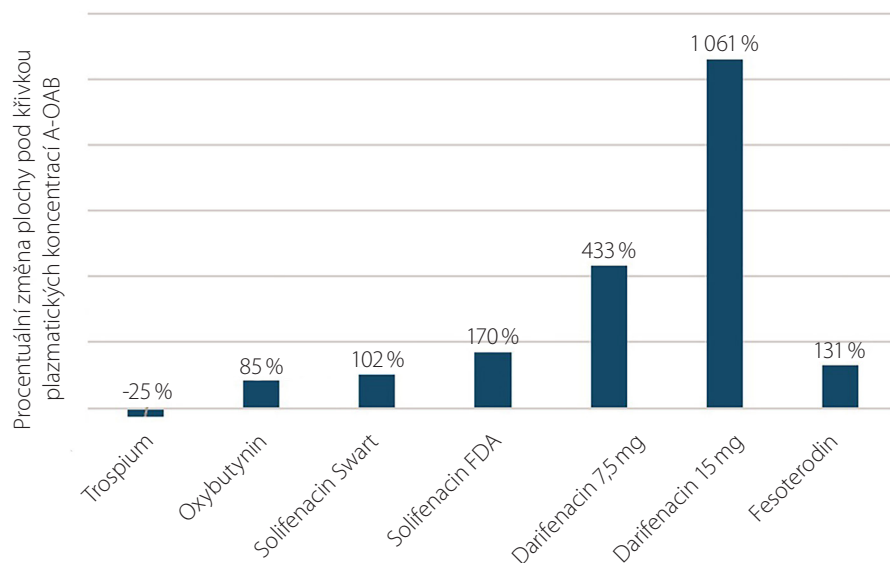


v denních dávkách 400 mg. Výjimkou byla studie Swart et al. (2006) (22), kde dávky ketokonazolu činily 200 mg denně (což je zřejmě příčinou rozdílu mezi vzestupem darifenacinu ve studii Swart a ve studii FDA, kde denní dávka ketokonazolu byla 400 mg). Trospium nepodléhá metabolizaci CYP3A4, ale není vyloučeno, že je substrátem P-glykoproteinu (P-gp). Bylo spekulováno, že by klarithromycin, který je středně silným inhibitorem P-gp, mohl v gastrointestinálním traktu snížit eflux trospia zpět do lumen střeva a zvýšit tak jeho plazmatické koncentrace. Ve studii Abebe et al. (2019) (23) u 12 zdravých dobrovolníků však jednorázové podání 500 mg klarithromycinu spolu s 30 mg trospia vedlo nikoli ke zvýšení, ale ke **snížení** AUC trospia o 25 % (-56 až +1 na 90% hladině spolehlivosti) a snížení C_{max} trospia o 36 % (-55 až -11 na 90% hladině spolehlivosti). Při intravenózní aplikaci klarithromycin neovlivnil AUC ani C_{max} trospia podaného též intravenózně, došlo pouze ke statisticky významnému zvýšení distribučního objemu trospia zhruba o 27 %. Autoři přisuzují pokles biologické dostupnosti trospia při perorální aplikaci s klarithromycinem k urychlení střevní pasáže (klarithromycin totiž, podobně jako jiné makrolidy, působí jako prokinetikum) a považují zmíněnou interakci za klinicky nevýznamnou.

V ČR držitelé registračního rozhodnutí pro přípravky obsahující A-OAB zpravidla na interakci se silnými inhibitory CYP3A4 upozorňují (oxybutynin), nebo při takové kombinaci doporučují snížit prvou dávku na polovinu a pak titrovat (propiverin), nepřekračovat základní dávku (solifenacin), nebo je současné podávání kontraindikováno (darifenacin). Držitel registračního rozhodnutí pro přípravek Toviaz® (fesoterodin) v ČR při současném podávání silných inhibitorů CYP3A4 doporučuje nepřekračovat základní dávku fesoterodinu 4 mg denně, ale při mírné renální insuficienci současné podávání nedoporučuje a při střední a závažné renální insuficienci je kontraindikuje. Při závažné renální insuficienci je s fesoterodinem nedoporučeno i současné podávání středně silných inhibitorů CYP3A4 (Tab. 2). Dotyčný držitel rozhodnutí upozorňuje, že zvláště citliví na interakce s inhibitory CYP3A4 mohou být pomalí metabolizátoři CYP2D6, u kterých bylo pozorováno zvýšení

Graf 4. Vliv silných inhibitorů CYP3A4 na plochu pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) anticholinergik užívaných k léčbě OAB. Zdroje údajů: trospium – Abebe et al. (2019) (23); oxybutynin – Lukkari et al. (1997) (21); solifenacin – Swart et al. (2006) (22); solifenacin – FDA (24), darifenacin – FDA, Vesicare® (24) a Enablex® (25); fesoterodin – Malhorta et al. (2009) (26); grafem jsou znázorněny hodnoty dosažené u rychlých metabolizátorů CYP2D6, u pomalých metabolizátorů činil vzestup AUC fesoterodinu o 146 %



AUC a C_{max} aktivního metabolitu fesoterodinu 2násobně, respektive 1,7násobně (aniž by byl současně podáván inhibitor CYP3A4). Současné podávání silného inhibitoru CYP2D6 může u těchto pacientů vést ke zvýšené expozici a nežádoucím účinkům. Snížení dávky na 4 mg může být nezbytné.

Kromě inhibitorů CYP3A4 interagují s léky k terapii OAB také **induktory CYP3A4**, mezi které patří karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, z novějších léků pak apalutamid nebo enzalutamid, dále třezalka tečkovaná a některé další byliny, jejichž souběžné podávání urychluje metabolizaci léků – substrátů CYP3A4. Cílené studie s léky OAB s výše zmíněnými induktory nebyly dosud provedeny, ale například v jedné studii rifampicin (vzorový induktor CYP3A4) podávaný v dávkách 600 mg denně snížil AUC **fesoterodinu** o 75 %, viz Malhorta et al. (2009) (26). Proto již při jejich několikadenním podávání lze předpokládat klinicky významné snížení plazmatických koncentrací, a tedy i účinnosti terapie OAB zejména u **darifenacinu** a zřejmě též i **solifenacinu**.

Na závěr této kapitoly třeba upozornit, že **darifenacin** je středně silný inhibitor CYP2D6 a že může způsobit vzestup substrátů této oxidázy. V dosud nepublikované studii č. 1009, viz FDA, přípravek Enablex® s obsahem darifenacinu (25), u 14 zdravých dobrovolníků vlivem darifenacinu došlo ke zvýšení plochy

pod křivkou **imipraminu** o 70 % (42–103 % na 90% hladině spolehlivosti) a ke zvýšení jeho maximálních plazmatických koncentrací o 57 % (31–89 % na 90% hladině spolehlivosti). Dále došlo ke zvýšení pod křivkou hlavního metabolitu imipraminu **desipraminu** o 263 % (187–359 % na 90% hladině spolehlivosti) a zvýšení jeho maximálních plazmatických koncentrací o 253 % (184–347 % na 90% hladině spolehlivosti). Z výše uvedeného vyplývá, že při současném podávání obou léků je třeba zvýšené opatrnosti pro riziko vzniku nežádoucích účinků imipraminu. Navíc oba léky mají anticholinergní působení antimuskarinového typu (27). Totéž platí i pro jiná tricyklická antidepresiva (například amitriptylin) a také pro paroxetin, ke zvýšení plazmatických koncentrací by mohlo dojít i u mirtazapinu, venlafaxinu, metoprololu, nebivololu a dalších substrátů CYP2D6.

Lékové interakce agonistů adrenergních β_3 receptorů

Lékové interakce mirabegronu

Mirabegron je selektivní sympatomimetikum působící agonisticky na adrenergní β_3 receptory. Podle SmPC přípravku Betmiga® (mirabegron) mezi časté nežádoucí účinky patří proto tachykardie, bolest hlavy a závrať a mezi méně časté palpitace a fibrilace síní.