

Tab. 3. Příklady substrátů, inhibitorů a induktorů vybraných isoenzymů cytochromu P450 a UGTs (4, 21, 22)

isoforma	substráty	inhibitory	induktory
CYP1A2	amitriptylin, duloxetin, fluvoxamin, klozapin, leflunomid, lidokain, mexiletin, mirtazapin, olanzapin, propranolol, ropivakain, talidomid, teofylin, tizanidin, zolmitriptan, zolpidem	acyklovir, alopurinol, amiodaron, ciprofloxacín, ethinylestradiol, fluvoxamin, isoniazid, mexiletin, propafenon, propranolol, tiklopidin, verapamil	kouření, omeprazol, rifampicin, ritonavir, tipranavir, teriflunomid
CYP2C9	amitriptylin, diklofenak, glimepirid, glipizid, ibuprofen, indometacin, meloxicam, naproxen, nateglinid, tamoxifen, S-warfarin	amiodaron, flukonazol, fluvoxamin, izoniazid, kotrimoxazol, metronidazol, paroxetin, sertralín, vemurafenib, vorikonazol, zafirlukast	aprepitant, bosentan, dabrafenib, darunavir, enzalutamid, rifampicin, ritonavir
CYP2C19	citalopram, paroxetin, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, proguanil, propranolol, rabeprazol	esomeprazol, flukonazol, fluoxetin, fluvoxamin, lansoprazol, loratadin, modafinil, moklobemid, omeprazol, paroxetin, tiklopidin, vorikonazol	apalutamid, efavirenz, enzalutamid, lopinavir, rifampicin, ritonavir, tipranavir
CYP3A4/5	alprazolam, amiodaron, atazanavir, atorvastatin, blokátory kalciových kanálů, cyklosporin, domperidon, donepezil, eplerenon, hydrokortison, imatinib, indinavir, irinotekan, klaritromycin, midazolam, quetiapin, rivaroxaban, sildenafil, simvastatin, sufentanyl, takrolimus, tikagrelor, tolvaptan, tyrozin-kinázové inhibitory, vinkristin, R-warfarin, zolpidem	amiodaron, ciprofloxacín, diltiazem, flukonazol, imatinib, indinavir, itraconazol, ketokonazol, klaritromycin, kobicistat, metronidazol, posakonazol, ritonavir, saquinavir, verapamil, vorikonazol	aprepitant, dexametazon, metamizol, mitotan, modafinil, prednison, rifampicin, tipranavir, vemurafenib, vinblastin
UGT1A1	atazanavir, buprenorfin, estradiol, ethinylestradiol, etoposid, ezetimib, fulvestrant, furosemid, irinotekan, karvedilol, klozapin, kyselina salicylová, levofloxacin, moxifloxacin, naltrexon, paracetamol, raloxifen, raltegravir, simvastatin, thyroxin, warfarin	UGTs: atazanavir, dapagliflozin, diazepam, diklofenak, entakapon, everolimus, flukonazol, ibuprofen, indometacin, ketokonazol, ketoprofen, kodein, levotyroxin, metadon, morfin, naproxen, sertralín, takrolimus, trimetoprim, tyrozin kinázové inhibitory, zafirlukast	UGTs: dexametazon, ethinylestradiol, ganciklovir, klofibrát, kouření tabáku, rifampicin, ritonavir
UGT1A4	haloperidol, chlorpromazin, itraconazol, ketotifen, klozapin, kyselina salicylová, olanzapin, paracetamol, posakonazol, takrolimus, tamoxifen, vorikonazol		
UGT2B7	buprenorfin, dabigatran, diklofenak, dobutamin, ezetimib, flukonazol, furosemid, haloperidol, ibuprofen, indometacin, karvedilol, kodein, kyselina salicylová, lorazepam, morfin, naloxon, paracetamol, propranolol, tamoxifen, tramadol		

bitory“). Výsledkem působení „induktorů“ je zvýšená metabolizace „substrátů“ vedoucí ke snížení jejich účinku, naopak vlivem „inhibitorů“ může dojít ke snížené metabolizaci „substrátů“ a intoxikaci pacienta (graf 1). V případě podávání „substrátu“ ve formě neúčinného proléčiva, které se v organismu musí nejprve metabolizovat na farmakologicky aktivní metabolit, je účinek opačný. Přidaný „induktor“ zvyšuje metabolizaci tohoto „substrátu“ na aktivní metabolit s rizikem zvýšení jeho účinku a toxicity, naopak „inhibitor“ snižuje metabolizaci proléčiva na účinnou formu a tím dochází ke snížení jeho terapeutického účinku. Tento proces je závislý na dávce (respektive koncentraci) daného léčiva a může zahrnovat několik různých isoenzymů CYP P450, UGTs nebo obou

systémů současně. Některá léčiva mohou u určitého isoenzymu působit jako induktor a u jiného isoenzymu jako inhibitor. Co se týká vlastních antiepileptik, fenobarbital, primidon, fenytoin a karbamazepin působí jako hlavní induktory isoenzymů CYP P450, zatímco kyselina valproová je známým inhibitorem. Kromě indukčního vlivu na isoenzymy CYP P450 jsou uvedena AEP současně induktory isoenzymů skupiny UGTs, kyselina valproová v tomto systému působí také jako inhibitor. Karbamazepin je navíc cestou CYP3A4 schopen během prvních tří týdnů po nasazení indukovat svůj vlastní metabolismus (autoindukce). Interakce zahrnující indukci metabolizujících enzymů probíhají pomaleji než interakce inhibiční, protože indukce vyžaduje syntézu nových

proteinů a může tedy trvat několik dní nebo i týdnů než je klinický efekt interakce patrný. V případě enzymatické inhibice závisí časový průběh interakce na eliminačním poločasu původního (tj. ovlivněného) léčiva, takže se po vysazení interagujícího léčiva zvýší aktivita ovlivněného léčiva tím rychleji, čím kratší je jeho biologický poločas (16). S lékovými interakcemi je spojen pojem „fenokonverze“, kterým je v odborné literatuře označován nesoulad („mismatch“) mezi genotypicky predikovanou (genotyp) a skutečnou, ne-genetickými faktory ovlivněnou (fenotyp) schopností jedince metabolizovat léčiva zejména pomocí cytochromu P450. Tato genotypicko-fenotypická neshoda může mít významné klinické důsledky a může vyústit v suboptimální léčbu pacienta (17).