

Lékové interakce v psychiatrii – teorie a praxe

MUDr. Michal Prokeš, PharmDr. Josef Suchopár

Infopharm, a.s., Praha

Lékové interakce jsou jedním z důležitých lékových problémů v moderní medicíně. V tomto přehledovém článku popisujeme lékové interakce antipsychotik a antidepresiv a přikládáme doporučení, jak přistupovat k lékovým interakcím v běžné lékařské praxi. Mnoho lékových interakcí v psychiatrii je způsobeno farmakokinetickým působením mezi interagujícími léky, kdy jejich plazmatické koncentrace jsou změněny inhibicí nebo indukci izoenzymů cytochromu P 450, zejména CYP2D6 a CYP3A4, a glykoproteinu P. Předepisující lékaři by měli zvažovat rizika a přínosy kombinované terapie u individuálních pacientů a přijímat opatření, aby minimalizovali nežádoucí účinky léků.

Klíčová slova: lékové interakce, antipsychotika, antidepresiva.

Drug interactions in psychiatry in theory and in practice

Drug interactions are one of the common drug-related problems in modern medicine. In this review the mechanisms of drug-drug interactions (DDI) of antipsychotics and antidepressants are presented as well as common guidance for general approach to DDIs in medical praxis. Many of the DDIs in psychiatric praxis are generated by pharmacokinetic action between interacting drugs, where their plasma concentrations are changed by inhibition or induction of cytochrom P 450 isoenzymes, mainly by CYP2D6 or CYP3A4, and of P-glycoprotein. Prescribing physicians should consider risks and benefits of combined drug therapy in individual patients and take measures to minimize the adverse drug reactions.

Key words: drug-drug interactions, antipsychotic drugs, antidepressives, QT interval prolongation, serotonin syndrome.

Psychiatr. praxi 2015; 16(2): 51–55

Úvod, rozdělení lékových interakcí a jejich mechanismy

Léková interakce je stav, kdy jeden lék mění účinky druhého léku. Buď dochází ke zvýšení účinku žádoucího i účinků nežádoucích, nebo dochází ke snížení účinku a pacient je ohrožen selháním léčby. Interakce může též spočívat ve zvýšení četnosti nežádoucích účinků (např. zvýšení incidence krvácení z GIT při kombinaci NSA a SSRI). Může vzniknout i zcela jiný účinek, například kombinace určitého antidepresiva a určitého makrolidového antibiotika může vyvolat srdeční arytmii (viz níže). Jako potenciální léková interakce je označován stav, kdy pacient užívá dva nebo více léků, o kterých je známo, že spolu interagují.

Lékové interakce provázejí farmakoterapii od nepaměti, přičemž znalosti o nich se vyvíjí. Klinický význam a praktické důsledky lékových interakcí mohou být velmi různé, a snad i proto jsou lékové interakce na jedné straně bagatelizovány nebo na druhé straně přijímány až nekriticky s tím, že jejich samotná existence je považována za kontraindikaci současného podávání příslušných léků. Oba tyto přístupy jsou škodlivé pro pacienta, který na jedné straně může být ohrožen léky a na straně druhé vlastní nemocí v důsledku nepodání léků. Cílem této práce je poskytnout přehled nejčastějších typů lékových interakcí a poskytnout obecný návod, jak nebezpečí interakcí minimalizovat.

Lékové interakce jsou jednou z hlavních příčin poškození pacientů léky. Jak často do-

chází k poškození pacientů léky, ukazuje studie autorů Pirmohamed et al, 2004 (1), ve které bylo zjištěno, že poškození léky bylo příčinou 6,5 % všech hospitalizací. Přepočteno na poměry v ČR by to znamenalo zhruba 40 tisíc hospitalizací z důvodů poškození léky za rok. Počet klinicky významných lékových interakcí popisovaných v učebnicích dosahuje řádově desítek tisíc lékových kombinací, z toho je několik tisíc kombinací kontraindikovaných. Rozsah tohoto sdělení dovoluje zmínku pouze o nepatrném zlomku z nich, přičemž vybrány byly nejčastější a nejvíce závažné lékové interakce u léků užívaných v psychiatrii.

Podle mechanismu interakce dělíme interakce na interakce farmakokinetické a farmakodynamické. Při farmakokinetických interakcích jeden lék mění plazmatické koncentrace druhého léku, což následně mění jeho účinky; interakce přitom může probíhat na čtyřech základních úrovních, pro které existuje akronym ADME (absorpce, distribuce, metabolismus a exkrece). Absorpci léků z gastrointestinálního traktu můžeme výrazně snížit, podáme-li současně aktivní (živočišné) uhlí nebo kaolin, které jsou užívány k léčbě průjmů, nebo pryskyřice užívané ke snižování cholesterolu. Snižováním kyselosti žaludku antacidy lze minimalizovat vstřebávání léků závislých na nízkém pH žaludečních šťáv, jako jsou např. azolová antimykotika. Exkrece léků rozpustných ve vodě, která jsou přednostně vylučována ledvinami, je ovlivňována změnou glomerulární filtrace, pH moči nebo bloádou

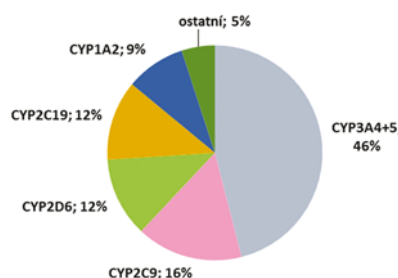
(či naopak potenciací) aktivního transportu léků v tubulech. V tomto článku se dále budeme zabývat především interakcemi způsobenými změnou rychlosti metabolizace léků na izoenzyme cytochromu P450 a zmíníme se též o glykoproteinu P.

Při farmakodynamických interakcích jeden lék mění účinek druhého léku jiným než farmakokinetickým způsobem. Obecně se uvádí, že 2/3 lékových interakcí jsou farmakodynamické, řada z nich je lékařům dobře známa. Například tlumivý účinek benzodiazepinů je potencován jinými tlumivými léky, anticholinergní působení fenothiazinů a tricyklických antidepresiv je vzájemně zvyšováno a dále je potencováno jinými léčivy s anticholinergním působením, například močovými spasmolytiky. Všeobecně známá je i interakce mezi antidepresivy SSRI a nesteroidními antiflogistiky, kdy dochází ke zvýšení rizika krvácení do gastrointestinálního traktu z poškozené sliznice žaludku. Ve zvláštním článku se pak budeme zabývat dvěma méně známými farmakodynamickými interakcemi, které mohou v prvním případě vyústit v potenciálně fatální arytmii torsade de pointes a ve druhém případě mohou způsobit serotoninový syndrom.

Farmakokinetické interakce na úrovni metabolismu léčiv

Wieners et al, 2005 (2) ve skupině 200 nejčastěji předepisovaných léků v USA v roce 2002 zjistili, že pouze 27 % z nich je z organismu vy-

Graf 1. Podíl léků metabolizovaných na různých izoenzymech 450 (Wienkers et al, 2005)



lučováno močí nebo žlučí v nezměněné formě a že zbývajících 73 % je v organismu nejprve metabolizováno. U dvou třetin z léčiv, která jsou metabolizována, tato metabolizace probíhá prostřednictvím **cytochromu P450**, který je lokalizován především v játrech a ve střevě. Cytochrom P450 tvoří pestrou rodinu asi 100 izoenzymů, z nichž 50 je u člověka významných. Podíl léků metabolizovaných na jednotlivých izoenzymech, jaký zjistili Wienkers et al, 2005 (2), je znázorněn v grafu 1.

Léky metabolizované na vybraných izoenzymech cytochromu P450:

- Nejvíce farmakokinetických interakcí léků v psychiatrii způsobuje CYP2D6, řada psychiatrických léčiv je na tomto izoenzymu metabolizována (jinak řečeno, jsou substráty CYP2D6) a některé léky jsou jeho silnými inhibitory. Substrátem CYP2D6 jsou například některá antidepresiva, jako je například fluoxetin, antipsychotika, opioidní analgetika, beta-blokátory a další léky.
- Na CYP3A4 je metabolizována polovina léků, které podléhají biotransformaci na izoenzymech P450. Substrátem CYP3A4 jsou některá antipsychotika, některé statiny, blokátory kalciového kanálu, hypnotika a antiarytmika a řada dalších léků.
- Na CYP2C9 je metabolizován např. warfarin, některá perorální antidiabetika a další léky.

Rychlost metabolizace léčiv je možno změnit jinými léčivy, a to ve smyslu zpomalení, nebo urychlení jejich metabolizace. Látky, které zpomalují rychlost metabolizace na určitých izoenzymech, se nazývají inhibitory. Inhibitorem CYP2D6 je například i výše uvedený fluoxetin, je totiž obvyklé, že jedna léčivá látka může být zároveň substrátem i inhibitorem. Pokud budeme souběžně podávat haloperidol a fluoxetin, dojde ke vzestupu plazmatických koncentrací haloperidolu, který je substrátem CYP2D6, což může zvýšit intenzitu nežádoucích účinků haloperidolu.

Kromě inhibitorů existují i induktory jednotlivých izoenzymů, které zvyšují rychlost metabolizace, jako je například karbamazepin (CYP2C19 a CYP3A4) nebo fenytoin (CYP2C9 a CYP3A4).

Tabulka 1 poskytuje přehled antipsychotik a antidepresiv, které jsou substráty metabolizované vybranými izoenzyme P450, a inhibitory a induktory těchto izoenzymů, které mohou změnit rychlost metabolizace uvedených substrátů.

Interpretaci dat uvedených v tabulce 1 vysvětlíme prostřednictvím interakcí antidepresiv typu SSRI, jak je znázorněno na obrázku 1. V tabulce uvedené uprostřed obrázku například zjistíme, že fluoxetin je substrátem CYP2C9 a CYP2D6. Proto jeho metabolizaci zpomalují jak inhibitory CYP2C9 (kyselina valproová, amiodaron a flukonazol), tak i inhibitory CYP2D6 (např. levopromazin, moklobemid a celekoxib). Uvedené léky tedy mohou zvýšit plazmatické koncentrace fluoxetinu, ale ne vždy má taková interakce klinický význam. Pokud zablokujeme jednu cestu metabolizace, lék stále ještě může být metabolizován jinými cestami. Také stupeň inhibice u různých léků bývá rozdílný a různá je i odolnost jednotlivých pacientů. Kromě toho mezi levomepromazinem a citalopramem dochází k farmakodynamické interakci, kdy je

u citlivých pacientů prodlužován interval QT, a moklobemid podaný spolu s SSRI může indukovat vznik serotoninového syndromu. Další farmakodynamická interakce spočívá v tom, že fluoxetin zvyšuje četnost krvácení z žaludeční sliznice vyvolané celekoxibem, který patří do skupiny nesteroidních antiflogistik, jejichž škodlivé působení na žaludeční sliznici je potencováno antidepresivou SSRI.

Protože fluoxetin je zároveň i inhibitorem CYP2D6, zpomaluje biotransformaci léků, které jsou na CYP2D6 metabolizovány, a to například amitriptylinu, imipraminu, nortriptylinu apod. Všechny tyto interakce uvedené na obrázku 1 jsou klinicky významné, nastává zvýšení plazmatických koncentrací uvedených léků a zvyšuje se i riziko vzniku nežádoucích účinků z předávkování. Snad nejsilnější taková interakce byla prokázána u kombinace fluoxetinu s amitriptylinem, kde plazmatické koncentrace amitriptylinu narostly dvojnásobně a plazmatické koncentrace nortriptylinu, který je metabolitem amitriptylinu, devítinásobně, jak uvádí el-Yazigi et al, 1995 (3). Preskorn et al, 1997 (4) popsali kazuistiku pacienta, který užíval amitriptylin 150 mg denně a fluoxetin 40 mg denně, který zemřel na intoxikaci amitriptylinem. Přesto se i u této interakce vyskytují pacienti, u nichž k žádnému nárůstu koncentrací amitriptylinu nedochází. Důvodem může být genetická odchylka CYP2D6 (viz níže, genetický polymorfismus).

Fluoxetin též zpomaluje metabolizmus tramadolu a kodeinu, ale oproti již uvedeným lékům **SNIŽUJE** jejich účinek: Tramadol a kodein jsou totiž proléčiva, jejich metabolizaci teprve vzniká aktivní léčivá látka. Je-li tato metabolická cesta zpomalena, množství aktivní léčivé látky je sníženo.

Z obrázku 1 můžeme též vyčíst, že i paroxetin nebo sertralín (které jsou také inhibitory CYP2D6) mohou zvýšit plazmatické koncentra-

Tabulka 1. Antipsychotika a antidepresiva a léky, které mohou měnit rychlost jejich metabolismu

CYP	Substráty		Inhibitory*	Induktory*
	Antipsychotika	Antidepresiva		
CYP1A2	Klozapin, olanzapin, quetiapin	Fluvoxamin, imipramin, klomipramin, duloxetin, mirtazapin	Fluvoxamin, ciprofloxacin , norfloxacin, amiodaron, propafenon, tiklopidin, kombinovaná perorální kontraceptiva, methoxsalen,	Fenytoin, karbamazepin, koufeni, montelukast, omeprazol, lansoprazol, <i>fenobarbital</i>
CYP2D6	Chlorpromazin, levomepromazin, flufenazin, haloperidol, zuklopentihixol, klozapin, risperidon	Amitriptylin, dibenzepin, fluoxetin, fluvoxamin, imipramin, klomipramin, maprotilin, nortriptylin, paroxetin, sertralín, trazodon, venlafaxin, duloxetin, mirtazapin	Dronedaron, fluoxetin, paroxetin, bupropion, terbinafin , cinacalcet, amiodaron, propafenon, fluvoxamin, sertralín, duloxetin, moklobemid, klomipramin, levomepromazin, celekoxib, ritonavir, <i>chlorpromazin</i>	Rifampicin
CYP3A4	Risperidon, haloperidol, ziprasidon, quetiapin, aripiprazol, klozapin	Amitriptylin, imipramin, klomipramin, trazodon, mirtazapin	Klarithromycin, ketokonazol, itraconazol , flukonazol, verapamil, diltiazem, <i>amiodaron</i> , omeprazol, grapefruitová šťáva	Karbamazepin, rifampicin, fenytoin, fenobarbital , omeprazol, třezalka tečkovaná

*Silné inhibitory jsou uvedeny tučně, středně silné normálním fontem a slabé kurzivou

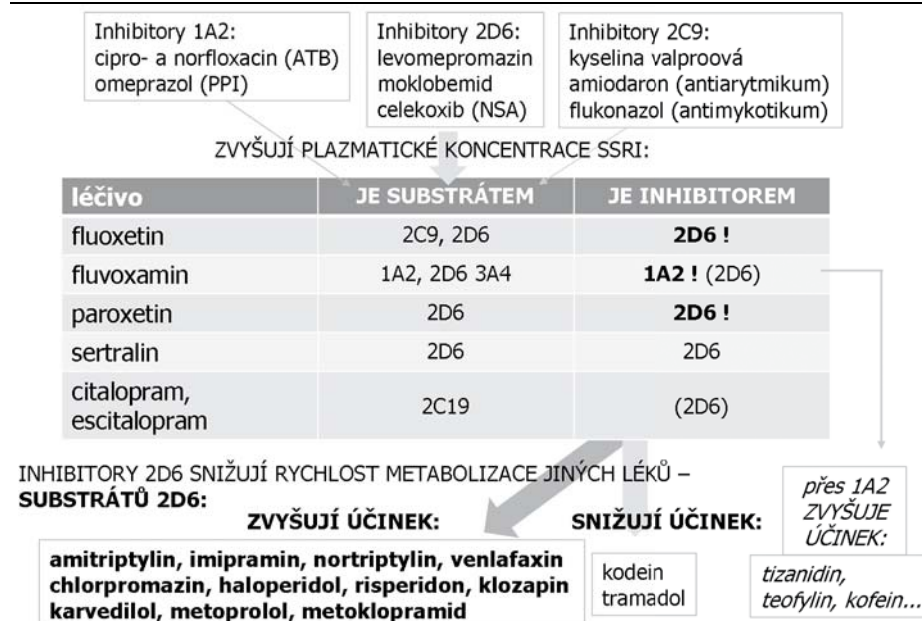
ce i účinek amitriptylinu a ostatních substrátů CYP2D6. Citalopram i escitalopram jsou pouze slabými inhibitory CYP2D6, a proto k takové klinicky významné farmakokinetické interakci nedochází, ale spolu s chlorpromazinem a haloperidolem mohou způsobit prodloužení intervalu QT. Fluvoxamin je silným inhibitorem CYP1A2, proto zvyšuje plazmatické koncentrace i účinky kofeinu, tizanidinu a teofylinu. Bohužel skutečnost je ještě složitější než uvedené schéma, neboť na obrázku s prostorových důvodů nemohly být uvedeny všechny izoenzymy, na kterých se SSRI metabolizují, a tak některé interakce znázorněny nebyly (např. skutečnost, že fluvoxamin zvyšuje plazmatické koncentrace amitriptylinu, a to zřejmě inhibicí CYP3A4).

Z tabulky 1 je zřejmé, že tricyklická antidepresiva i maprotilin jsou metabolizována na CYP2D6 a že jejich plazmatické koncentrace mohou být zvyšovány např. paroxetinem (taková interakce byla zaznamenána i v ČR) a jinými inhibitory CYP2D6, jako je levomepromazin a nejčastěji užívaná antiarytmika propafenon, amiodaron a dronedaron. Imipramin, jedno z tricyklických antidepresiv, je metabolizován nejen na CYP2D6, ale též na CYP1A2 a CYP3A4. Teoreticky by bylo možno očekávat, že blokáda samotného CYP2D6 např. paroxetinem bude kompenzována pomocí CYP1A2 a CYP3A4 a že klinicky významné interakci nedojde. Ve skutečnosti ale ve dvou studiích autorů Albers et al, 1996 (5) a Leucht et al, 2000 (6) paroxetin zvýšil plazmatické koncentrace imipraminu o 34 %, respektive o 74 % a také zvýšil plazmatické koncentrace desipraminu, který je aktivním metabolitem imipraminu, o 122 %, respektive o 328 %. Zároveň došlo ke zvýšení nežádoucích účinků imipraminu a desipraminu, jedná se tedy o klinicky významnou lékovou interakci.

Trazodon je metabolizován na CYP3A4, jeho plazmatické koncentrace zvyšují inhibitory CYP3A4, jako je např. klarithromycin nebo grapefruitová šťáva, naopak plazmatické koncentrace trazodonu snižují induktory CYP3A4, jako je např. karbamazepin.

Duloxetin je biotransformován na CYP1A2 a CYP2D6, inhibitory těchto izoenzymů cytochromu P450 (jako např. ciprofloxacin nebo paroxetin) mohou zvyšovat plazmatické koncentrace duloxetinu. Nejvyšší nárůst plazmatických koncentrací duloxetinu byl pozorován při podání s fluvoxaminem, který je inhibitorem jak CYP1A2, tak i CYP2D6, a to o 540 % (!), proto je taková kombinace kontraindikována. Duloxetin sám je inhibitor CYP2D6 a může zvyšovat plazmatické koncentrace jiných léků metabolizovaných

Obrázek 1. Lékové interakce SSRI způsobené změnou biotransformací na izoenzymech P450



na CYP2D6 (metoprolol, karvedilol, risperidon a další, podobně jako některá SSRI).

Mirtazapin je metabolizován na CYP2D6, CYP1A2 a CYP3A4, jeho plazmatické koncentrace zvyšuje paroxetin a další inhibitory CYP2D6.

V tabulce 1 kromě antidepresiv uvádíme též antipsychotika metabolizovaná na třech z mnoha izoenzymů cytochromu P450. Ani zde nejsou všechny lékové interakce vždy klinicky významné. Například ze substrátů CYP3A4 jsou nejvíce zvyšovány plazmatické koncentrace quetiapinu, proto je jeho současné podávání se silnými inhibitory CYP3A4 (např. s klarithromycinem) považováno za kontraindikované. Pozoruhodné je, že plazmatické koncentrace substrátů CYP3A4 mohou významně měnit i grapefruitová šťáva (ve smyslu zvýšení) a třezalka tečkovaná (ve smyslu snížení). Jako ukázkou u několika antipsychotik uvádíme seznam jejich interakcí, jejichž význam byl prokázán u lidí:

Haloperidol: Plazmatické koncentrace byly klinicky významně zvýšeny fluoxetinem a fluvoxaminem a sníženy karbamazepinem a fenytoinem.

Olanzapin: Plazmatické koncentrace byly klinicky významně zvýšeny fluvoxaminem a sníženy karbamazepinem a fenytoinem.

Risperidon: Plazmatické koncentrace byly výrazně zvýšeny thioridazinem, klinicky významně též fluoxetinem, paroxetinem, ketokonazolem, itraconazolem a verapamilem a sníženy byly karbamazepinem a rifampicinem.

Klozapin: Plazmatické koncentrace byly sníženy zhruba na polovinu při podávání s karbamazepinem a zvýšeny několikanásobně při podávání s fluvoxaminem a citalopramem.

Podávání jiných potenciálně myelotoxických léků může přispět ke vzniku útlumu kostní dřeně.

Quetiapin: Kromě výše popsaných kontraindikací fenytoin snížil plazmatické koncentrace quetiapinu.

Genetický polymorfismus izoenzymů P450

Rychlost metabolizace léků na uvedených izoenzymech je geneticky determinovaná, přičemž většina z nás je rychlým metabolizérem, neboť máme obě alely pro dotyčný gen plně funkční. Osoby s jednou poškozenou alelou metabolizují léky poněkud pomaleji – intermediační metabolizéři a osoby s oběma alelami poškozenými metabolizují příslušné léky výrazně pomaleji – pomalí metabolizéři. Pomalí metabolizéři budou reagovat na podání běžné dávky léku nepřiměřeně vysokým výskytem nežádoucích účinků, které například u azathioprinu mohou pacienta usmrtit. Naopak osoby, které mají multiplikaci dotyčného genu, jsou ultrarychlími (extenzivními) metabolizéry a příslušný lék u nich nemusí přinést žádný účinek, neboť při doporučeném dávkování není dosaženo terapeutického rozmezí plazmatických koncentrací příslušného léku. U CYP2D6, na kterém je metabolizována řada léků užívaných v psychiatrii, se u lidí vyskytují dvacetinásobné rozdíly v rychlosti metabolizace léků. Buzková et al, 2008 (7) v české populaci u 223 probandů našli 3,6 % ultrarychlých metabolizérů CYP2D6 a dále našli 6,7 % pomalých metabolizérů CYP2D6. Van der Weide et al, 2015 v Holandsku (8) zjistili, že u pomalých metabolizérů CYP2D6 byly plazmatické koncentrace aripirazolou, haloperidolu a rispe-

ridonu vyšší o 56 %, o 86 %, respektive o 400 % než u běžné populace. Podobně plazmatické koncentrace quetiapinu byly 2,5krát vyšší u pomalých metabolizátorů CYP3A4 ($n = 31$) než u běžné populace ($n = 238$), což zjistili Van der Weide et al, 2014 (9). Genetický polymorfismus je (kromě jiných faktorů) též zodpovědný za to, že klinický význam lékové interakce bývá u různých pacientů rozdílný: Užívá-li pomalý metabolizátor CYP2D6 dlouhodobě vytitrovanou dávku léku A, který je na CYP2D6 metabolizován, přidání léku B inhibujícího CYP2D6 asi nebude mít žádný klinický význam na plazmatické koncentraci léku A, neboť nelze inhibovat funkci enzymu, který sám o sobě nefunguje.

Výše uvedené skutečnosti však platí pouze tehdy, kdy podávaná léčivá látka je tou látkou, která účinkuje. U léků, kde podávaná látka nemá žádný účinek a která se teprve v organizmu metabolizuje na účinný metabolit, u pomalého metabolizéra vzniká menší množství účinné látky, a tedy účinek léku bývá menší než u běžné populace. Je tomu tak například u kodeinu a tramadolu, které jsou metabolizovány na CYP2D6.

Glykoprotein P

Dalším významným činitelem farmakokinetických interakcí je glykoprotein P a jiné transmembránové přenašeče, které za spotřeby energie transportují určité látky z buňky. Za jejich objev vděčíme onkologii: Při terapii nádorových onemocnění cytostatiky se ukázalo, že některé nádorové buňky se pomocí takových přenašečů dokáží cytostatik účinně zbavovat. Po opakovaných cyklech chemoterapie se mohou vyselektovat klony, jejichž nádorové buňky přetransportují veškeré cytostatikum, které do nich pronikne, přes buněčnou membránu opět ven. Takové nádorové buňky jsou vysoce rezistentní vůči podávaným cytostatikům, a nádorové onemocnění se tak stává farmakorezistentní. Fyziologická funkce glykoproteinu P spočívá v ochraně organismu před toxickými látkami.

U léků, které jsou substráty glykoproteinu P (jsou jím přenášeny), glykoprotein P:

- omezuje jejich absorpci ze střevního lumen,
- omezuje jejich distribuci do mozku,
- podporuje jejich vylučování do žluči a do moči.

Působení glykoproteinu P vysvětlíme na příkladu morfinu. Morfin je substrátem glykoproteinu P a zároveň je i induktorem glykoproteinu P. K indukci dochází zpravidla postupně, proto po delší době užívání morfinu se snižuje jeho vstřebávání ze střevního lumen a snižuje se

i jeho průnik přes hematoencefalickou bariéru. Glykoprotein P totiž čím dál tím více urychluje vylučování morfinu zpět z CNS i do střevního lumen, stále více molekul morfinu je při přechodu přes tyto bariéry ihned vyloučeno zpět ven. Pacient potřebuje stále větší dávky, aby bylo dosaženo žádoucího analgetického účinku, což se popisuje jako tolerance na morfin. Jinak je to s účinkem morfinu v GIT: Aby morfin působil na stěnu střeva, nemusí přecházet přes žádnou bariéru, kde by se setkával se stále aktivnějším glykoproteinem P. Pokud je tedy udržován stejný analgetický účinek morfinu tím, že s postupem času stále zvyšujeme jeho dávky, intenzita zácpy narůstá.

Řada antipsychotik i antidepresiv je substrátem glykoproteinu P. Předpokládá se, že podkladem pro farmakorezistenci psychotických onemocnění u některých osob je příliš silná aktivita glykoproteinu P, která atypickým způsobem snižuje průnik antipsychotik přes hematoencefalickou bariéru do CNS, a tedy jejich účinek. To může být dáno geneticky, nebo to může být způsobeno současným podáváním induktorů glykoproteinu P, jako je např. karbamazepin. O karbamazepinu je známo, že snížil plazmatické koncentrace aripirazolu, citalopramu, klozapinu, haloperidolu, imipraminu, paliperidonu, quetiapinu a risperidonu o 30–87 %, což mělo za následek ztrátu účinnosti těchto léčiv. Třezalka tečkovaná, která též patří k induktorům glykoproteinu P, snížila plazmatické koncentrace amitriptylinu, klozapinu a nortriptylinu o 22–41 % s podobným negativním působením.

Inhibitory glykoproteinu P mohou naopak zvýšit plazmatické koncentrace antipsychotik i jejich průnik do mozku, které jsou substráty glykoproteinu P, a zapříčinit tak vyšší výskyt nežádoucích účinků. Mnoho léčivých látek je současně substrátem nebo inhibitorem jak glykoproteinu P, tak i CYP3A4, proto u nich nelze dosti dobře rozpoznat, do jaké míry se na lékové interakci jednotlivé entity podílí. Následující seznam je sestaven především na základě práce autorů Akamine et al, 2012 (10) a dále Moons et al, 2011 (11) a Sandson (12). Tak jako jiné je i tento seznam neúplný, protože řada skutečností zůstává zatím neobjevena. U některých z níže uvedených interakcí nebyl jejich klinický význam zatím potvrzen.

Substráty glykoproteinu P:

- Antipsychotika – amisulprid, aripirazol, chlorpromazin, klozapin, haloperidol, levomepromazin, olanzapin, risperidon, paliperidon, quetiapin.

- Antidepresiva – amitriptylin, citalopram, klomipramin, fluoxetin, fluvoxamin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin a venlafaxin.
- Ostatní – karbamazepin, lamotrigin, fenobarbital a fenytoin.

Inhibitory glykoproteinu P: Fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, amitriptylin, haloperidol, olanzapin, quetiapin a zřejmě řada dalších antipsychotik, z ostatních skupin léků inhibují glykoprotein P např. antibiotikum klarithromycin, antimykotikum itraconazol, antiarytmikum amiodaron a blokátor kalciového kanálu verapamil.

Induktory glykoproteinu P: Rifampicin, karbamazepin, třezalka tečkovaná a (přinejmenším in vitro) i trazodon.

Přístup k lékovým interakcím v klinické praxi

Množství informací, které lékaři potřebují ke kvalitnímu rozhodování v klinické praxi, je obrovské a jejich kvantum stále narůstá. Můžeme se pokusit zapamatovat si nejčastěji se vyskytující lékové interakce, žádný člověk však nemůže obsáhnout celé spektrum lékových problémů. Proto celosvětově stoupá obliba počítačových programů, které poskytují elektronickou podporu preskripce včetně upozorňování na lékové interakce. Autoři Prokeš et al, 2010 (13) ve své práci ukazují, že využití takových programů je v zásadě dvojí:

1. Počítač je pasivní pomůckou: Aby lékař získal informaci, musí se aktivně počítačového programu zeptat, zda v preskripci určitého pacienta nejsou klinicky významné lékové interakce nebo duplicity. Výhodou je, že počítač lékaře neobtěžuje, když to lékař aktivně nevyžaduje. Nevýhodou je, že preskripce řady pacientů není vyhodnocena a tedy případné interakce zůstávají neodhalené.
2. Počítač je aktivní pomůckou: Počítačový program nepřetržitě vyhodnocuje lékové interakce a lékaře sám upozorní, když zjistí takovou kombinaci předepsaných léčiv. Lékař by měl mít možnost si sám nastavit hranici závažnosti interakce, aby nebyl zbytečně obtěžován. Nově má lékař možnost „vynulovat“ si konkrétní lékovou interakci, kterou již dobře zná, aby nebyl zbytečně obtěžován nepotřebnými informacemi.

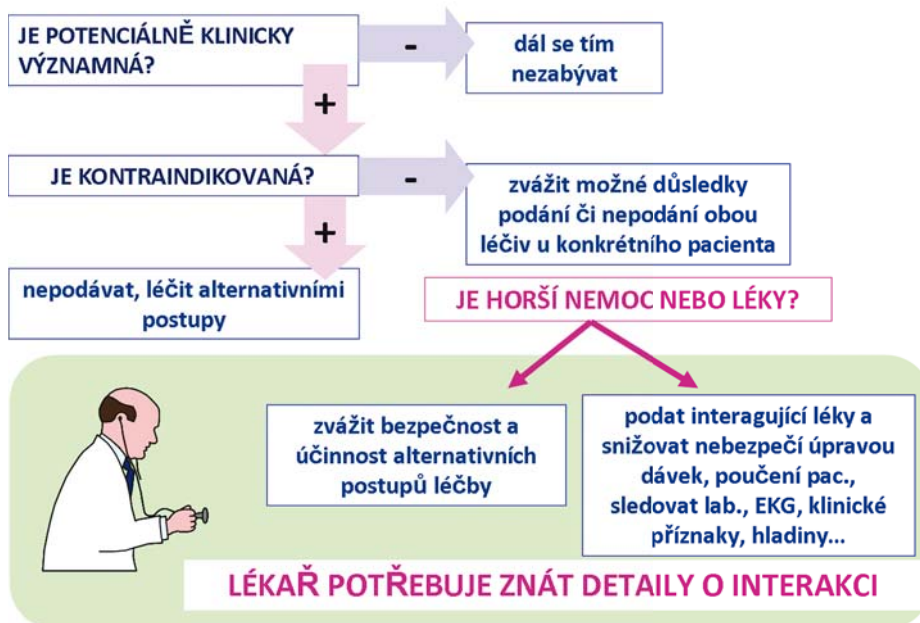
Od počítačového programu samozřejmě nevyžadujeme jen to, aby na potenciální interakci upozornil, ale také poskytnutí dalších

důležitých informací: O jak závažnou interakci se jedná, jaké máme důkazy o tom, že léková interakce existuje, jaké konkrétní nebezpečí pacienta ohrožuje a jakým způsobem by měl lékař postupovat. Dále je vhodné, když počítačový program zobrazí další podrobnosti o průběhu lékové interakce, přičemž čerpá z odborných prací, popisujících klinické studie a kazuistiky, a když uvede i příslušné literární zdroje.

Problémem je, že klinická významnost lékové interakce bývá stanovována na základě výsledků studií, které jsou prezentovány jako průměr nebo medián. Zjistíme například, že v jedné studii byla zvýšena plazmatická koncentrace o 30 % a ve druhé studii o 40 %, což u běžného léku nemusí být klinicky významné. V ordinaci však léčíme jednoho konkrétního pacienta, který na podání interagujícího léku může zareagovat atypickým způsobem, buď proto, že má jiné vrozené dispozice pro metabolismizaci léčiv, nebo trpí hypokalemií, srdečním selháním a podobně. U atypického pacienta může dojít k dvojnásobnému či trojnásobnému vzestupu plazmatických koncentrací, u jiného nemusí k interakci vůbec dojít. Další významnou veličinou je stupeň důkazů, které máme o konkrétní lékové interakci. Jedna publikovaná klinická studie je dobrým důkazem, ještě lepším jsou tři takové studie (pokud ovšem nepodávají diametrálně odlišné výsledky). Pokud klinické studie nebyly provedeny, musíme vystačit s kazuistikami, které však v sobě mohou skrývat značné bias. Pokud byla publikována jen jedna nebo dvě kazuistiky u běžně užívaných léků, které jsou desítky let na trhu, nemusíme brát riziko tak vážně jako v případě, že jeden z léků je nový a jeho bezpečnostní riziko zatím není dobře známé. Některé počítačové programy upozorní i na tzv. „hypotetické interakce“, které nikdy nebyly zkoumány ani popsány, ale které by mohly existovat. V některých případech je takové upozornění na místě. Například pokud je jeden z léků substrátem určitého izoenzymu P450 a druhý je silným inhibitorem takového izoenzymu, pak je skutečně pravděpodobné, že ke klinicky významné interakci dochází (pokud ovšem určitý izoenzym představuje důležitou metabolickou cestu). Někdy však autoři vycházejí z pouhých analogií (např. úvaha: když tramadol může způsobit serotoninový syndrom, pak tedy mohou serotoninový syndrom způsobit i všechny ostatní opioidy – což ovšem není pravda), pak jsou takové informace matoucí.

Jak má lékař vyhodnotit a interpretovat podklady, které mu „chytrý počítačový program“ poskytne? Navrhujeme následující schéma po-

Obrázek 2. Doporučený algoritmus rozhodování při zjištění potenciální lékové interakce



stupu při rozhodování, které je též znázorněno na obrázku 2.

Pokud je léková interakce nevýznamná, nemá smysl se jí u běžného pacienta zabývat. Pokud však marně hledáme příčinu zhoršení zdravotního stavu pacienta a začneme podezírat i léky, je třeba zbystřit pozornost, neboť se může jednat o atypického metabolizéra či jinak zvláštního pacienta a taková interakce může ke zhoršení zdravotního stavu pacienta přispět.

Pokud je léková interakce kontraindikovaná „souhrnem údajů o přípravku“ (SPC), je třeba uposlechnout výrobce léku a takovou kombinaci nepodávat (kromě zcela výjimečných případů).

V ostatních případech musí lékař zvážit, co pro pacienta představuje větší riziko: Je to léková interakce nebo je to samotná nemoc, která při nedostatečné léčbě může pacienta poškodit? K tomu musí znát nejen pacienta a jeho onemocnění, ale i podrobnosti o charakteru lékové interakce. Tyto získá z příslušného lékového programu a z SPC léčivého přípravku, které je dostupné na www.sukl.cz (14). V SPC bývá uvedena řada interakcí hypotetických, naopak počítačové programy se zpravidla snaží přinášet především informace ověřené na lidech. Zatím všechny hypotetické interakce nebyly potvrzeny ani vyvráceny, proto se oba zdroje dobře doplňují. V prvé řadě by měl lékař zjistit, zda existují jiné léky se srovnatelnou účinností, ale s menším rizikem. Pokud neexistují a podání obou léků je potřebné, je třeba učinit taková opatření, která budou riziko vyplývající z interakce minimalizovat. Takovými opatřeními je např. EKG vyšetření, vyšetření minerálů v krvi, kreatininu, jaterních

testů apod. Vždy je třeba znát varovné příznaky ukazující na předávkování léku a pátrat po nich. V některých případech se doporučuje zvýšit či snížit dávky léků nebo změnit interval jejich podávání již v okamžiku nasazení interagujícího léku. V neposlední řadě je třeba poučit pacienta a/nebo jeho pečovatele, aby lékaře mohli včas upozornit na varovné příznaky.

Výše uvedený postup však není možné provádět tvář v tvář pacientovi. Proto je vhodné, aby si lékař předem prověřil svou současnou preskripci (optimálně též preskripci prováděnou všemi lékaři téhož oddělení), potenciální interakce identifikoval a připravil si řešení pro konkrétní situaci (ve velkých nemocnicích již dnes může využít pomoci klinického farmakologa nebo farmaceuta). Pak bude improvizovat pouze v případě, že se objeví nová interakce. Na konec je třeba zdůraznit nezbytnost spolupráce všech ošetřujících lékařů a nejlépe i lékárníka tak, aby pacient byl léčen nejen účinně, ale také bezpečně.

Literatura

1. Pirmohamed M, et al. Averse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 326: 15–19, <http://www.bmj.com/cgi/reprint/329/7456/15>.
2. Wienkers LC, Heath TG. Predicting in vivo drug interactions from in vitro drug discovery data. *Nad Rev Drug Discov* 2005; 4: 825–833.
3. el-Yazigi A, Chaleby K, Gad A, Raines DA. Steady-state kinetics of fluoxetine and amitriptyline in patients treated with a combination of these drugs as compared with those treated with amitriptyline alone. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 17–21.
4. Preskorn SH, Baker B. Fatality associated with combined fluoxetine-amitriptyline therapy. *JAMA* 1997; 277: 1682.
5. Albers LJ, Reist C, Helmeste D, et al. Paroxetine shifts imipramine metabolism. *Psychiatry Res* 1996; 95: 186–196.

6. Leucht S, Hackl HJ, Steimer W, et al: Effect of adjunctive paroxetine on serum levels and side-effects of tricyclic antidepressants in depressive inpatients.
7. Buzková H, Pechandová K, Slanař O and Perlík F: Frequency of single nucleotide polymorphism of CYP2D6 in the Czech population. *Cell Biochem Funct* 2008; 26: 76–78.
8. van der Weidke K, vander Weidke J: The influence of the CYP3A4*22 polymorphism and CYP2D6 polymorphism on serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, pomozide, and risperidone in psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol* 2015 Apr 10 (Epub ahead of print).
9. van der Weidke K, vander Weidke J: The influence of the CYP3A4*22 polymorphism on serum concentrations of quetiapine in psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 256–260.
10. Akamine Y, Yasuri-Furukori N, Ieiri I, Uno T. Psychotropic drug-drug interactions involving P-glycoprotein. *CNS Drugs* 2012; 26: 959–973.
11. Moons T, de Roo M, Claes S, Dom G. Relationship between P-glycoprotein and second-generation antipsychotics. *Pharmacogenomics* 2011; 12: 1193–1211.
12. Sandson NB, Armstrong SC, Cozza KL. An overview of psychotropic drug-drug interactions. *Psychosomatics* 2005; 46: 464–494.
13. Prokeš M, Suchopár J. Spolehlivost počítačových programů poskytujících elektronickou podporou preskripce v oblasti lékových interakcí. *Klin Farmakol Farm* 2010; 24(4): 190–196, <http://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2010/04/07.pdf>.
14. <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.

Článek doručen redakci: 13. 3. 2015
Článek přijat k publikaci: 24. 4. 2015

MUDr. Michal Prokeš

Infopharm, a. s.

Hvoždanská 3, 148 00 Praha 4

prokes@drugagency.cz
