

# Interakce léčiv

Pod tímto pojmem rozumíme vzájemné působení mezi dvěma nebo více farmaky – podání dvou různých léčiv ovlivní působení a účinky alespoň jednoho z nich.

Příčiny a důsledky interakcí jsou velmi různé, a proto je můžeme dělit několika způsoby:

1. *Dělení podle přínosu pro pacienta*
  - Pozitivní interakce
  - Negativní interakce
2. *Dělení podle mechanismu vzniku*
  - Funkční synergismus
  - Změna farmakokinetiky
  - Změna farmakodynamiky

## Léky s častými interakcemi

Patří sem léky, které mají některou z následujících vlastností:

- **Vysoká vazba** na bílkoviny (aspirin, sulfonamidy,...) – tyto léky lehce vytěsní jiné, u kterých se tak zvýší volná frakce.
- **Stimulace metabolismu** jiných léků indukcí mikrosomálních enzymů (cytochrom P 450) (antikonvulziva, rifampicin, griseofulvin).
- Inhibice metabolismu jiných léků.
- Ovlivnění renální clearance (diuretika, probenecid, aminoglykosidová antibiotika, látky ovlivňující pH v moči).
- Léky, u kterých malá změna v dávce vyvolá relativně velkou změnu účinku (warfarin).
- Léky s **malým terapeutickým indexem** – léky, u kterých je terapeutická hladina jen o málo nižší než toxická hladina (antikoagulantia, antikonvulziva, antihypertenziva, digoxin, cytostatika a imunosupresiva)

## Dělení interakcí podle přínosu pro pacienta

### Pozitivní interakce

Jedná se o interakce, jejichž důsledek je pro pacienta prospěšný. Bývá využíváno podobného účinku různých léčiv (synergismus – účinek léčiv se sčítá nebo vzájemně podporuje). To umožňuje při dosažení stejného účinku použít menší dávky jednotlivých léčiv a tím snížit toxicitu, nebo dosáhnout většího účinku. Tohoto principu se využívá např. u kombinace některých antihypertenziv, imunosupresiv, protinádorové léčby, kofeinu s analgetiky, antibiotik, atd.

- Konkrétním příkladem může být kombinace amoxicilinu a kyseliny klavulanové (= co-amoxicilin, v přípravku Amoksiklav nebo Augmentin) – kyselina klavulanová brání degradaci amoxicilinu bakteriální beta-laktamázou a tak zesiluje jeho účinek.

Mezi pozitivní interakce můžeme řadit i některé případy antagonismu (účinek léčiv se vzájemně snižuje) – využití např. u antidot.

### Negativní interakce

Jedná se o interakce, jejichž důsledek je pro pacienta nežádoucí. Do této skupiny patří bohužel většina lékových interakcí. Může k nim docházet na všech úrovních farmakokinetiky (absorpce, distribuce, metabolizace, eliminace) i farmakodynamiky. Příklady negativních interakcí naleznete níže v kapitole Dělení interakcí podle mechanismu vzniku.

## Dělení interakcí podle mechanismu vzniku

### Funkční synergismus

Podaná léčiva vyvolávají obdobný účinek, jejich působení se tak sčítá (i když nemusí vždy jít o přesný součet) a může být příliš silné. Např.:

- Nadměrná inhibice vedení vzruchu v srdci při kombinaci  $\beta$ -sympatolytik a antiarytmik z jiné skupiny.
- Výraznější pokles krevního tlaku při podávání nitrátů, přičemž je současně léčena reflexní tachykardie pomocí  $\beta$ -sympatolytik.

### Změna farmakokinetiky

#### Změna resorpce

Léčivo změní rychlost vstřebávání jiného léčiva v trávicím traktu a tím změní dosaženou hladinu léčiva v organismu. Např.:

- Při současném podávání digoxinu a adsorbujících antacid se digoxin částečně váže na adsorbující povrch antacid a nemůže se resorbovat ve střevě.
- Současné podávání dvojmocných kationtů a tetracyklinů vede k vytváření komplexů a snížení střevní resorpce tetracyklinů. Jedná se např. o kationty železa nebo kalcia a je proto třeba se při užívání tetracyklinů vyhýbat mléčným výrobkům.
- Snížená reabsorpce estrogeneru hormonální antikoncepce (perorální) ve střevě při současném užívání zejména širokospektrých antibiotik (měnících střevní mikroflóru) může vést až k nechtěnému otěhotnění, neboť dojde ke snížení účinku hormonální antikoncepce.

### **Urychlení dekompozice v játrech po enzymové indukci**

- Podávání fenobarbitalu již po několika dnech indukuje zmnožení endoplazmatického retikula v játrech a tvorbu enzymů, které metabolizují fenobarbital a řadu dalších látek, takže se jejich účinnost zkracuje a oslabuje.
- Silný enzymový induktor je rovněž rifampicin – antituberkulózní látka. Může také způsobit, že estrogeny z hormonální antikoncepce (perorální) se rozkládají tak rychle, že nezabrání otěhotnění.

### **Zpomalený metabolismus inhibicí dekomponujících enzymů**

- H<sub>2</sub>-antihistaminikum cimetidin inhibuje enzymy systému cytochromu P450, takže při podávání cimetidinu se může zvyšovat a prodlužovat plazmatická hladina řady různých látek, které by cytochrom P450 měl destruovat.
- Útlum metabolizace warfarinu při současném užívání klarithromycinu, amiodaronu nebo cimetidinu (viz výše), tak může vést k závažnému krvácení.
- Antidepresivum tranylcypromin inhibuje monoaminoxidázu a tím i metabolismus adrenalinu. Proto např. po podání lokálního anestetika s přísadou adrenalinu může při léčbě tranylcyprominem vzniknout akutní intoxikace adrenalinem.

### **Konkurenční vzájemné vytěsňování**

Konkurenční vzájemné vytěsňování z vazby na bílkoviny v plazmě, extracelulární tekutině i v buněčných strukturách. Vytěsněním z vazby na protein se zvýší volná (účinná) frakce léku, což může vést k nebezpečnému vzestupu jeho koncentrace. Tento typ interakce je významný u léků, které jsou vázány na plasmatické proteiny ve více než 90%.

- Koncentrace volných molekul antikoagulantia fenprokumonu v plazmě se zvyšuje při současném podávání sulfonamidů, čímž vzniká zvýšená krvácivost. Stejným způsobem mohou sulfonamidy zesílit i účinnost perorálních antidiabetik, která se silně vážou na plasmatické bílkoviny, např. glibenklamidu.
- Dále může dojít k vazebným interakcím např. u epilepsie mezi fenytoinem a nesteroidními antiflogistiky (NSAID), nebo mezi perorálním antidiabetikem (tolbutamidem) a NSAID.

### **Konkurenční vytěsňování z renálních vylučovacích mechanismů**

Léčiva s vysokou exkrecí močí můžou být snadno ovlivněna změnou renálních funkcí, vedoucí např. ke snížené eliminaci léčiv ledvinami. Interakce tedy vznikají s léčivy, které ovlivňují renální funkce (diuretika, aminoglykosidy, probenecid, ACE inhibitory).

- Současné podávání fenylobutazonu nebo sulfonamidů snižuje aktivní sekreci perorálních antidiabetik sulfonylmočovinného typu v proximálním tubulu. Výsledkem je relativní předávkování antidiabetika.

### **Zvýšení reaktivity respektive citlivosti orgánů**

- Halotan neznámým mechanismem senzibilizuje srdce vůči katecholaminům. Současné podání normální dávky adrenalinu tak může v halotanové anestezii vyvolat těžké arytmie až fibrilaci komor.

## **Statistika lékových interakcí**

- Interakce údajně způsobují kolem 7 % nežádoucích účinků léků, přičemž asi třetina pacientů, kteří zemřou v důsledku podávání léku, zemře právě kvůli lékové interakci.
- Riziko výskytu nežádoucí reakce z důvodu lékové interakce rychle vzrůstá s počtem podávaných léků – do 5 současně podávaných léků je kolem 4 %, nad 16 léků již 40 a více %.

## **Odkazy**

### **Související články**

- Cytochrom P450
- Vztah mezi dávkou, plazmatickou hladinou a účinkem
- Polypragmazie

## Použitá literatura

- LÜLLMANN, Heinz, Klaus MOHR a Martin WEHLING. *Farmakologie a toxikologie*. 1. vydání. Praha : Grada, 2002. 694 s. ISBN 80-7169-976-4.
- SUCHOPÁR, Josef, et al. *Kompendium lékových interakcí Infopharm*. 1. vydání. Praha : Infopharm, 2005. 2048 s. ISBN 80-239-3324-8.
- BUREŠ, Jan a Jiří HORÁČEK. *Základy vnitřního lékařství*. 1. vydání. Praha : Galén, 2003. 870 s. ISBN 80-7262-208-0.
- LINCOVÁ, Dagmar, et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 1. vydání. GALÉN, 2002. 601 s. ISBN 80-7262-168-8.