

KLINICKY VÝZNAMNÉ INTERAKCE LÉČIV GASTROINTESTINÁLNÍHO TRAKTU

Karel Urbánek

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Práce shrnuje nejvýznamnější lékové interakce běžně používaných léčiv gastrointestinálního traktu. Většina z nich interaguje ve fázi absorpce a může ovlivnit účinnost perorálně podávaných léčiv (antacida, prokinetika, sukralfát). Některé léky gastrointestinálního traktu, metabolizované cytochromem P450 (cisaprid, omeprazol), interagují ve fázi metabolismu. U látek se systémovým účinkem mohou být závažné i farmakodynamické interakce (spasmolytika, opioidní antidiarrhoika).

Klíčová slova: lékové interakce, gastrointestinální trakt, absorpce, metabolismus.

CLINICALLY IMPORTANT INTERACTIONS OF THE GASTROINTESTINAL DRUGS

This article summarizes the most important drug interactions of commonly used drugs of the gastrointestinal tract. The majority of them interacts in the absorption phase and possibly influences effectivity of orally administered drugs (antacids, prokinetics, sucralfate). Some of the gastrointestinal agents, metabolized by cytochrome P450 (cisapride, omeprazole) interact in the phase of metabolism. In the drugs with systemic effects the pharmacodynamic interactions may be also important (spasmolytics, opioid antidiarrhoeals).

Key words: drug interactions, gastrointestinal tract, absorption, metabolism.

Přestože léčiv gastrointestinálního traktu existuje velké množství a u každého z nich je v dokumentaci možno najít lékové interakce, skutečně významných interakcí, které byly opakovaně pozorovány u běžně používaných léků a mohly by negativně ovlivnit průběh léčby, není naštěstí příliš mnoho. Za klinicky významné považujeme nejen interakce s vysokou frekvencí výskytu, která byla potvrzena klinickými studiemi, ale samozřejmě i méně časté interakce se závažnými následky nebo i takové, které se vyskytují sice vzácně, ale zato u léků s velmi vysokou spotřebou v naší populaci.

Antacida

Antacida mohou ovlivňovat účinky velmi mnoha léků, především snížením jejich absorpce. Jednak zvyšují pH v žaludku a zpomalují jeho vyprazdňování, jednak se mohou přímo vázat s jiným lékem a vytvořit nevstřebatelný komplex. Pro praxi zde není nutné vyjmenovávat všechny zaznamenané interakce tohoto typu, neboť jejich značné množství vede k obecnému doporučení vyhýbat se současnému podání antacid s jinými léky. Současné podání antacid, obsahujících sloučeniny hliníku, s citráty (které jsou mj. pomocnou složkou rozpustných a šumivých tablet) nebo kyselinou askorbovou může zvýšit vstřebávání hliníku a tím zvýšit riziko nežádoucích účinků antacid. Účinnou prevencí je podávání antacid s nejméně 2–3hodinovým odstupem od aplikace jiných perorálních léků (1).

Pokud jsou antacida (ale i sukralfát) použita u pacientů, kterým je podávána enterální výživa nazogastrickou sondou, vzniká nerozpustný aluminium-proteinový komplex, který může jednak vyvolat horní dyspeptický

syndrom, jednak ucpat konec sondy (2). Byl popsán i vznik úplné obstrukce jícnu takto vzniklým bezoárem (3). Je-li podání antacid nebo sukralfátu považováno za nezbytné, doporučuje se přerušit aplikaci enterální výživy a sondu důkladně propláchnout.

Prokinetika

Látky s prokinetickým účinkem ovlivňují absorpci jiných léčiv – snižují vstřebávání ze žaludku (např. u digoxinu) a zvyšují absorpci z duodena (např. u paracetamolu nebo cyklosporinu). Tímto mechanismem mohou také zesílit účinky warfarinu a alkoholu (1). Účinky prokinetik oslabují látky s anticholinergními vlastnostmi a také opioidní analgetika.

Nejzávažnější lékové interakce ve skupině prokinetik vykazuje **cisaprid**. Je metabolizován formou 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4), jejíž inhibitory a kompetující substráty mohou významně potencovat jeho nežádoucí účinky. Jedná se především prodloužení QT intervalu a následné komorové arytmie. Interagovat tak mohou azolová antimykotika, makrolidy, statiny, některé inhibitory reverzní transkriptázy, inhibitory HIV proteáz a grapefruitová šťáva. Nebezpečná farmakodynamická interakce může nastat, je-li cisaprid kombinován s jinými látkami prodlužujícími QT interval, jako je chinin, antihistaminika astemizol a terfenadin, antiarytmika amiodaron a chinidin, tricyklická antidepresiva a fenotiazinová neuroleptika. Léky navozená porucha rovnováhy elektrolytů (např. diuretika) může zvýšit riziko arytmií vyvolaných cisapridem (4, 5). Pro uvedená rizika cisapridu je v posledních letech mezi prokinetiky preferován itoprid, který je z tohoto pohledu bezpečný.

Metoklopramid, jako antagonistu dopaminových receptorů, může vyvolávat nežádoucí extrapyramidové symptomy, jejichž riziko se zvyšuje při současném podávání jiných látek s podobnými vlastnostmi, tj. zejména neuroleptik. Farmakodynamickou interakcí také snižuje efektivitu léčby levodopou u Parkinsonovy choroby. Prodlužuje myorelaxační účinek sukcinylcholinu, na čemž se pravděpodobně podílí jeho inhibiční účinek na sérovou cholinesterázu (6), ale také mivacurii. Zvýšení toxicity je možné očekávat u lithia a antiepileptik (zejména karbamazepinu).

Léky vředové choroby

Antisekreční látky

Všechny látky této skupiny mohou teoreticky snižovat absorpci látek, jejichž vstřebávání je závislé na nízkém pH v žaludku, jako je například ketokonazol.

H2 antihistaminikum **cimetidin** je silným inhibitorem cytochromu P450, zvláště forem CYP3A4, CYP1A, CYP2C9 a CYP2D6. Může zvyšovat toxicitu všech substrátů těchto enzymů, je však prakticky zcela nahrazen novějšími H2 antihistaminiky (především ranitidinem a famotidinem), které již tyto interakce nevyvolávají (1).

Omeprazol, nejpoužívanější látka ze skupiny inhibitorů protonové pumpy, má pouze minimální lékové interakce, avšak vzhledem ke své metabolizaci CYP2C19 a CYP2C9 může potencovat účinek warfarinu (7), proto je třeba při nasazení nebo naopak vysazení omeprazolu u warfarinizovaných pacientů dbát zvýšené opatrnosti. Ostatní inhibitory protonové pumpy mají riziko interakcí shodné.

Antibakteriální látky

Z léků gastroduodenální vředové choroby jsou z hlediska interakcí nejrizikovější **makrolidová antibiotika**, užívaná k eradikaci *H. pylori*. Většina z nich může působit jako inhibitory CYP3A4, přičemž více klaritromycin, který je v této indikaci nejpoužívanější, než azitromycin. Také erytromycin, někdy používaný i jako prokinetikum má riziko této interakce poměrně vysoké. Inhibice CYP3A4 může zesilovat nežádoucí účinky statinů (rabdomyolýza), cisapridu, astemizolu a terfenadinu (proarytmogenní efekt), nifedipinu a felodipinu (hypotenze), midazolamu (útlum CNS) a ergotaminu (ergotismus) (1, 8).

Také **metronidazol**, používaný v gastroenterologii jednak v eradikačních kombinacích, jednak u idiopatických střevních zánětů, má některé závažné interakce. Především vykazuje tzv. disulfiramový efekt, tzn. v kombinaci s alkoholem může vyvolat nevolnost a závažné zvracení, podmíněné inhibicí alkoholdehydrogenázy (1, 8). Je-li podáván současně s warfarinem, inhibuje metabolismus jeho S-izomeru cestou CYP2C9, což často vede k výraznému zesílení antikoagulační aktivity (9). V případě nutnosti současného podávání se doporučuje sledovat po několik dnů protrombinový čas a upravit dávkování warfarinu. Zvýšení toxicity při léčbě metronidazolem bylo popsáno i u fenytoinu, lithia a fluorouracilu (8).

Mukoprotektiva

U **sukralfátu** jsou popsány interakce podobné jako u antacid, proto se doporučuje podávat perorální léky s dvouhodinovým odstupem od požití sukralfátu. V případě antacid postačuje od aplikace sukralfátu třicetiminutový odstup. U enterální výživy je doporučen odstup alespoň jedné hodiny (viz výše).

Spazmolytika

U neurotrofních spazmolytik, jako je **butylskopolamin**, **fenpiverin** nebo oxyfenonium, lze očekávat adici účinků, samozřejmě včetně periferních nežádoucích účinků, se všemi látkami s antimuskarinovým účinkem. Může jít o neuroleptika, antidepresiva, některá antihistaminika a antiparkinsonika. Látky s parasympatometickým účinkem naopak účinek těchto spazmolytik antagonizují (1).

Střevní protizánětlivá léčiva

Sulfasalazin je pro-drug, které se rozkládá působením anaerobních bakterií v tlustém střevě na protizánětlivě aktivní 5-aminosalicylát (mesalazin) a sulfapyridin. Užívání širokospektrých antibiotik, které mění složení normální střevní mikroflóry, může významně redukovat uvolnění aktivní složky

a tím i protizánětlivý účinek sulfasalazinu (10). Sulfasalazin také snižuje absorpci folátů, která je u pacientů s idiopatickými střevními záněty často sama o sobě nedostatečná (8).

Mesalazin, pokud je podáván ve formě tablet potahovaných syntetickou pryskyřicí (v přípravcích Asacol, Salofalk), je uvolňován při pH vyšším než 7, tedy v terminálním ileu a tlustém střevě. Léčiva, která snižují pH v distálních částech GIT, především laktulóza, laktitol a také dietní doplňky s vysokým obsahem vlákniny, mohou snížit nebo zpomalit uvolnění mesalazinu z těchto tablet. Některé práce však existenci této interakce popírají (11).

Laxativa

Všechna laxativa mohou snižovat absorpci perorálně podaných léčiv z GIT. Přestože neexistují podrobné studie, i vzhledem k rozšířenému nadužívání projímadel je nezbytné nezapomínat na možnost vzniku této interakce.

Antidiarrhoika

Všechny látky zpomalující střevní motilitu mohou zpomalovat absorpci jiných léčiv, jejichž účinek tím však obvykle nebývá snížen, pravděpodobněji spíše dojde ke zpomalení nástupu jejich účinku.

Kodein patří mezi slabé agonisty opioidních receptorů, proto může potencovat účinky všech opioidů a centrálně tlumivých látek. Vzhledem k tomu, že byl zaznamenán výskyt velmi závažné reakce, projevující se excitací, svalovou rigiditou, rudnutím, pocením, hyperpyrexii a bezvědomím, při současném podávání opioidů (pethidinu a morfinu) a inhibitorů monoaminooxidázy, včetně selektivních (antiparkinsonika selegilinu a antidepresiva moklobemidu), nedoporučuje se podávat ani kodein současně s těmito látkami (12). Mechanismus

vzniku této interakce není znám. Prakticky totožné interakce lze čekat u **difenoxylátu**, který má chemickou strukturu podobnou pethidinu, zatímco **loperamid**, který neproniká do CNS, závažné lékové interakce nevykazuje.

Aktivní uhlí váže na svůj povrch jak toxiny, tak samozřejmě i léky. Významné snížení absorpce lze očekávat až od dávek nad 8 g, zatímco dávky 1 – 2 g aktivního uhlí jsou minimálně účinné (8). Přesto je vhodné dodržet časový odstup jedné hodiny mezi požitím aktivního uhlí a ostatních léčiv.

Pankreatické enzymy

Pankreatin podáván při insuficienci zevní sekrece slinivky břišní významně inhibuje absorpci kyseliny listové, neboť s ní vytváří nerozpustné komplexy (13). Zejména při dlouhodobé substituční léčbě je třeba kontrolovat hladiny folátů a reagovat na případný deficit.

Závěr

Přestože většina léčiv GIT nepatří mezi léky s vysokým potenciálem lékových interakcí, u některých z nich je třeba se vyvarovat kombinací, které mohou vést k nežádoucím efektům. Zvláště je třeba zdůraznit rizikovitost antacid, která jsou považována za bezpečná a z toho důvodu jsou pacienti často užívána bez vědomí lékaře. Zvláště u starších osob s mnohotnou medikací je třeba pečlivě zvážovat přínosy a rizika podání takových látek. U léčiv s nebezpečnými interakcemi ve fázi metabolismu je v poslední době zřetelná snaha o jejich nahrazení látkami, které takové interakce nevykazují. To je také nejúčinnější cesta v předcházení závažných nežádoucích účinků vyvolaných lékovými interakcemi.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 151100003.

Literatura

1. Sweetman SC (Ed.) Martindale. The complete drug reference. 33rd edition. Great Britain, Pharmaceutical Press, London 2002.
2. Valli C, Schulthess H-K, Asper R, et al. Interactions of nutrients with antacids: a complication during enteral tube feeding. *Lancet* 1986; 1 (8483): 747–748.
3. Rowbottom SJ, Wilson J, Samuel L, Grants IS. Total oesophageal obstruction in association with combined enteral feed and sucralfate therapy. *Anaesth Intensive Care* 1993; 21(3): 372–4.
4. Bedford TA, Rowbotham DJ. Cisapride: drug interactions of clinical significance. *Drug Safety* 1996; 15: 167–175.
5. Michalets EL, Williams CR. Drug interactions with cisapride: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 49–75.
6. Kao YJ, Tellez J, Turner DR. Dose-dependent effect of metoclopramide on cholinesterases and suxamethonium metabolism. *Br J Anaesth*. 1990; 65(2): 220–224.
7. Sutfin T, Balmer K, Bostrom H, et al. Stereoselective interaction of omeprazole with warfarin in healthy men. *Ther Drug Monit* 1989; 11:176–184.
8. Stockley IH. Drug interactions. 5th Edition. London. Pharmaceutical Press 1999.
9. O'Reilly RA. The stereoselective interaction of warfarin and metronidazole in man. *N Engl J Med* 1976; 295: 354–357.
10. Houston JB, Day J, Walker J. Azo reduction of sulphasalazine in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14: 395–398.
11. Hussain FN, Ajjan RA, Moustafa M, Weir NW, Riley SA. Mesalazine release from a pH dependent formulation: effects of omeprazole and lactulose co-administration. *Br J Clin Pharmacol*. 1998; 46(2): 173–175.
12. Livingston MC, Livingston HM. Monoamine oxidase inhibitors: an update on drug interactions. *Drug Safety* 1996; 14: 219–227.
13. Russel RM, Dutta SK, Oaks EV, et al. Impairment of folic acid absorption by oral pancreatic extracts. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 369–373.