Naranjo CA. Review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction studies with citalopram. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 275–283.
44. Koyama E, Chiba K, Tani M, Ishizaki T. Identification of human cytochrome P450 isoforms involved in the stereoselective metabolism of mianserin enantiomers. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278: 21–30.
45. Obach RS. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by constituents of St John's wort, an herbal preparation used in the treatment of depression. *J. Pharmacol. Exp. Therapeutics* 2000; 294: 88–98.
46. Markowitz JS, DeVane CL. The emerging recognition of herb-drug interactions with a focus on St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Psychopharmacol Bull.* 2001; 35: 53–64.
47. Gordon JB. SSRI and St John's wort: possible toxicity? *Am. Fam. Phys.* 1998; 57: 952–953.
48. Anzenbacher P, Jezdinský J. Lékové interakce extraktů třezalky tečkované a ginkgo biloba. *Klin. Farmakol. Farm* 2002; 16: 40.
49. Zhao Q, Xie C, Pescio-Koplowitz L, Jia X, Parier JL. Pharmacokinetic and safety assessments of concurrent administration of risperidone and donepezil. *J Clin Pharmacol*. 2003; 42: 180–186.
50. Johnson MD, Newkirk G, White JR. Clinically significant drug interactions. *Postgrad Med* 1999; 105: 193–222.
51. Werner U, Werner D, Rau T, Fromm MF, Hinz B, Brune K. Celecoxib inhibits metabolism of cytochrome P450 2D6 substrate metoprolol in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 74: 130–137.
52. www.rxlist.com/carvedilol
53. Morike KE, Roden DM. Quinidine-enhanced beta-blockade during treatment with propafenone in extensive metabolizer human subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1994; 55: 28–34.
54. Lotsch J, Skarke C, Tegeder I, Geisslinger G. Drug interactions with patient-controlled analgesia. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41: 31–57.
55. Dilger K, Greiner B, Fromm MF, Hofmann U, Kroemer HK, Eichelbaum M. Consequences of rifampicin treatment on propafenone disposition in extensive and poor metabolizers of CYP2D6. *Pharmacogenetics.* 1999; 9: 551–559.
56. Pfeffer F, Grube M. An organic psychosis due to a venlafaxine-propafenone interaction. *Int J Psychiatry Med.* 2001; 31: 427–432.
57. Yamreudeewong W, DeBisschop M, Martin LG, Lower DL. Potentially significant drug interactions of class III antiarrhythmic drugs. *Drug Safety* 2003; 26: 421–438.
58. Damy T, Pousset F, Caplain H, Hulot JS, Lechat P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between metoprolol and dromedrone in extensive and poor metabolizers healthy subjects. *Fundam Clin Pharmacol* 2004; 18: 113–123.
59. Eyer P. Unser Cytochrom P450: ein heiss begehrtes Entsorgungsunternehmen. *Der Anaesthetist* 2002; 51: 1–15.
60. Klotz U. Tramadol – the impact of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties on the clinical management of pain. *Arzneimittelforschung.* 2003; 53: 681–687.
61. Mason BJ, Blackburn KH. Possible serotonin syndrome associated with tramadol and sertraline coadministration. *Ann Pharmacother.* 1997; 31: 175–177.
62. Desta Z, Wu GM, Morocho AM, Flockhart DA. The gastroprokinetic and antiemetic drug metoclopramide is a substrate and inhibitor of cytochrome P450 2D6. *Drug Metab Dispos.* 2002; 30: 336–343.
63. Vengurlekar SS, Heitkamp J, McCush F, Velagaleti PR, Brisson JH, Bramer SL. A sensitive LC-MS/MS assay for the determination of dextromethorphan and metabolites in human urine application for drug interaction studies assessing potential CYP3A4 and CYP2D6 inhibition. *J Pharm Biomed Anal.* 2002; 30: 113–124.
64. Lungborg P. The effect of Propoxyphene pretreatment on the disposition of metoprolol and propranolol. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 263.
65. Hamelin BA, Bouayad A, Methot J, Jobin J, Desgagnés P, Poirier P, Allaire J, Dumesnil J, Turgeon J. Significant interaction between the nonprescription antihistamine diphenhydramine and the CYP2D6 substrate metoprolol in healthy men with high or low CYP2D6 activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2000; 67: 466–77.
66. Tucker GT. Advances in understanding drug metabolism and its contribution to variability in patient response. *Ther Drug Monitoring* 2000; 22: 110–113.
67. Martin-Facklam M, Drewe J, Haefeli WE. Arzneimittel-Interaktionen am cytochrom P450 system. *Dtsch Med Wschr* 2000; 125: 53–67.
68. Bultas J. Farmakogenetika aneb správný lék ve správné dávce pro správného nemocného. *Remedia* 2003; 13:152–157.