

# Interakcie liekov v praxi

PharmDr. Anna Oleárová, PhD., MPH<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Oddelenie klinickej farmakológie, Univerzitná nemocnica Bratislava, Nemocnica Ružinov, Bratislava

<sup>2</sup>Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

**Liekové interakcie patria k farmakoterapeutickým problémom, ktorým sa venuje veľká pozornosť zo strany zdravotníckych a vedeckých pracovníkov, ako aj regulačných autorít. V praxi pozorujeme nárast polyfarmácie a samoliečiteľstva. Používanie viacerých liekov súčasne, okrem dosiahnutia terapeutických cieľov, predstavuje aj riziko interakcií medzi používanými liekmi. Interakcie môžu prispievať k prejavom nežiaducich účinkov, alebo naopak, k zlyhaniu farmakoterapie. Množstvo interakcií je však potenciálnych, a v reálnej praxi sa u pacienta nemusia vôbec prejaviť. Napriek tomu, pri používaní liekov v klinickej praxi je potrebné potenciálne interakcie liekov vyhodnocovať a interpretovať, aby sa predišlo ich manifestácii s cieľom maximalizovať prínosy a minimalizovať riziká farmakoterapie.**

**Kľúčové slová:** lieky, potenciálne interakcie, klinická závažnosť

## Drug interactions in practice

**Drug interactions belong to the drug-related problems. They are receiving a great attention of healthcare professionals, scientific community and regulatory authorities. Growing-up of polypharmacy and self-medication, apart from their ability to treat patients successfully, means the risk of interactions. Interactions could contribute to adverse drug reactions or lead to pharmacotherapy failure. However, many interactions are theoretical and may not manifest in real practice. It is very important to identify the drug interactions to avoid their manifestation, with the aim to maximize the benefits and minimize the risks of pharmacotherapy.**

**Keywords:** drugs, potential interactions, clinical severity

Prakt. lekár., 2020;10(1-2):39-44

## Úvod

Odhaduje sa, že liekové interakcie spôsobujú v USA približne 2,8 % všetkých hospitalizácií ročne, čo predstavuje viac ako 245 000 hospitalizácií a náklady systému zdravotnej starostlivosti asi 1,3 miliardy dolárov. Presné údaje však nie sú známe. Mnoho interakcií je teoretických alebo klinicky bezvýznamných, niektoré však môžu mať vážne alebo život ohrožujúce následky (1). Niektorí autori uvádzajú, že 10-20 % liekových interakcií má fatálne dôsledky a sú dôvodom hospitalizácie pacienta (2).

K liekovým interakciám prispieva vysoká miera používania kombinovanej farmakoterapie a možnosti samoliečiteľstva. Pre bezpečnosť pacienta je nevyhnutná identifikácia liekových interakcií a predchádzanie ich manifestácii. Výsledkom klinicky významných liekových interakcií môžu byť prejavy nežiaducich účinkov, toxicity alebo naopak, zlyhanie farmakoterapie. K vzniku liekových interakcií prispievajú nielen samotné lieky, ale aj potrava, výživové doplnky, pomocné látky, fytofarmaká, komorbidity, genetické faktory, hepatálne a renálne funkcie a vek pacienta. K pacientom s vyšším rizikom vzniku

liekových interakcií patria starší pacienti, tehotné ženy, deti a novorodenci, pacienti užívajúci viacero liekov a pacienti s orgánovými zlyhaniami. Najčastejšími príčinami liekových interakcií sú: nesprávny výber liečiva, nezohľadnenie funkcie eliminačných orgánov, komorbidity a genetických faktorov pacienta, nesprávna dávka, nesprávny spôsob podávania, chyby pri používaní lieku a chyby pri „prenose informácií“ (napr. pri nástupe na hospitalizáciu, pri prepúšťaní z nemocnice, pri predpisovaní liekov viacerými lekármi) (3, 4).

S rastúcim počtom užívaných liekov narastá aj riziko vzniku interakcií: pri dvoch súčasne užívaných liekoch je riziko interakcií 15 %, pri piatich 40 % a pri siedmich liekoch je toto riziko až 80 % (5). Liekové interakcie sa musia monitorovať už počas klinického vývoja nových liekov. Prehľad potenciálnych interakcií je súčasťou registračnej dokumentácie a súhrnu charakteristických vlastností lieku (6).

Pre hodnotenie interakcií v klinickej praxi boli vytvorené viaceré databázy, ktoré uľahčujú analýzu interakcií, zhodnotenie klinickej závažnosti či hľadanie možných riešení a manažmentu

interakcií (7). Žiadna z týchto databáz neobsahuje úplne všetky doteraz známe potenciálne interakcie, vzájomne sa prekrývajú na cca 50 % (8).

## Typy interakcií

Interakcie liekov možno klasifikovať podľa viacerých atribútov (tabuľka 1). Pre racionálne používanie liekov v klinickej praxi je dôležité hodnotenie interakcií podľa klinickej závažnosti. Ich nomenklatúra sa v rôznych zdrojoch mierne odlišuje (tabuľka 2). Okrem klinickej závažnosti je dôležitá aj kvalita dôkazu.

Podľa mechanizmu vzniku rozlišujeme:

**Farmaceutické interakcie** predstavujú tzv. inkompatibility, ku ktorým dochádza *in vitro*. Vyskytujú sa väčšinou pri parenterálne podávaných liekoch. K inkompatibilitám môže dochádzať medzi liečivami a roztokmi (napr. dalbavancín sa nesmie rozpúšťať a podávať vo fyziologickom roztoku); medzi dvoma alebo viacerými liečivami podávanými v jednej striekačke/ infúzii alebo intravenózne (napr. heparín a amikacín; ceftazidím a vankomycín), intravitálne

Tabuľka 1. Klasifikácia interakcií (spracované podľa 22)

Typ interakcie	Príklad		
Podľa mechanizmu vzniku	Farmaceutické	Fyzikálo – chemické inkompatibility in vitro	Podanie viacerých antibiotík alebo zmes liečiv v jednej injekčnej striekačke alebo infúzii.
	Farmakokinetické	Na úrovni absorpcie, distribúcie, metabolizmu a eliminácie.	Omeprazol môže znižovať účinok klopidogrelu inhibíciou premeny neaktívnej (prodrug) formy na aktívny metabolit.
	Farmakodynamické	Na úrovni receptorov a signálnych sústav.	Alkohol potenciuje utlmujúci účinok benzodiazepínov.
Podľa klinickej závažnosti	Klinicky nezávažné	Nemajú vplyv na klinický účinok farmakoterapie.	Metoklopramid skracuje čas na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie kyseliny acetylsalicylovej.
	Stredne klinicky závažné	Vyžadujú si monitoring liečby, zvyčajne však nie zmenu farmakoterapie.	Nesteroidné antiflogistiká podávané súčasne s inhibítormi spätného vychytávania serotonínu môžu zvyšovať riziko krvácania.
	Klinicky závažné	Vedú k prejavom nežiaducich účinkov a/ alebo zlyhaniu farmakoterapie, vyžadujú zvyčajne zmenu farmakoterapie.	Sérotonínový syndróm pri súčasnom používaní napr. tramadolu a venlafaxínu; znížená účinnosť perorálnych kontraceptív pri užívaní antibiotík.
Podľa výsledného efektu	Synergické (1+1>2)	Synergický efekt a zvýšenie účinku: – sumácia 1+1=2 – potenciácia 1+1>2	Antiretrovirálna farmakoterapia; analgetická kombinovaná farmakoterapia
	Antagonistické (1+1<2)	Zníženie účinku, zlyhanie farmakoterapie.	Zlyhanie antibiotickej liečby v dôsledku zníženia absorpcie tetracyklínových antibiotík súčasne s iónmi vápnika alebo magnézia. Môže byť aj pozitívna - napr. podanie flumazenilu pri intoxikáciách benzodiazepínmi, alebo naloxónu pri intoxikáciách opioidmi.
	Prejavy nežiaducich účinkov	Vzájomnou potenciáciou účinkov dochádza k zosilneniu nielen žiaducich, ale aj nežiaducich účinkov.	Kombinácia antidiabetík môže viesť k hypoglykémiam; kombinácia sildenafilu a nitrátov môže viesť k závažnej hypotenzii.
	Užitočné	Kombinovaná farmakoterapia.	Kombinovaná liečba hypertenzie, tuberkulózy, nádorových ochorení. Liečba intoxikácií pomocou antidot.
	Poškodzujúce	Nežiaduce účinky, zlyhanie farmakoterapie.	Klaritromycín inhibíciou CYP3A4 spomaľuje biotransformáciu verapamilu, čo môže viesť k významnej bradykardii; zvýšené riziko hyperkaliémie pri užívaní ACE inhibítorov a kálium šetriacich diuretík.
Podľa interagujúcich komponentov	Interakcie liek-liek	Liečivá s potenciálom prolongácie QT intervalu (flukonazol a klaritromycín; venlafaxín a olanzapín)	
	Interakcie liek-potrava	Účinok warfarínu môže znižovať vitamín K obsiahnutý v zelenej zelenine; grapefruitový džús je inhibítorom CYP3A4 a môže zvyšovať účinky napríklad teofylínu, karbamazepínu a ďalších.	
	Interakcie liek-výživové doplnky	Zvýšené riziko myopatií pri užívaní statínov a výťažkov z fermentovanej červenej ryže (obsahujú monakolín-K, čo je chemicky lovastatín).	
	Interakcie liek-fytofarmaká	Interakcie s ginkgom dvojaločným interakcie s ľubovníkom bodkovaným, ktorý je induktorom CYP3A4.	
	Interakcie liek-návykové látky	Interakcie s alkoholom, nikotínom, kanabinoidmi.	
	Interakcie liek-ochorenie/ stav pacienta	Nesteroidové analgetiká u pacientov s gastropatiou; vstrebávanie železa u starších pacientov s hypochlórhýdriou.	

dokonca ani krátko po sebe (9); medzi liečivami a pomocnými látkami, alebo medzi liečivom a materiálom infúzných súprav (napr. amiodarón sa adsorbuje na povrch infúzných liniek vyrobených z polyvinylchloridu). Výsledkom inkompatibility môže byť poškodenie vzniknutými toxickými produktmi, embolizácia z precipitátov, podráždenie tkaniva v dôsledku zmien pH alebo terapeutické zlyhanie (10).

**Farmakokinetické interakcie** predstavujú zmeny koncentrácie voľného liečiva v mieste pôsobenia v dôsledku súčasného podania iného lieku. Farmakokinetické interakcie sa vyskytujú na úrovni liberácie liečiva z liekovej formy, absorpcie, distribúcie, metabolizmu a eliminácie. Výsledkom farmakokinetických interakcií môže byť zvýše-

nie/ zníženie koncentrácie niektorého zo súčasne užívaných liekov. Potenciál farmakokinetických interakcií majú:

- liečivá, ktoré môžu ovplyvniť absorpciu iných liečiv, a to buď spomaliť jej rýchlosť, alebo znížiť množstvo absorbovaného liečiva (napr. aktívne uhlie dokáže na svoj povrch viazať množstvo liečiv)
- liečivá ovplyvňujúce pH žalúdka môžu znížiť absorpciu niektorých látok, alebo ich premenu z prodrug-formy na aktívnu formu (napr. inhibítory protónovej pumpy, antacidá)
- liečivá, ktoré sa vo vysokej miere (viac ako 80 %) viažu na plazmatické proteíny a z tejto väzby vytesňujú iné liečivá (napr. antidiabetiká a warfarín)
- liečivá s úzkou terapeutickou šírkou, pri ktorých aj malé zníženie ich kon-

centrácie vedie k strate klinického účinku, resp. aj malé zvýšenie vedie k prejavom nežiaducich účinkov až toxicite (napr. warfarín a klaritromycín; digoxín a furosemid, lítium a teofylín)

- liečivá ovplyvňujúce črevnú motilitu (napr. anticholinergiká, opioidy, metoklopramid)
- liečivá, ktoré spôsobujú indukciu/ inhibíciu transportných proteínov (P-glykoproteínu) alebo izoenzýmov cytochrómu P450 zodpovedných za metabolizmus liečiv. Interakcie na úrovni metabolizmu patria k najčastejšie sa vyskytujúcim. Plný účinok indukcie a/ alebo inhibície enzýmov sa neprejaví okamžite. Indukcia enzýmu sa zvyčajne naplno rozvinie do 2 – 3 týždňov pravidelného užívania

**Tabuľka 2.** Označovanie klinickej závažnosti interakcií v rôznych databázach (spracované podľa 23 – 29).

Magulová et al.	*	interakcia pravdepodobne nemá význam v klinickej praxi		
	**	klinický význam interakcie nebol jednoznačne potvrdený (kazuistiky)		
	***	klinicky významné interakcie (interakcia môže viesť k zmene farmakoterapie, známy mechanizmus vzniku)		
	****	dobře dokumentované klinicky významné interakcie (interakcia má za následok zlyhanie terapie, závažný nežiaduci účinok, je známy mechanizmus vzniku)		
Medscape	Serious	klinicky závažné interakcie		
	Monitor closely	je potrebný monitoring pacienta a účinnosti liečby		
	Minor	klinicky nezávažné interakcie		
Drugs.com	Major	klinicky významná interakcia. Kombinácii liečiv sa treba vyhnúť, pretože riziko prevyšuje benefit.		
	Moderate	klinicky stredne závažná interakcia. Kombináciu liečiv je možné použiť iba v odôvodnených prípadoch.		
	Minor	klinicky nezávažná interakcia. Napriek tomu je potrebné minimalizovať riziko, zvážiť alternatívny liek, monitorovať klinický účinok a manifestáciu interakcie.		
	Unknown	o interakcii nie sú známe informácie		
LexiComp®	A	interakcie nie je známa		
	B	nie je potrebná žiadna intervencia		
	C	treba monitorovať terapiu		
	D	treba zvážiť zmenu farmakoterapie		
	X	kombinácii sa treba vyhnúť		
Suchopár et al.	Klinická závažnosť interakcie:		Dokumentácia interakcie:	
	0	neinteraguje		
	1	nezávažná	1	nepresvedčivá
	2	málo závažná	2	informácie výrobcov
	3	stredne závažná	3	kazuistika
	4	významná	4	dobrá
Stockley	5	závažná až kontraindikácia	5	veľmi dobrá
	✘	dôsledky interakcie môžu byť život ohrozujúce, vzájomné použitie je kontraindikované		
	!	interakcia predstavuje riziko pre pacienta, je potrebný monitoring		
	?	interakcia je možná, pacientov treba dôsledne poučiť		
Hansten & Horn	✓	interakcia nie je klinicky významná		
	1	Avoid combination (kombinácii sa treba vyhnúť)		
	2	Usually avoid combination (kombinácia možná za určitých okolností, zvyčajne sa jej však treba vyhnúť)		
	3	Minimize risk (je potrebné minimalizovať riziko a monitorovať pacienta)		
	4	No action needed (nie sú potrebné žiadne opatrenia)		
	5	No interaction (k interakcii nedochádza)		

**Interakcie liek – potrava/ doplnky výživy** môžu ovplyvniť farmakokinetiku v priebehu absorpcie (strava bohatá na vlákninu, tuky, obsah polyvalentných iónov), distribúcie, metabolizmu (grapefruitová šťava), exkrécie (alkalické minerálky) alebo farmakodynamiku (napr. tyramín v syroch môže s inhibítormi monoaminoxidázy spôsobiť vzostup krvného tlaku; vitamín K môže znížiť účinok warfarínu) (11, 12).

**Interakcie liek – fytofarmaká** sa snád' najčastejšie spomínajú pri ľubovníku bodkovanom (lat. *Hypericum perforatum*, angl. St. John's Wort), ktorý je induktorom CYP3A4. Klinicky významné interakcie sa popisujú pri ploštičniku strapcovitom (lat. *Cimicifuga racemosa*, angl. black cohosh), ktorý je inhibítorom CYP2D6; tiež pri ďumbieri (lat. *Zingiber officinale*, angl. ginger), cesnaku (lat. *Allium sativum*, angl. garlic), ženšeni (lat. *Panax ginseng*), ginkgu (lat. *Ginkgo biloba*), aloe (lat. *Aloe barbadensis*), sladkovej (lat. *Glycyrrhiza glabra*, angl. liquorice) a ďalších (2, 13).

**Interakcie liek – návykové látky (alkohol, nikotín, kanabinoidy)** sa niekedy opomínajú, avšak môžu významným spôsobom ovplyvniť klinický výsledok farmakoterapie. U ľudí, pravidelne konzumujúcich alkohol, dochádza k indukcii enzýmu CYP2E1, ktorý sa podieľa na metabolizme paracetamolu na jeho hepatotoxický metabolit N-acetyl-p-benzochinónimín (NAPQI). Alkohol potenciuje sedatívny účinok opioidných analgetík a látok, pôsobiacich na centrálny nervový systém. Chronická konzumácia alkoholu zvyšuje metabolizmus warfarínu, čím znižuje jeho antikoagulačný účinok. Naopak, akútny nadmerný príjem alkoholu môže účinok warfarínu potenciovat' a zvyšovať riziko krvácania. Konzumácia alkoholu s nitrátmi a antihypertenzívami môže viesť k ortostatickej hypotenzii. Alkohol suprimuje glukoneogénu, u diabetikov to môže viesť k epizodám hypoglykémii (14).

Cigaretový dym obsahuje množstvo polycyklických aromatických uhľovodíkov, u ktorých bol preukázaný karcinogénny efekt. Liekové interakcie sú skôr spôsobené zložkami samotného tabakového dymu ako nikotínom. Tieto patria k silným induktorom CYP1A1, CYP1A2 a CYP2B6, čím ovplyvňujú účin-

induktora, inhibícia enzýmu sa prejaví po niekoľkých dňoch užívania inhibítora, závisí to od koncentrácie a biologického polčasu induktora/ inhibítora. Príklady induktorov, inhibítorov a substrátov izoenzymov CYP450 a P-glykoproteínu sú uvedené v tabuľke 3.

- liečivá ovplyvňujúce exkréciu moču a žlče, pH moču, perfúziu obličiek (napr. nesteroidové antiflogistiká, diuretiká).

**Farmakodynamické interakcie** vyplývajú z mechanizmu účinku liečiv a súvisia priamo s pôsobením na receptoroch alebo efektoroch. Potenciál

farmakodynamických interakcií majú liečivá ovplyvňujúce centrálny nervový systém, antikoagulanciá, liečivá spôsobujúce prolongáciu QT intervalu, ale aj návykové látky ako alkohol, kanabinoidy, nikotín.

Podľa toho, ktoré komponenty navzájom interagujú, rozlišujeme:

**Interakcie liek – liek** - patria k najčastejším interakciám a sú predmetom obsahu všetkých databáz, ktoré sa v hodnotení interakcií liekov používajú. Mechanizmus vzniku týchto interakcií môže byť farmakokinetický aj farmakodynamický.

ky ich substrátov. V dôsledku fajčenia sa klinicky významne zvyšuje klírens aminofylínu a teofylínu. U silných fajčiarov je potrebné dávkovanie týchto liečiv zvýšiť. V ideálnom prípade – zanechaní fajčenia, je potrebné zvýšenú dávku redukovat'. Zvýšený klírens u fajčiarov bol popísaný aj pri klozapíne, olanzapíne, erlotinibe, riociguáte a warfaríne, ktorý je tiež parciálne metabolizovaný CYP1A2 (15). Zdá sa, že používanie nikotínovej substitučnej terapie nemá významné interakcie s liekmi. Nikotín neovplyvňuje CYP1A2. V štúdiu u 10 pacientov bolo pri súčasnom podávaní nikotínovej substitučnej terapie a adenozínu popísané zvýšené riziko tachykardie (16).

Obsahové látky marihuany a hašišu získavaných z konopy, patria medzi halucinogény a môžu vstupovať do farmakokinetických, ako aj farmakodynamických interakcií. Na úrovni metabolizmu indukujú CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2E1 a CYP2D6, čím môžu znižovať účinok teofylínu, nesteroidových antiflogistík, antikonvulzív, benzodiazepínov. Na úrovni farmakodynamickej potenciujú účinky tricyklických antidepresív, zvyšujú riziko vzniku serotonínového syndrómu (17).

**Interakcie liek – (zdravotný) stav organizmu** predstavujú situácie, kedy liek môže zhoršiť pre-/ existujúce ochorenie pacienta. Príkladom môže byť užívanie nesteroidových antiflogistík u pacientov s gastropatiemi, podávanie anticholinergík starším pacientom so zhoršujúcimi sa kognitívnymi funkciami či demenciou, užívanie hormonálnej antikoncepcie u žien so sklonom k tvorbe trombov, užívanie amiodarónu u pacientov s tyreopatiou.

### Interakcie liečiv vo vyššom veku

U starších pacientov pozorujeme vyššie riziko vzniku interakcií. K faktorom, ktoré k tomu prispievajú patrí rastúci biologický vek a s ním spojené znižovanie funkcií orgánov, polymorbidita a chronická farmakoterapia, zhoršovanie kognitívnych funkcií, zvýšená citlivosť voči látkam ovplyvňujúcim centrálny nervový systém, nadužívanie niektorých liečiv, nevhodné kom-

**Tabuľka 3.** Prehľad inhibítorov, induktorov a substrátov klinicky najvýznamnejších cytochrómov P450 a P-glykoproteínu – neúplný zoznam (spracované podľa 23, 27, 30, 31).

	Inhibítory	Induktory	Substráty
<b>CYP 1A2</b>	amiodarón, ciprofloxacín, fluvoxamín, paracetamol, tiklopidín	fenobarbital, karbamazepín, omeprazol, rifampicín, fajčenie cigariet, jedlá grilované na uhlí	amitriptylín, klozapín, kofeín, mirtazapín, olanzapín, propranolol, riluzol, ropinirol, teofylín, R-warfarín,
<b>CYP2C9</b>	amiodarón, flukonazol, fluvastatín, fluvoxamín, metronidazol, trimethoprim/ sulfametoxazol	fenobarbital, fenytoín, karbamazepín, rifampicín	diklofenak, glibenklamid, glimepirid, glipizid, karvedilol, celecoxib, ibuprofén, irbesartan, losartan, S-warfarín
<b>CYP2C19</b>	flukonazol, fluoxetín, fluvoxamín, izoniazid, tiklopidín	fenytoín, karbamazepín, rifampicín	citalopram, fenytoín, lanzoprazol, R-warfarín
<b>CYP2D6</b>	amiodarón, difenhydramín, fluoxetín, haloperidol, chinidín, chlorochín, paroxetín, ritonavir, terbinafín	dexametazón, rifampicín	Amitriptylín, karvedilol, kodeín, donepezil, haloperidol, metoprolol, paroxetín, risperidón, tramadol, trazodón
<b>CYP3A4</b>	azolové antimykotiká (vorikonazol, itrakonazol), diltiazem, grapefruitová šťava, inhibítory proteáz (indinavir, ritonavir, saquinavir), klaritromycín, verapamil	dexametazón, fenobarbital, fenytoín, <i>Hypericum perforatum</i> , karbamazepín, rifampicín,	alprazolam, amlodipín, apixaban, atorvastatín, citalopram, cyklofosamid, cyklosporín, diazepam, etinylestradiol, fentanyl, metadon, rivaroxaban, sildenafil, simvastatín, takrolimus, tamoxifén, verapamil, R-warfarín, zolpidem
<b>P-glykoproteín</b>	amiodarón, cyklosporín, dronedarón, itrakonazol, klaritromycín, omeprazol, tikagrelor, verapamil	dexametazón, doxorubicín, fenobarbital, <i>Hypericum perforatum</i> , karbamazepín, rifampicín, trazodón, vinblastín	amiodarón, apixaban, atorvastatín, dabigatran, digoxín, edoxaban, lovastatín, rivaroxaban, spironolaktón, verapamil

binovanie liekov predpísaných rôznymi lekármi a rôznych fytofarmák a doplnkov výživy či liekov dostupných bez lekárskeho predpisu. Pre minimalizáciu rizika vzniku interakcií je potrebná medziodborová spolupráca, optimalizácia farmakoterapie, vysadenie neefektívnych liekov a duplicit a dohľad nad komplexnou liečbou starších pacientov (18).

### Interakcie liečiv v detskom veku

U detí sa popisujú najčastejšie interakcie na úrovni farmakokinetiky, ktorá je ovplyvnená rozdielnymi faktormi v jednotlivých vývojových obdobiach. Deti majú menší podiel tukového tkaniva v tele, zníženú koncentráciu proteínov plazmy, nedozreté enzýmové systémy, nižšiu eliminačnú funkciu obličiek, ktorá však stúpa s vekom. K riziku interakcií prispieva vek dieťaťa, genetický polymorfizmus, druh a počet podávaných liekov a dávka, a to, aký kritický je jeho stav (19).

### Zopár príkladov z klinickej praxe

#### Ciprofloxacín a teofylín:

U 82-ročnej pacientky s hmotnosťou 60 kg, s mierne zníženými obličkovými funkciami, hospitalizovanej na neurologickej klinike došlo pri súčasnom podávaní ciprofloxacínu pre nekomplikovaný uroinfekt v dávke 2x 400 mg i.v. a teofylínu v dávke 2x 300 mg p.o. k epileptickému záchvatu. Stanovená plazmatická koncentrácia teofylínu prekročovala odporúčané cieľové hodnoty 8 – 20 mg/l. Potenciálna interakcia bola identifikovaná ako:

- farmakokinetická interakcia liek – liek (ciprofloxacín inhibuje metabolizmus teofylínu inhibíciou CYP1A2 a tým zvyšuje jeho toxicitu)
- farmakodynamická interakcia liek – liek (ciprofloxacín je známym spúšťačom záchvatov, resp. znižuje prah vzniku záchvatov; podobne teofylín v koncentráciách prevyšujúcich cieľové hodnoty môže spôsobovať konvulzné krče)

- interakcia liek- stav pacienta (u starších pacientov je spomalená eliminácia teofylínu, zvýšené koncentrácie vedú k toxickým prejavom)

Na odporúčanie klinického farmaceuta sa upravilo dávkovanie teofylínu aj ciprofloxacínu, ktorého podávanie bolo po preliečení ukončené.

### Amiodarón a warfarín:

67-ročná pacientka prišla na farmakoterapeutickú konzultáciu ohľadom súčasne užívaných liečiv. Na internete našla informáciu o nevhodnej kombinácii amiodarónu a warfarínu, ktoré užíva a mala obavy zo závažných interakcií. Lieky užívala dlhodobo, bola pravidelne monitorovaná, stabilizovaná.

Amiodarón podávaný súčasne s warfarínom môže potenciovať antiokoagulačný účinok warfarínu a zvyšovať tak riziko krvácania. Mechanizmus interakcie spočíva v inhibícii CYP2C9 amiodarónom, ktorým sa metabolizuje S-forma warfarínu. Táto farmakokinetická interakcia je v databázach označovaná za klinicky závažnú a odporúča sa zvážiť zmena farmakoterapie. Keďže pacientka tieto lieky užívala v jasných indikáciách, vo vhodných dávkach, bola pravidelne monitorovaná a prínosy liečby prevyšovali riziká, bolo odporúčané v danej liečbe a pravidelnom monitorovaní pokračovať.

Interakciu medzi warfarínom a amiodarónom je možné vhodne manažovať. Pri nasadzovaní amiodarónu warfarinizovaným pacientom je potrebný monitoring INR (1x týždenne počas 3-7 týždňov), kým sa nedosiahne ustálená hodnota INR. Pri nasadzovaní warfarínu pacientom užívajúcich amiodarón je potrebné začínať redukovanými dávkami warfarínu do dosiahnutia cieľovej hodnoty INR. Pri ukončení liečby amiodarónom je potrebný monitoring hodnôt INR (1x týždenne počas 3-7 týždňov) a úprava dávky warfarínu až do dosiahnutia cieľových hodnôt INR. Vzhľadom na dlhý biologický polčas amiodarónu je potrebné počítať s jeho interakčným potenciálom dlhší čas po jeho vysadení (20).

### Amiodarón a tyreopatia:

66-ročná pacientka, liečená na hypertenziu a dyslipidémiu nezávažného

charakteru bola prijatá na interné oddelenie s fibriláciou predsiení. Po zvládnutí akútneho manažmentu fibrilácie a vzhľadom k pre-existujúcemu riziku tyreopatie u pacientky bolo potrebné zvoliť vhodné antiarytmikum pre dlhodobé podávanie. Preferenciou ošetrojúceho lekára bolo predpísať pacientke amiodarón. Pacientka bola z hľadiska hypertenzie dlhodobo stabilizovaná, lieky užívala pravidelne, klinické výsledky boli uspokojivé. Príčina fibrilácií nebola zistená. Pacientka negovala fajčenie, alkohol, alergie.

Amiodarón je často používané a veľmi potentné antiarytmikum. Vyznačuje sa dobrou účinnosťou, no aj závažnými nežiaducimi účinkami a širokým interakčným potenciálom. Používanie amiodarónu u pacientov s ochorením štítnej žľazy nie je absolútne kontraindikované, je však potrebná obozretnosť. Ide o interakciu typu liek – zdravotný stav pacienta. Závažné formy amiodarónom indukovanej tyreotoxikózy sú relatívne vzácne, no sú veľmi ťažko liečiteľné a niekedy život ohrozujúce. Pre bezpečné a účinné podávanie amiodarónu s cieľom minimalizovať tyreoidálnu dysfunkciu, ako aj ďalšie nežiaduce účinky, či riziko interakcií, je potrebná správna indikácia liečby, správny výber pacientov (pokiaľ je to klinicky možné, nepodávať amiodarón rizikovým pacientom; pred začiatkom podávania dôsledne vyšetriť funkciu štítnej žľazy), správne dávkovanie a podávanie, rešpektovanie absolútnych a relatívnych kontraindikácií a pravidelný a dôsledný monitoring funkcie štítnej žľazy (raz za 3 mesiace počas a najmenej ešte jeden rok po ukončení liečby amiodarónom monitorovať hladiny tyreoidálnych hormónov a klinický obraz) (21). Uvedená pacientka bola napokon nastavená na propafenón.

### Kombinovaná antihypertenzívna liečba:

Pacientka s kombinovanou kardiovaskulárnou liečbou (perindopril, indapamid, amlodipín, bisoprolol, atorvastatín). Lieky užíva viac ako 5 rokov, v jasných indikáciách, je stabilizovaná, bez prejavov nežiaducich účinkov. Vo verejnej lekárni ju farmaceut upozornil na stredne závažnú interakciu s odpo-

rúčaním navštíviť lekára a konzultovať s ním ďalšiu farmakoterapiu. Pacientka preto navštívila svojho všeobecného lekára, ktorý ju poslal k indikujúcemu internistovi, až prišla na farmakoterapeutickú konzultáciu na oddelenie klinickej farmakológie.

Kombinovaná antihypertenzívna farmakoterapia sa v klinickej praxi používa pomerne bežne, pričom sa využíva potenciácia hypotenzívnych účinkov, t.j. pozitívne farmakodynamické liekové interakcie. Viaceré liečivá sú aj zaregistrované v tzv. fixných kombináciách, ktoré okrem klinických benefitov majú aj výhodu dobrej adherencie pacientov k liečbe. V databázach sú však niektoré kombinácie označené ako stredne závažné klinické interakcie. V tomto prípade pacientka dosahovala terapeutické ciele, nepozorovala nežiaduce účinky a jej stav bol stabilizovaný. Poskytnutie strohej informácie o stredne závažnej interakcii bez ďalšej interpretácie a vysvetlenia viedlo k zneisteniu pacientky a čerpaniu zdravotnej starostlivosti u dvoch špecialistov. Na základe vhodnej edukácie pokračovala pacientka v predpísanej farmakoterapii.

### Záver

Interakcie liečiv v klinickej praxi patria k farmakoterapeutickým problémom. Myslieť na ne by mali zdravotnícki pracovníci, ktorí pacientom predpisujú, vydávajú a podávajú lieky, teda lekári, farmaceuti i zdravotné sestry. Množstvo interakcií je potenciálnych, a v reálnej praxi sa u pacienta nemusia vôbec prejaviť. V záujme bezpečnosti pacienta je však nevyhnutné na potenciálne interakcie myslieť a v prípade potreby a v závislosti od ich očakávanej klinickej závažnosti im predchádzať, či už úpravou dávky, intervalov podávania alebo podávaním alternatívneho liečiva. Ak nie je v prípade potenciálnej závažnej interakcie možná zmena farmakoterapie, je nevyhnutné sledovať pacienta, klinickú účinnosť liečby a výskyt nežiaducich účinkov, tak ako bolo uvedené vo vyššie uvedených kazuisatikách. Dôležitá je aj vhodná edukácia pacientov o potenciálnych interakciách užívaných liekov a postupoch na ich minimalizáciu.

## Literatúra

1. Carpenter M, Berry H, Pelletier A. Clinically relevant drug-drug interactions in primary care. *Am Fam Physician*. 2019; 99(9): 558-564.
2. Abubakar AR, Chedi BAZ, Mohammed KG, Haque M. Drug interaction and its implication in clinical practice and personalized medicine. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2015; 5(5): 343-349.
3. Ansari JA. Drug interaction and pharmacist. *J Young Pharm*. 2010; 2(3): 326-331.
4. Cascorbi I. Drug interactions - principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int*. 2012; 109(33-34): 546-556.
5. Silvestrini E. Drug Interactions. [online] 2019. Cit. 9. 9 2019. Dostupné na: <https://www.drugwatch.com/health/drug-interactions/>.
6. European Medicine Agency. Guideline on the investigation of drug interactions. [online] 2012. Cit. 19. 9 2019. Dostupné na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions_en.pdf).
7. Butkiewicz M, Restrepo NA, Haines JL, Crawford DC. Drug-drug interaction profiles of medication regimes extracted from a de-identified electronic medical records system. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc*. 2016; 33-40.
8. Ayvaz S, Horn J, Hassanzadeh O, et al. Toward a complete dataset of drug-drug interaction information from publicly available sources. *J Biomed Inform*. 2015; 55: 206-217.
9. Noh GM, Nam KY, Lee SU, Lee SJ. Precipitation of Vancomycin and Ceftazidime on Intravitreal Injection in Endophthalmitis Patients. *Korean J Ophthalmol*. 2019; 33(3): 296 - 297.
10. Servais H, Tulkens PM. Stability and Compatibility of Ceftazidime Administered by Continuous Infusion to Intensive Care Patients. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2001; 45(9): 2643-2647.
11. Amadi CN, Mgbahurike AA. Selected Food/Herb-Drug Interactions: Mechanisms and Clinical Relevance. *Am J Ther*. 2018; 25(4): e423-e433.
12. Bushra R, Aslam N, Khan AY. Food-drug interactions. *Oman Med J*. 2011; 26(2): 77-83.
13. Mouly S, Lloret-Linares C, Sellier PO, Sene D, Bergmann JF. Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John's Wort? *Pharmacol Res*. 2017; 118: 82-92.
14. Noureldin N, Krause J, Jin L, Ng V, Tran M. Drug-alcohol interactions: a review of three therapeutic classes. *US Pharm*. 2010; 35(11): 29-40.
15. Al-Jaffar H. What are the clinically significant drug interactions with cigarette smoking? *Specialist Pharmacy Service NHS [online]*. 2017. Cit. 19.09.2019. Dostupné na: <https://www.sps.nhs.uk/articles/what-are-the-clinically-significant-drug-interactions-with-cigarette-smoking/>.
16. Smits P, Eijssbouts A, Thien T. Nicotine enhances the circulatory effects of adenosine in human beings. *Clin Pharmacol Ther*. 1989; 46 (3): 272 - 278.
17. Czigle Sz, Tóth J. Interakcie liečiv s marihuanou a hašišom. *Prakt. lekárň*. 2015; 5(1): 20-24.
18. Gujjarlamudi HB. Polytherapy and drug interactions in elderly. *J Midlife Health*. 2016; 7(3): 105-107.
19. Qato DM, Alexander GC, Guadamuz JS, et al. Prescription Medication Use Among Children and Adolescents in the United States. *Pediatrics*. 2018; 142(3): e20181042.
20. Oleárová A. Súbežné užívanie warfarínu a amiodarónu v liečbe pacientov. [ed.] Virág L Kriška M. Interakcie liečiv pri špecifických klinických situáciách. Kardiovaskulárny systém. Dr. Josef Raabe Slovensko, 2019; D2.14/1-14.
21. Oleárová A, Dubán L. Amiodarón a jeho použitie u pacientov s poruchami štítnej žľazy. [ed.] Virág L Kriška M. Interakcie liečiv pri špecifických klinických situáciách. Kardiovaskulárny systém. Dr. Raabe Slovensko, 2017; D2.11/1-14.
22. Snyder BD, Polasek TA, Doogue MP. Drug interactions: principles and practice. *Aust Prescr* 2012; 35: 85-88.
23. Magulová L, Božeková L, Kriška M, et al. Interakcie liečiv v klinickej praxi. 2. vydanie. Bratislava : Slovak Academic Press, 2004. 333 s. ISBN: 80-89104-53-3.
24. Medscape. Drug Interaction Checker. [online] Cit. 09. 09 2019. Dostupné na: <https://reference.medscape.com/drug-interaction-checker>.
25. Drugs.com. Drug Interactions Checker. [online] Cit. 09. 09 2019. Dostupné na: [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html).
26. Lexicomp®. LexiComp Interaction Analysis. [online] Cit. 15. 8 2018. Dostupné na: <https://online.lexi.com/lco/action/interact>.
27. J., Suchopár. Kompendium lékových interakcií. Infopharm/ Drug Agency, 2004. 2048 s. ISBN: 80-239-3324-8.
28. Preston CL., et al. Stockley's Drug Interactions. 12. vydanie: Pharmaceutical Press, 2019. 2048 s. ISBN: 978 0 85711 347 4.
29. Hansten PD, Horn JR. Drug Interactions, Analysis and Management 2013. Lippincott Williams & Wilkins, 2012. 1959 s. ISBN: 978 1 57439 355 2.
30. Vranckx P, Valgimigli M, Heidebuchel H. The Significance of Drug-Drug and Drug-Food Interactions of Oral Anticoagulation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2018; 7(1): 55-61.
31. Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. [online] Indiana University School of Medicine. 2007. Cit. 1. 2 2020. Dostupné na: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu>.

**PharmDr. Anna Oleárová, PhD., MPH**

Oddelenie klinickej farmakológie  
Univerzitná nemocnica  
Bratislava, Nemocnica Ružinov  
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava  
olearova@ru.unb.sk

