

Metabolické interakce ve stáří a faktory ovlivňující jejich klinickou významnost

Mgr. Daniela Fialová, doc. RNDr. Jiří Vlček, CSc.,
prim. MUDr. Dagmar Pelíšková,
prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.

Interakce na metabolických izoenzimech cytochromu P450 (CYP450) hrají významnou roli ve výskytu polékových komplikací u řady běžně podávaných léčiv. Znalost metabolických interakcí patří k základním dovednostem při indikaci a stanovení účinnosti/bezpečnosti kombinovaných lékových režimů. Studie sledující podmínky vzniku těchto interakcí ukazují, že k předvídaní klinického významu nestačí pouhá znalost substrátů (látek metabolizovaných) a inhibitorů (látek inhibujících) stejnou metabolickou cestu. K této dovednosti jsou nezbytné poznatky aplikované farmakologie a schopnost správně posoudit hlavní podmínky, které klinický význam interakce ovlivňují. V následujícím textu podrobně probíráme tyto podmínky a dokumentujeme význam klinické farmakologie a farmacie pro stanovení bezpečnosti multikombinací léků. Poukazujeme také na aplikace těchto poznatků při posuzování klinické významnosti potenciálních interakcí generovaných počítačovými preskripčními programy. Klíčová slova: metabolické interakce, cytochrom P450, bezpečnost léčby, kombinované lékové režimy.

Metabolické interakce a jejich klinický význam

Lékový metabolismus je hlavním detoxikačním procesem a odpovídá u řady léčiv za cílovou hladinu, rychlost eliminace a toxicitu/bezpečnost účinné látky. U více jak 60 % předepisovaných léčiv je inaktivace řízena metabolismem první fáze přes izoenzymy cytochromu P450 (CYP450). Tímto enzymatickým systémem jsou biotransformovány např. statiny (simvastatin, lovastatin, fluvastatin), lipofilní beta-blokátory (metoprolol, propranolol), blokátory kalciových kanálů (felodipin, verapamil, diltiazem, aj.), perorální antidiabetika (např. glibenclamid), většina benzodiazepinů (midazolam, alprazolam, diazepam, aj.), tricyklická antidepresiva (amitriptylin, nortriptylin, imipramin, aj.), warfarin, neuroleptika (chlorpromazin, perfenazin, thioridazin, a dal.), lipofilní antiepileptika, apod. Významné zapojení izoenzymů cytochromu P450 do inaktivace léčiv objasňuje, proč jejich aktivita hraje klíčovou roli v bezpečnosti léčby a v klinicky významných interakcích (1, 2, 3).

Interakce na izoformách CYP450 jsou známy již dlouhou dobu a jejich dopad byl potvrzen řadou studií. V odborné literatuře jim je

věnována velká pozornost, neboť v řadě případů vedly až k život ohrožujícím nebo smrtícím komplikacím. Např. článek Hermana a kol. z roku 1999, věnující se problematice interakcí statinů, upozornil na skutečnost, že při užití statinů v různých lékových kombinacích (předepsaných v USA mezi lety 1984–1999) byly život ohrožující reakce – rhabdomyolýzy (rozpad svalových buněk) – zaznamenány především při léčbě simvastatinem a lovastatinem, pokud tato léčiva byla kombinována s inhibitory izoenzymu CYP3A4 (např. nefazodonem, cyclosporinem, itrakonazolem, mibefradilem, erytromycinem, gemfibrozilem, a dal.) (4). Isoenzym CYP3A4 odbourává více jak 80 % podávané dávky uvedených statinů a při jeho silné inhibici dochází k významnému nárůstu plazmatické hladiny těchto léčiv. Naopak pouze jediný případ rhabdomyolýzy byl hlášen při terapii pravastatinem, který je metabolizován izoformou CYP3A4 z menší míry (40 % podané dávky). Při podávání fluvastatinu nebyl zjištěn výskyt této závažné reakce. Pravděpodobnost, že se fluvastatin setká v lékovém režimu s významným inhibitorem svého metabolismu, je velice nízká, neboť inaktivace fluvastatinu probíhá přes izoformu

CYP2C8/9, kde není známo velké množství klinicky významných inhibitorů (1, 3, 4).

Významná inaktivace léčiva přes hlavní izoenzymy CYP450 (zejména cesty CYP3A4 a CYP2D6) se ukazuje být farmakologickým handicapem účinné látky s ohledem na její bezpečnost v kombinovaných lékových režimech. Takové léčivo vstupuje do četných interakcí a při stejných dávkách dosahuje různých plazmatických hladin v odlišných multikombinacích léků. Volba lékové kombinace tak vyžaduje „solistickou“ preskripci, která dnes zpravidla není praktikována. Léčiva jsou předepisována spíše s ohledem na indikační schémata, ale bez významného zhodnocení jejich interakčního potenciálu. Důsledkem takové preskripce je skutečnost, že z farmaceutického trhu byla již stažena řada léčiv s vyšším potenciálem k metabolickým interakcím, ačkoliv jejich užití mohlo být bezpečné v bezpečně volených lékových režimech (např. cisaprid, cerivastatin, astemizol, mibefradil, a dal.).

Příkladem léčiva, staženého z farmaceutického trhu pro silný interakční potenciál k metabolickým interakcím, je také nesedativní antihistaminikum terfenadin – léčivo z 60 % inaktivované již intestinálními izoenzymy CYP3A4. Jeho „náhodné“ předepisování s významnými inhibitory izoformy CYP3A4 vedlo k projevům život ohrožujících arytmií typu torsade de pointes (arytmií navozeným v důsledku zpomalení vedení mezi síněmi a komorami). Rizikost terfenadinu byla odhalena až z hlášení nežádoucích účinků v postmarketin-govém sledování, neboť před registrací nebylo toto léčivo podáváno v tak velkém množství různorodých kombinací. Od roku 1987, kdy byl terfenadin v USA registrován, provedla FDA (Food and Drug Administration) řadu opatření k zajištění bezpečnosti léčiva – doplnění informace o přípravku, edukační akce, informační dopisy lékařům a lékárníkům o rizikových léčivech, která s terfenadinem nesmí být předepisována. I přes opakovaná oznámení byl však terfenadin občasně předepisován v rizikových lékových režimech a bez varování expedován v lékárnách. Pro stále se objevující případy život ohrožujících arytmií v důsledku lékových interakcí FDA raději po 12 letech stáhla léčivo z farmaceutického trhu (5).

Nevýhodou metabolických interakcí je jejich obtížná zapamatovatelnost, zejména při hodnocení chování léčiva v celé lékové kombinaci. Na rozdíl od farmakodynamických interakcí, které bývají více respektovány, patří me-

tabolické interakce k často opomíjeným rizikům léčby. Ukazuje se, že preskripční programy mohou generovat potřebné varovné signály pro lékaře i lékárníky, neboť snaha zapamatovat si metabolické interakce zpravidla nevede k dostatečné obezřetnosti v klinické praxi.

Je výskyt metabolických interakcí vyšší ve stáří?

Kromě polyfarmakoterapie ve stáří a tím i vyšší pravděpodobnosti klinicky významných interakcí, přispívá k častějšímu výskytu metabolických interakcí u seniorů řada farmakologických změn provázejících stárnutí.

Aktivita izoformy CYP3A4 mírně klesá u starších žen (nad 65 let) a celkově se snižuje biotransformační rychlost v důsledku poklesu průtoku krve venou portae a v důsledku nižšího oxysličení jaterního parenchymu (6). Léčiva významně inaktivovaná v játrech (s tzv. „first-pass efektem“ neboli „rychlým průchodem játry“) jsou ve stáří biotransformována v menší míře a pokles jejich metabolizace je významný, zpravidla o 30–50%. Při podání neredukované dávky lze tak u těchto léčiv zaznamenat vyšší plazmatické koncentrace i bez vlivu enzymatické inhibice. Inhibice však může prohloubit „biotransformační deficit“ a přispět k dalšímu nárůstu plazmatické hladiny (např. u verapamilu, některých statinů, lipofilních beta-blokátorů, apod.). K častějším klinickým

projevům metabolických interakcí ve stáří přispívá i pokles clearance léčiv/metabolitů eliminovaných renální cestou. Ve vyšším věku, např. u 90ti letých nemocných, dosahuje glomerulární filtrace v průměru pouze 50% hodnot obvyklých ve středním věku (7).

Kromě uvedených faktorů řada dalších vlivů provázejících stárnutí zvyšuje sklon k metabolickým interakcím. Na izoenzymy CYP450 působí inhibičně mnohé cytokiny produkované při chronických zánětech (interleukin-1, interleukin-6, interferon- γ a tumor nekrotizující faktor). Při malnutrici a hypovitaminózách (zejména deficitu vitamínu C) byla pozorována také nižší aktivita enzymů CYP450 (6). K častějším klinickým projevům metabolických interakcí u seniorů přispívá i zvýšená farmakodynamická reaktivita seniorského organismu na sedativní, anticholinergní, antidopaminergní a hypotenzní účinky některých léčiv, a to i při nezměněných plazmatických hladinách (7). Seniorský věk tak bývá z výše uvedených důvodů považován za predisponující faktor k výskytu inhibičních metabolických interakcí.

Jednoduchý a komplikovaný pohled na metabolické interakce na úrovni enzymatické inhibice

Řada metabolických interakcí byla hlášena především při kombinaci léčiv, z nichž jedno je

významným substrátem a druhé významným inhibítorem stejné izoformy. Příkladem může být častější výskyt sedativních a anticholinergních nežádoucích účinků tricyklických antidepressiv (amitriptylinu, imipraminu – substrátů CYP2D6) při podávání s cimetidinem, fluoxetinem, klasickými neuroleptiky, apod. (tj. významnými inhibitory CYP2D6). Dalším příkladem může být prodloužení eliminace diazepam (substrátu CYP2C) a přetrvávající denní sedace, pády a kognitivní dysfunkce u uživatelů tohoto léčiva při kombinaci s inhibitory CYP2C (např. fluoxetinem) (5, 8).

Zjednodušený pohled na metabolické interakce proto varuje před vzájemnými dvojkombinacemi léčiv, z nichž jedno je substrátem a druhé inhibítorem stejného izoenzymu (viz. tabulka 1). Jedná se však o zkrácený přístup, jenž platí pouze při kombinacích léčiv významně odbourávaných jednou metabolickou cestou a silně inhibujících stejný izoenzym. K předvídání klinického významu většiny metabolických interakcí tento postup nestačí. Ne všechny interakce, které z preskripčních programů nebo souhrnných tabulek substrátů a inhibitorů hodnotíme jako potenciálně rizikové, se projeví s klinickou významností.

Význam metabolické interakce určuje více faktorů než jen pouhá kombinace substrátu a inhibitoru (4). Léčiva zpravidla nejsou metabolizována pouze jedinou metabolickou cestou, ale více cestami, z nichž jedna může být

Tabulka 1. Přehled hlavních substrátů, induktorů a inhibitorů izoenzymů CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4 (1,16-18)

Izoenzym	Substrát	Enzymový inhibitor	Enzymový induktor
CYP3A4	tricyklická antidepressiva, SSRI erytromycin, klaritromycin, lovastatin, simvastatin, blokátory kalciových kanálů, terfenadin, astemizol, loratadin, midazolam, alprazolam, triazolam, cisaprid, karbamazepin, omeprazol, cyclosporin, inhibitory HIV proteáz, pohlavní hormony	ketokonazol, itraconazol, flukonazol, erytromycin, klaritromycin, tricykl. antidepressiva, nefazodon, venlafaxin, fluvoxamin, fluoxetin, sertralin, cyclosporin, ritonavir, omeprazol, lansoprazol, blokátory kalciových kanálů (verapamil, diltiazem), midazolam, grapefruitová šťáva, kortikosteroidy, tamoxifen	fenytoin, barbituráty, rifampin, rifabutin, troglitazon, primidon, griseofulvin, dexamethazon, cyclofosfamid, karbamazepin
CYP2D6	tricyklická antidepressiva, SSRI, venlafaxin fenothiaziny, haloperidol, selegilin, lipofilní beta-blokátory, omeprazol, dextromethorfan, kodein, oxycodon, hydrocodon, propafenon, risperidon	chinidin, ketokonazol, fluoxetin, paroxetin, sertralin, tricyklická antidepressiva, bupropion, fenothiaziny, terbinafin, cimetidin, moclobemid, mibefradil, amiodaron, ritonavir	
CYP2C9	nesteroidní antiflogistika (ibuprofen, diclofenak), phenobarbital, phenytoin, S-warfarin, losartan, tolbutamid, sulfonamidy, dapson, fluvastatin, diazepam, tenazepam, fluoxetin, moclobemid	fluvoxamin (ostatní SSRI slabý vliv), omeprazol, amiodaron, tolbutamid, cimetidin, azolová antimykotika, ritonavir, zafirlukast	rifampicin, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin
CYP2C19	tricyklická antidepressiva, diazepam, tenazepam, mefenytoin, fenytoin, barbituráty, valproová kys., omeprazol, lansoprazol	fluvoxamin, fluoxetin, paroxetin, omeprazol, cimetidin (slabý vliv), azolová antimykotika (slabý vliv), ticlopidin, ritonavir	rifampicin, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, prednison, norethisteron



hlavní a další alternativní (substrát využívá alternativní cesty např. při zablokování hlavní eliminační cesty). Léčiva mohou kompetitivně či nekompetitivně inhibovat jednu i více metabolických cest a soupeřit o přednost a rychlost metabolizace na izoenzimech CYP450. Při podávání více než dvou metabolicky aktivních látek tak zpravidla dochází k mnohočetným interakcím. Preskripční program, který je založen pouze na vyhledávání rizikových dvojkombinací, nedokáže posoudit reálný dopad celé lékové kombinace. Generuje pouze signály rizik vyplývající z hodnocení dvojkombinací léčiv, které musí být správně interpretovány s využitím podrobných znalostí klinické farmakologie a lékových interakcí.

Není tedy pravdou, že kombinace substrátu a inhibitoru stejné metabolické cesty vždy signalizuje klinicky významné riziko. Následující odstavce přibližují některé detailní znalosti o metabolických lékových interakcích na úrovni enzymatické inhibice a shrnují hlavní faktory, které ovlivňují klinickou významnost těchto interakcí (3, 9, 10).

Faktory určující klinický dopad metabolické interakce na úrovni enzymatické inhibice

Faktor I. Specifita léčiva, metabolická kapacita eliminační cesty/cest a jejich indukovatelnost

O tom, zda plazmatická hladina léčiva vzroste při inhibici hlavní metabolické cesty

Tabulka 2. Základní charakteristiky klinicky významných metabolických cest (1, 3, 11)

Isoenzym CYP3A4 (30–70 % jaterních/intestinálních izoenzymů)
Jedná se o metabolickou cestu s nízkou substrátovou specifitou (metabolizuje velké množství substrátů) a vysokou metabolickou kapacitou. Může být indukována i inhibována řadou léčiv. Její aktivita není ovlivněna genetickým polymorfizmem. Tato eliminační cesta je významně spřažena s P-glykoproteinovým transportem (19).
Isoenzym CYP2D6 (4 % jaterních izoenzymů)
Je méně zastoupen v jaterní tkáni, vykazuje vysokou substrátovou specifitu (tj. metabolizuje jen omezené množství léčiv) a nízkou metabolickou kapacitu (při vysokých plazmatických hladinách nestačí léčivo odbourávat). Isoenzym nepodléhá klinicky významné indukci, metabolická aktivita se liší geneticky (tzv. genetický polymorfismus). V současné době rozlišujeme 4 základní typy metabolizátorů – ultrarychlé, rychlé, středně rychlé a pomalé metabolizátory (viz obrázek 1 – rychlí a pomalí metabolizátoři nortriptylinu). Geneticky podmíněná aktivita CYP2D6 souvisí s počtem kopií alel CYP2D6 genu. Zatímco ultrarychlí metabolizátoři dosahují neznatelných hladin léčiv metabolizovaných CYP2D6, pomalí metabolizátoři reagují na podávání substrátů CYP2D6 častějšími nežádoucími účinky – např. vyšším výskytem kardiotoxicity při užití tricyklických antidepresiv nebo pseudoparkinsonismem při podávání klasických neuroleptik (3, 5).
Isoenzym CYP1A (12 % jaterních izoenzymů)
Podléhá často indukčním vlivům vnějšího prostředí (kouření, příjem grilovaného masa, užití parfémů). Klinicky významné interakce probíhají na této izoformě zřídka (příkladem může být kompetitivní inhibice theofylínu a kofeinu).
Isoenzym CYP2E1 (6 % jaterních izoenzymů)
Pouze málo léčiv je primárními substráty tohoto enzymu, plní funkci spíše alternativní, málo výkonné cesty. Isoenzym CYP2E1 je citlivý k hypoxii, kdy je zaznamenávána jeho inhibice.
Isoenzym CYP2C (20 % jaterních izoenzymů)
Vykazuje genetický polymorfismus zejména v asijské populaci. Některá léčiva – diazepam, omeprazol, warfarin jsou částečně odbourávána touto cestou.
Isoenzym CYP2A6 (4 % jaterních izoenzymů)
Alternativní, málo významná cesta metabolizace. Samostatně se nepodílí na klinicky významných interakcích

rozhoduje mj. skutečnost, kolika dalšími cestami je léčivo odbouráváno a jaká je metabolická výkonnost (kapacita) těchto eliminačních cest (viz. tabulka 2). Vyšší pravděpodobnost ke klinicky významné interakci je u substrátů významně odbourávaných jednou nebo menším množstvím metabolických cest s malou výkonností (6, 10, 11). Příkladem může být metoprolol, který je biotransformován pouze cestou CYP2D6 s omezenou biotransformační

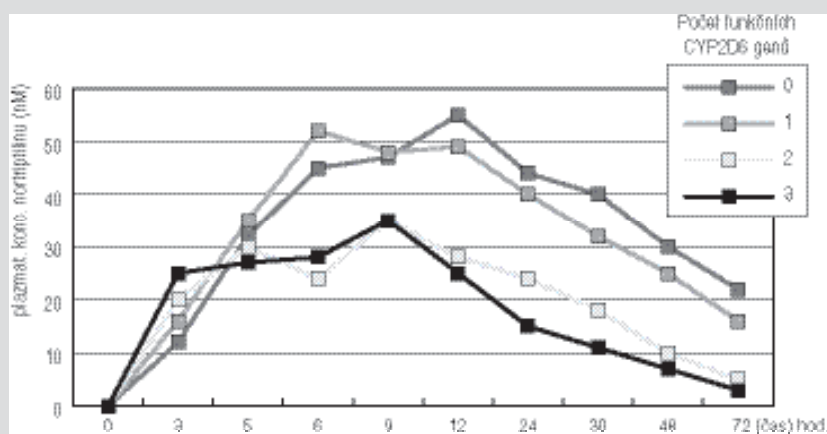
kapacitou a vstupuje do klinicky významných interakcí s léčivy metabolizovanými nebo inhibujícími tuto metabolickou cestu.

Ačkoliv nejznámější jsou izoformy CYP3A4 a CYP2D6, významnou roli v lékovém metabolismu hraje 6 základních izoenzymů – CYP1A2, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4/5. Hlavními metabolickými cestami jsou zpravidla izoenzymy CYP2D6, CYP3A4 a CYP2C, další izoformy hrají úlohu spíše v alternativních cestách metabolizace. Metabolické cesty se mezi sebou liší procentuálním zastoupením v jaterní/intestinální tkáni, v metabolické kapacitě, ve výskytu genetického polymorfizmu, specifitě substrátů, inhibitorů a induktorů a také v tom, zda jsou indukovatelné (např. izoenzym CYP2D6 podléhá pouze enzymatické inhibici, nikoliv indukci) (2, 12, 13) (tabulka 2).

Faktor II. Velikost metabolizace léčiva inhibovanou cestou

Již v úvodu článku jsme v odstavci věnovaném statinům naznačili, že vyšší pravděpodobnost klinicky významné interakce na metabolických enzimech je u léčiv, kde velké procento podané dávky je odbouráváno jedním, často inhibovaným, enzymatickým systémem (např. u lovastatinu a simvastatinu, kde je odbouráno více jak 80% podané dáv-

Graf 1. Vliv genetického polymorfizmu na rychlost metabolizace nortriptylinu



Plazmatické koncentrace nortriptylinu po jednorázovém perorálním podání 25 mg nortriptylinu pacientů s odlišným genotypem izoenzymu CYP2D6 – pomalým a rychlým metabolizátorům. Čísla udávají počet funkčních genů (0–1 funkční geny = pomalí metabolizátoři, 2–3 geny = rychlí metabolizátoři). Působením silných inhibitorů CYP2D6 – např. cimetidinu a klasických neuroleptik – lze z fenotypu rychlého metabolizátora farmakologicky navodit fenotyp pomalého metabolizátora – ozn. jako „metabolický shift“ (15).

ky CYP3A4 izoformou). Naopak nižší pravděpodobnost klinicky významných interakcí nastává u substrátů, které bývají metabolizovány v malé míře (např. pravastatin) (4, 9).

Faktor III. Autoinhibice/autoindukce metabolických enzymů

Léčiva nebo jejich metabolity mohou být induktory či inhibitory metabolické cesty, kterou se sami eliminují – hovoříme o tzv. autoindukto-rech/autoinhibito-rech. Např. omeprazol inhibuje metabolické cesty CYP3A4 a CYP2C19, jež odpovídají za jeho eliminaci. Flunitrazepam je autoinhibitorem izoenzymu CYP3A4, na inaktivaci léčiva se však podílí i izoformy CYP2C19 a CYP1A2 (6, 10, 11). Léčiva, která jsou metabolizována jednou eliminační cestou a mají schopnost autoinhibice, vstupují často do klinicky významných interakcí.

Faktor IV. Časová souvislost podání substrátu a inhibitoru metabolické cesty

Vliv na klinický význam lékové interakce má i časová souvislost podávání enzymatického inhibitoru a substrátu. Maximální inhibice enzymu vyžaduje určitou dobu působení inhibitoru – zpravidla několik dní než je dosažena ustálená inhibiční koncentrace. Je-li léčivo, jehož eliminace je zpomalena, přidáno do lékového režimu dříve než nastane maximální inhibice, nedojde k tak významnému nárůstu jeho plazmatické hladiny jako při delší expozici. Příklad: Pokud je fluoxetin (silný inhibitor CYP3A4) kombinován s alprazolamem (substrát CYP3A4, 1 mg 4 krát denně) od začátku terapie, je zjištěn nárůst plazmatické koncentrace alprazolamu přibližně o 30%. Je-li alprazolam ve stejném dávkování přidán do lékového režimu pacientovi léčenému fluvoxaminem (méně silný inhibitor CYP3A4) nejdříve po 7 dnech léčby 50–100 mg fluvoxaminu/den, dojde k nárůstu plazmatické hladiny alprazolamu o 100% a více (8, 9). Nasazení inhibitoru a substrátu ve stejný okamžik zpravidla není tak rizikové jako nasazení substrátu po určité době expozice inhibitorem (tato doba je u různých enzymatických inhibitorů různá).

Faktor V. Klinický nástup lékové interakce

Většina enzymatických inhibitorů působí kompetitivním mechanismem, proto nástup klinických projevů závisí mimo jiné na poločase inhibitoru a substrátu. Doba nutná k dosažení koncentrace v ustáleném stavu u substrátu i inhibitoru odpovídá 3–5 násobku eliminační-

ho poločasu. Např. maximální enzymatická inhibice vyvolaná cimetidinem se projeví do 24 hod, neboť cimetidin má krátký eliminační poločas. Enzymatická inhibice vyvolaná amiodaronem se klinicky projeví až v rozmezí týdnů i měsíců, neboť se jedná o inhibitor s dlouhým eliminačním poločasem. Projev klinicky významné lékové interakce lze v některých případech pozorovat až tehdy, když substrát dosáhne nové ustálené koncentrace. Např. maximální nárůst plazmatické koncentrace theofylínu při kombinaci s cimetidinem se projeví zpravidla za 2 dny, kdy po dosažení inhibiční koncentrace cimetidinu (za 24 hod) se následně ustálí nová ustálená koncentrace theofylínu (za dalších 24 hod) (1, 6).

Skutečnost, že klinické příznaky lékové interakce nemusí bezprostředně provázet první dny podání rizikové kombinace nebo první dny přidání interagujícího léčiva do lékového režimu, je třeba mít na paměti. I nežádoucí projevy, které se vyskytly několik dní a týdnů od započetí léčby mohou být důsledkem lékové interakce. Jsou však zpravidla chybně diagnostikovány.

Faktor VI. Terapeutický index (míra toxicity) inhibovaného léčiva

Pokud při inhibici určitého izoenzymu dojde k nárůstu plazmatické koncentrace jiného léčiva, ale hodnoty koncentrace se stále pohybují v terapeutickém rozmezí, interakce se klinicky neprojeví. Řada léčiv má tzv. „široké terapeutické okno“ nebo „vysoký terapeutický index“ - tzn. že terapie těmito léčivy je bezpečná i při značném zvýšení plazmatické koncentrace (např. penicilinová antibiotika). Naopak rizikový je nárůst plazmatické hladiny u léčiv s nízkým terapeutickým indexem (warfarin, tricyklická antidepresiva, antiarytmika, digoxin, teofylín atd.). U těchto léčiv může vést i mírné zvýšení plazmatické hladiny ke klinicky závažným důsledkům a volba lékového režimu bez významných interakcí je v tomto případě důležitá (10). Individuální dávku léčiv s nízkým terapeutickým indexem lze rychle a přesně stanovit pomocí terapeutického monitorování léků (tzv. TDM, z angl. therapeutic drug monitoring). Při farmakokinetickém monitorování se jedná zpravidla o stanovení plazmatické hladiny léčiva v určitém časovém odstupu od podané dávky (např. u tricyklických antidepresiv, antiepileptik, digoxinu, apod.), při farmakodynamickém monitorování o sledování účinnosti léčiva (např. Quickovým testem u uživatelů warfarinu).

Ačkoliv dnešní možnosti terapeutického monitorování jsou široké, větší procento léčiv monitoringu nepodléhá. Některá z těchto léčiv považujeme za relativně bezpečná u většiny pacientů (uvedené statiny, lipofilní beta-blokátory, apod.). Mohou však také vstupovat do klinicky závažných metabolických interakcí v některých lékových režimech, kdy vyžadují individualizaci dávky. Správná volba dávkování léčiv, která nejsou monitorována, ale významně mění svou bezpečnost v odlišných lékových kombinacích, je předmětem moderního výzkumu, jenž využívá počítačových modelů k predikci rizika účinné látky v lékových multikombinacích.

Faktor VII. Vliv dalších faktorů na metabolickou aktivitu enzymů

Potraviny a doplňky stravy mohou významně ovlivňovat klinický projev metabolických interakcí nebo je samy navozovat – např. grapefruitová šťáva je velmi silným inhibitorem izoenzymů CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19 a P-glykoproteinů (významných efluxních transporterů, lokalizovaných v řadě exkrečních orgánů- např. v ledvinách, kanalikulech žlučových cest, ve střevní sliznici, apod.). Třezalka tečkovaná indukuje izoenzymy CYP3A4, CYP1A2 i P-glykoproteinové transportéry. Vysoký obsah tuků v potravě navozuje indukci metabolické cesty CYP2E1; grilované a uzené maso, kouření a kofein indukují při chronické expozici izoenzymy CYP1A2 a CYP2E1, apod. (11, 19).

Ačkoliv se v tomto článku podrobně zabýváme především lékovými interakcemi na úrovni enzymatické inhibice, je známo, že řada léčiv naopak navozuje významnou indukci metabolických enzymů, což vede zpravidla k neúčinnosti substrátů daných metabolických cest (v případě, že metabolit léčiva je netoxický a inaktivní). V klinické praxi zejména v lékových skupinách antiepileptik, antituberkulotik a kortikosteroidů nacházíme účinné látky s významným indukčním potenciálem (např. fenytoin, karbamazepin, primidon, fenobarbital, dexametazon, rifampicin, a dal.) (1, 16).

K faktorům, které mohou dále ovlivnit klinický význam metabolické interakce a nebyly v článku podrobně probírány, patří např. jiné faktory měnící farmakokinetiku léčiva (velikost a způsob distribuce léčiva; aktivita eliminačních cest – např. transportních kariérů, efluxních kanálů, renální eliminace, CYP450 izoenzymů lokalizovaných mimo jaterní tkáň; interakce probíhající na jiných farmakologických úrovních, apod.).



Cílem článku bylo poukázat pouze na hlavní faktory, které sehrávají klíčovou roli v úvahách nad klinickou významností inhibičních metabolických interakcí a na obtížnou předvídatelnost těchto interakcí v multikombinacích léků prostým hodnocením rizikových dvojkombinací.

Závěr

Studie sledující prevalenci lékových interakcí ve stáří uvádějí značné rozdíly v procentuálním výskytu u seniorů – 2,2–30% u hospitalizovaných nemocných, 9,2–70,3% u ambulantních pacientů (14). Tyto rozdíly jsou dány mimo jiné i nesnadnou diagnostikou lékových interakcí. Nespecifické projevy lékových interakcí připomínají nežádoucí účinky léčby a známou skutečností je, že zdravotníci pracovníci, kteří nejsou zaměřeni na hodnocení rizik farmakoterapie, zpravidla posuzují klinické projevy lékové interakce jako nežádoucí účinek léku nebo důsledek individuální přecitlivělosti. K rozpoznání lékových interakcí je třeba nejen dostatečných znalostí klinické farmakologie, ale i klinická praxe v hodnocení polékových reakcí.

Obtížná předvídatelnost metabolických interakcí vede často k ignorování rizika podávaných léků nebo k nesprávné snaze zcela se vyvarovat podávání některých účinných látek. Předepisování racionálních kombinací bez vystavení pacienta rizikům léčby vyžaduje vy-

soce individualizovanou preskripci a podrobné znalosti o léčivech na straně lékaře i lékárníka. Programy hodnotící lékové interakce mohou pomoci generovat signály o potenciálních lékových interakcích v lékovém režimu, nenahradí však individuální posouzení lékové ana-

mnézy odborníkem, který se specializuje na diagnostiku a řešení polékových reakcí.

Mgr. Daniela Fialová
Geriatrická klinika 1. LF a VFN, Praha
Londýnská 15, 120 00 Praha 2
e-mail: fialovad@faf.cuni.cz

Literatura

1. Michalets EL. Update: Clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy*. 1998; 18 (1): 84–112.
2. Mičuda S, Martinková J, Chládek J, Azenbacher P. Význam polymorfismu metabolismu léčiv v moderní farmakoterapii. *Remedia* 1998; 8 (4): 226–236.
3. Bultas J, Doležal T. Lékové interakce kardiovaskulárních léčiv na úrovni cytochromu P-450. *Remedia* 2001; 11 (2): 157–161.
4. Herman RJ. Drug interactions and the statins. *CMAJ* 1999; 161 (10): 1281–1286.
5. Morris LS, Carlson A. Protecting patients from harm: Terfenadin and potential drug therapy interactions. *Drug Infor J* 1998; 32: 339–345.
6. Park GR. Molecular mechanisms of drug metabolism in the critically ill. *Br J Anaesth* 1996; 77: 32–49.
7. Fialová D, Topinková E. Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří *Remedia* 2002; 12 (6): 434–440.
8. Ficková (Fialová D), Topinková E, Vlček J. Znalost metabolických lékových interakcí – jedna z cest ke snížení rizik farmakoterapie ve stáří. *Geriatrics (Slovensko)* 2003; 9 (1): 23–35 (ISSN: 1335-1850)
9. Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with benzodiazepines. *J Clin Pharm Therap* 1999; 24: 347–355.
10. Shapiro LE, Shear NH. Drug-drug interactions? How scared should we be? *JAMC* 1999; 161 (10): 1266–1267.
11. Slaughter RL, Edwards DJ. Recent advances: The cytochrome P450 enzymes. *Ann Pharmacotherapy* 1995; 29: 619–624.
12. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Brit J Clin Pharm* 2001; 52 (4): 349.
13. Bertilsson L, Dahl M-L, Dalen P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: Clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 53: 111–122, G10.
14. Lee A, Stockley IH. Drug interactions. In: edit. Walker R, Edwards C. *Clinical pharmacy and therapeutics*. Second edition Churchill Livingstone 1999, Edinburgh, UK (ISBN: 0443062544)
15. Dalén P, Dahl ML, Bernal Ruiz ML, Nordin J, Bertilsson L. 10-Hydroxylation of nortriptyline in Caucasians with 0,1,2,3 functional CYP2D6 genes. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 444–452.
16. Květina J, Grundmann M. Farmakologické interakce. *Klin Farmakol Farm* 2003; 17: 17–21.
17. Kousalová L, Baranová J, Anzenbacher P. Lékové interakce na úrovni cytochromů P-450. Část I: Interakce na úrovni CYP 3A4. *Klin. Farmakol. Farm* 2003; 17: 151–157.
18. Baranová J, Anzenbacher P, Kousalová L. Lékové interakce na úrovni cytochromů P 450. Část II: Interakce na úrovni CYP 2D6. *Klin. Farmakol. Farm* 2004; 18: 102–107.
19. Ficková D. (provd. Fialová), Vlček J, Topinková E. Role P-glykoproteinového transportu ve farmakokinetice léčiv a lékových interakcích. *Remedia* 2002; 12 (3): 207–213.