

Potrava jako důležitá součást maximalizace účinku a minimalizace rizik farmakoterapie – absorpce a gastrointestinální tolerance

Ondřej Tesař¹, Veronika Měrková¹, Martin Doseděl^{1,2}, Josef Malý^{1,3}

¹Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

²Ošetrovatelský úsek, Interní oddělení, Nemocnice Šumperk

³Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice Motol, Praha

Úvod a cíl práce: Potrava může zásadně ovlivnit terapeutickou hodnotu léčivého přípravku a je třeba na ni pamatovat při tvorbě individuálního léčebného plánu pacienta. Pro odhalení, zhodnocení a zvládnutí interakce potrava-léčivo je nezbytné aktivní zapojení lékaře, farmaceuta, sestry, nutričního terapeuta a pacienta. Cílem práce bylo provést analýzu perorálních léčiv obchodovaných v České republice, u kterých potrava ovlivňuje jejich absorpci nebo toleranci léčby stran gastrointestinální snášenlivosti, a poskytnout tak možnost využít těchto informací v klinické praxi k individualizaci farmakoterapie s ohledem na účinnost a bezpečnost farmakoterapie.

Metodika: Léčivé přípravky byly vyhledávány dle anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace pomocí faktografické databáze AISLP a získané výsledky byly porovnány s databázemi IBM Micromedex, UpToDate Anywhere a Drugbank. Do závěrečného přehledu byly zahrnuty pouze léčivé látky, kde se takto podařilo dohledat důvod či způsob ovlivnění léčiva potravou.

Výsledky: Bylo identifikováno 212 léčivých látek, na které má podání potravy vliv, z toho 94 léčivých látek bylo zařazeno do výsledného přehledu.

Závěr: Načasování, složení potravy a nápojů si zaslouží pozornost. Zapojení farmaceuta při tvorbě a kontrole systémových opatření ve zdravotnických zařízeních je dalším krokem ke zlepšení péče o pacienty.

Klíčová slova: potrava, absorpce léčiva, maximalizace účinku farmakoterapie, minimalizace rizik farmakoterapie.

Food as an important part of maximizing the effect and minimizing the risks of pharmacotherapy – absorption and gastrointestinal tolerance

Introduction and aim: Food can significantly affect the therapeutic value of a drug, therefore, it is necessary to keep it in mind when creating an individual treatment plan for a patient. The active involvement of physician, pharmacist, nurse, nutritional therapist, and patient is essential to identify, evaluate, and manage the food-drug interaction. The aim of this paper was to analyse oral drugs marketed in the Czech Republic, in which food affects their absorption or gastrointestinal tolerance. Secondly, to provide opportunity to apply identified information in clinical practice in terms of pharmacotherapy individualization with respect to efficacy and safety of pharmacotherapy.

Methods: Drugs were searched according to the anatomical-therapeutic-chemical classification using the factographic database AISLP. The obtained results were compared with the databases IBM Micromedex, UpToDate Anywhere, and Drugbank. Only active substances with available information on the reason or way of influencing the drug by food were included in the final review.

Results: A total of 212 active substances affected by food administration were identified, of which 94 active substances were included in the final review.

Conclusion: The timing, composition of food and beverages deserve attention with respect to drug administration. The involvement of pharmacist in forming and controlling the systemic measures in healthcare facilities is another step towards improving patient care.

Key words: food, drug absorption, maximizing the effect of pharmacotherapy, minimizing the risks of pharmacotherapy.

Úvod

Potrava je jedním z faktorů, který ovlivňuje účinek užívaných léčivých přípravků (LP), a to buď negativně (např. projev nežádoucího účinku, nežádoucí snížení či nevhodné zvýšení účinku), nebo pozitivně (např. snížení dráždivosti gastrointestinálního traktu (GIT), vhodné zvýšení účinku). Změna rychlosti nebo rozsahu absorpce v důsledku příjmu potravy a změn fyzikálně-chemických vlastností GIT je po perorálním podání léčiv častá (1, 2). Příjem potravy se mění pH žaludku, gastrointestinální motilita, případně má potrava schopnost chelatace, což může vést ke změně biologické dostupnosti léčiv (BD) (3). Snížená BD léčiv může vést až k selhání léčby nebo naopak u jiných léčiv může snížit výskyt nežádoucích účinků. Zvýšená BD léčiv může být jak žádoucí, jelikož se zvýší terapeutický účinek, tak nežádoucí, protože u některých léčiv může docházet ke zvýraznění toxicity (4). Absorpci léčiv ovlivňuje řada faktorů zahrnující zdravotní stav a věk pacienta i složení a načasování potravy. Podstatná je rovněž dávka, léková forma, čas podání a současný příjem tekutin (5, 6). Při hodnocení interakcí potrava-léčivo by měly být brány v potaz nejen aspekty farmaceuticko-technologické (např. kompatibilita, rozpustnost a stabilita léčiva), ale i aspekty spojené s farmakodynamikou léčiva nebo potravy (např. klinický účinek léčiva a fyziologický účinek potravy) (7). Pro komplexní hodnocení je nutné vzít v úvahu vliv potravy na distribuci léčiva v organismu, metabolismus léčiva nebo jeho exkreci (8). Význam interakce potrava-léčivo může být individuální. Pro odhalení, zhodnocení a zvládnutí interakcí potrava-léčivo je v případě institucionalizovaných pacientů nezbytná interdisciplinární spolupráce lékaře, farmaceuta, všeobecné sestry a nutričního terapeuta (7, 9). Za klinicky významnou interakci potrava-léčivo je považována ta, kde dochází ke změně terapeutické hodnoty léčiva (10).

Cíl práce

Cílem práce bylo provést analýzu perorálních léčiv obchodovaných České republice, u kterých potrava ovlivňuje jejich absorpci nebo toleranci léčby stran GIT snášenlivosti, a poskytnout tak možnost využít těchto informací v klinické praxi k individualizaci farmakoterapie s ohledem na účinnost a bezpečnost farmakoterapie.

Metodika

Do rešerše provedené ve faktografické databázi AISLP (verze k 1. 4. 2020) byly zahrnuty pouze perorální monokomponentní LP registrované a obchodované v České republice k 1. 4. 2020. Do analýzy byl navíc zahrnut nitrofurantoin (t. č. v režimu specifického léčebného programu). Dle anatomicko-terapeuticko-chemické (ATC) klasifikace bylo identifikováno 536 léčivých látek (LL) a ze stejné databáze byly získány souhrny údajů o přípravku (SPC) (11) příslušných LP. Informace o způsobu podání ve vztahu k potravě byly porovnány s databázemi IBM Micromedex (12) a UpToDate Anywhere (13) (vyhledávání květen–červen 2020). Způsob podání ve vztahu k potravě byl v uvedených zdrojích u 212 LL. Z dalšího zpracování byla s ohledem na omezený rozsah předkládané práce vyřazena některá antineoplastika (ATC: L01A, L01C, L01X), antiretrovirotika (ATC: J05AE, J05AF, J05AG) a antituberkulotika (ATC: J04A). K dohledání důvodu odpovídajícího způsobu podání byly použity výše zmíněné databáze (sekce farmakokinetika a interakce léčiv s potravou) a dále databáze Drugbank (14). LL, u kterých se nepodařilo ve zmíněných databázích dohledat jasné doklady ke zmíněnému způsobu podání, nebyly do závěrečného přehledu zahrnuty. Získaná data byla použita k tvorbě obecnějšího přehledu vztaženého na LL. Konkrétní LP jsou uvedeny v případě odchylky. U diskutovaných LL byly informace dohledány v bibliografických databázích.

Výsledky

Celkem 94 LL bylo rozděleno do dvou kategorií podle toho, zda potrava ovlivňuje jejich účinek (maximalizace účinku – tabulka 1 a 2) nebo ovlivňuje jejich bezpečnost a snášenlivost (minimalizace rizik – tabulka 3 a 4). LL mohly být zařazeny v obou kategoriích. U všech LL byl analyzován optimální způsob užití stran potravy a byl zanesen do tabulek.

Do tabulky 1 byly zařazeny LL, kde je vyjádřen vliv potravy na jejich absorpci. Číselný údaj o míře ovlivnění farmakokinetických parametrů byl konsenzuálně převzat z použitých databází a může se u konkrétních LP odlišovat.

Tabulka 2 obsahuje léčiva, kde jejich účinek souvisí s fyziologickými procesy spojenými s trávením (např. perorální antidiabetika), působí lokálně při vstřebávání složek potravy (např. akar-bóza) nebo potrava ovlivňuje správné uvolňování LL z lékové formy.

Do tabulky 3 byly zahrnuty LL, kdy podání s potravou minimalizuje nežádoucí účinky LL na GIT a zlepšuje toleranci léčby, ačkoliv to může být na úkor snížení účinku nebo jeho rychlosti.

U některých LL podání před jídlem či s jídlem může zvýšit absorpci tak, že je přesáhne zamýšlená terapeutická hladina LL (riziko zvýšení terapeutických hladin), viz tabulka 4.

Diskuze

U více než 200 LL bylo nalezeno doporučení o možném vztahu potravy a dané LL. U 94 LL (viz tabulky) se ukázalo, že na základě stanovené metodiky a provedené analýzy je v rámci individualizace poskytované péče třeba zohlednit způsob podání stran potravy, což skýtá prostor pro zapojení nejen klinického farmaceuta. K podrobnější diskuzi byly vybrány především častěji používané a aktuálně diskutované LL. U LL, které nejsou zahrnuty v tabulkách, je však nutná obezřetnost, protože nelze vyloučit možné ovlivnění léčebného záměru.

Maximalizace účinku

Interakce potrava-léčivo může mimo jiné vést ke snížení účinnosti léčiva až k selhání léčby, proto je vždy důležité rozvážit optimální podávání léčiv v kontextu zdravotního stavu, kognitivních funkcí a denního režimu pacienta včetně množství užívaných léčiv. Terapeutické cíle se mohou individuálně velmi lišit. Podpora adherence k léčbě může pro některé pacienty spočívat v jednodušším dávkovém schématu i přes nižší účinnost léčby. V některých případech lze indikovat polykomponentní léčivo či jinou lékovou formu. Vždy je důležitá spolupráce a komunikace lékaře, farmaceuta, zdravotnického personálu a pacienta, aby bylo zajištěno správné podání léčiva ve vztahu k potravě a nedocházelo ke snižování účinku léčby.

Antibiotika

U antibiotické terapie je maximální adherence zásadní.

Cefuroxim-axetil je proléčivo, které je možno z důvodu vyšší lipofility podat perorálně. Jeho AUC při podání po jídle je 42 % oproti 30 % při podání nalačno. Potrava pravděpodobně zpomaluje deesterifikaci v lumen GIT (15). AUC cefuroxim-axetilu není výrazně ovlivněna změnou pH žaludku (16).

Naopak u penicilinu V (fenoxymethylpenicilin) při podání u dětí potrava významně snižuje

AUC a C_{max} , a měl by tedy být podán minimálně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle (17, 18).

U doxycyklinu společné podání s mlékem snižuje AUC až o 20 %. Děje se tak pravděpodobně z důvodu chelatace vápenatých a hořečnatých iontů; vzniklý komplex se již dále nevstřebává (19). Farmakokinetické interakce na úrovni absorpce jsou u tetracyklinů klinicky významné zejména pokud jsou potřeba relativně vysoké bakteriostatické koncentrace (20).

U ciprofloxacinu potrava zpomaluje absorpci, ale jinak farmakokinetiku nemění (21, 22). Ciprofloxacin ale tvoří komplexy téměř se všemi dvoj- a trojmocnými ionty (Al^{3+} , Fe^{3+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+}), které zvětšují velikost molekuly a pravděpodobně tak snižují permeabilitu ciprofloxacinu, a tedy i jeho BD (23). Podání 325 mg železa ve formě síranu železnatého snížilo AUC ciprofloxacinu o 64 %, tedy plazmatické koncentrace nižší, než je mi-

nimální inhibiční koncentrace pro většinu citlivých mikroorganismů po 90 % času. Podání multivitaminu s obsahem zinku (23,9 mg) vedlo ke snížení AUC ciprofloxacinu o 24 % (24). V jiné studii 100 mg Fe^{2+} ve formě síranu železnatého snížilo AUC a C_{max} norfloxacinu o 73 % a 75 %, ciprofloxacinu o 57 % a 54 %, a ofloxacinu o 25 % a 36 % (25).

Nesprávný způsob užití antibiotika je pro pacienta vysoce rizikový stran selhání terapie či roz-

Tab. 1. Maximalizace účinku – ovlivnění absorpce (1. část)

Látka	Způsob podání	Vliv potravy na farmakokinetické parametry				Poznámka
		Absorpce	AUC	C_{max}	T_{max}	
Alendronát sodný	○ 30	↓ 60 %	↓			Nápoje i potrava výrazně snižují biologickou dostupnost.
Bilastin			↓ 33 %			Vliv také ovocných šťáv.
Cefuroxim-axetil	●		↑ 1,45x			
Cinacalcet	●		↑			
Diazepam	–		↓ 27 %	↓ 25 %	→ 2,5 h	
Dronedaron	●		↑ 3,75x			Tučné jídlo zvyšuje AUC.
Fenofibrát	●		↑ 2–3x			Léková forma s nanočásticemi (např. Lipanthyl NT®) nezávisle na jídle.
Fenytoin	●	↑				Potrava zároveň snižuje dráždivost. Enterální výživa absorpci snižuje, podávat s rozestupem dvou hodin od enterální výživy.
Ibandronát sodný	○ 60		↓ 90 %			
Itrakonazol (kapsle)	●		↑			Kysejší pH žaludku zvyšuje absorpci.
Itrakonazol (roztok)	○		↑ 30 %			
Ivakaftor	●	↑ 2,5–4x				Tučné jídlo zvyšuje absorpci.
Kaptopril	○ 60	↓ 30–40 %				
Klaritromycin SR	●		↑ 30 %		→	SR s jídlem, IR nezávisle na jídle.
Klodonát disodný	○ 30	↓ 60 %				Vliv také nápojů a vysokého obsahu vápníku ve vodě.
Kvetiapin ER	○		↑ 22–52 %	↑ 20–44 %		Užívat nalačno či s lehkým jídlem (u IR má jídlo malý vliv).
Lansoprazol	○ 30–60		↓ 50–70 %	↓ 50–70 %		
Levothyroxin	○ 30–60	↓	↓			Vláknina snižuje AUC, neužívat současně s železnatými a vápenatými ionty.
Methotrexát	–			↓ 50 %	→	Mléko snižuje absorpci.
Metoklopramid	○ 30		–	↓	→	
Nimodipin	○		↓ 38 %	↓ 68 %		
Nitrofurantoin	●		↑			Potrava a mléko zároveň snižují dráždivost nitrofurantoinu.
Omeprazol	○ 30–60		–	↓	→	
Oxybutyrát sodný	○		↓	↓	→	Tučné jídlo snižuje a zhoršuje absorpci, užívat minimálně 2 hodiny po večeři.
Pantoprazol	○ 60		–	–	→	
Perindopril			↓			Užít před jídlem, potrava snižuje konverzi perindoprilu na aktivní perindoprilát.
Penicilamin	○		↓			Neužívat společně se železnatými, zinečnatými a vápenatými ionty.
Penicilin-V	○	↓		↓		Způsob podání se u jednotlivých LP liší.
Posakonazol	●		↑ 51 %	↑ 16 %		Tučné jídlo.
Repaglinid	○ 15–30		↓			Lze užívat i těsně před jídlem, nezapomenout se najíst (riziko hypoglykemie).
Ribavirin	●		↑ 70 %	↑ 70 %		Tučné jídlo.
Riluzol	○		↓ 9–20 %	↓ 45–55 %		
Risedronát sodný	○ 30	↓ 30–55 %				
Rivaroxaban	●		↑ 39 %			U tablet v dávkách do 10 mg nedochází k ovlivnění. Dávky 15 a 20 mg se mají užívat s jídlem.
Rivastigmin	●		↑ 30 %	↓ 30 %	→ 1,5 h	

Tab. 1. Maximalizace účinku – ovlivnění absorpce (2. část)

Roxithromycin	○ 15		↓ 21 %	↓	→	
Rufinamid	●	↑ 34 %				
Spironolakton	●		↑ ≈ 39 %			Užívat stále stejně ve vztahu k jídlu, zvláště kalorické jídlo zvyšuje AUC.
Takrolimus	○			↓	→	Užívat stále stejně ve vztahu k jídlu, způsob se liší dle lékové formy.
Theofylin	–	↑				Užívat stále stejně ve vztahu k jídlu.
Tiklopidin	●		↑ 20 %			Potrava zároveň snižuje dráždivost.
Uhličitan vápenatý	●	↑				
Valganciklovir	●		↑ 30 %	↑ 14 %		Tučné jídlo zvyšuje AUC.
Vorikonazol	○	↓	↓ 24 %	↓ 34 %		Potrava snižuje absorpci, zvláště pak tučné.
Ziprasidon	●		↑ 2x	↑ 80 %		Hlavní (kalorické) jídlo.
Zolpidem	○		↓	↓	→	
● (s jídlem/po jídle) ○ (1 h před nebo 2 h po jídle) ○ 30–60 (30–60 min před jídlem) – (nezávisle/nezávisí) LP (léčivý přípravek)	↑ 20 % (zvýšení o 20 %) ↓ 2x (dvojnásobné snížení) → 1,5 h (prodloužení T_{max} o 1,5 h) SR, ER (léková forma s prodlouženým uvolňováním) IR (léková forma s okamžitým uvolňováním)					AUC (plocha pod křivkou) C_{max} (maximální sérové koncentrace (peak)) T_{max} (čas potřebný k dosažení C_{max})

voje rezistence. Úloha farmaceuta je zde klíčová nejen stran edukace, ale i posouzení dostupných informací vzhledem k tomu, že se způsob užití v SPC jednotlivých LP často může rozcházet.

Bisfosfonáty

Adherence k optimálnímu užívání bisfosfonátů je značně problematická (33–50 % postmenopauzálních žen je non-adherentních (26)). Absorpce bisfosfonátů je významně snižována potravou. Z hlediska absorpce je ideální bisfosfonáty podat minimálně 2 hodiny před snídaní po celonočním lačnění. Při podávání 30–60 minut před snídaní je absorpce již mírně snížena: BD u alendronátu se snižuje o 40 % (27), relativní absorpce u klodronátu je 91 % (60 minut před snídaní) a 69 % (30 minut před snídaní) (28). Podání s jídlem nebo po jídle snižuje absorpci těchto LL ještě více (o více než 85 %) (27, 28), ibandronátu až o 90 % (29).

Podávání 30 minut (60 minut u ibandronátu) před snídaní a po celonočním lačnění je kompromisem mezi absorpcí a adherencí k doporučenému způsobu užívání. Nižší adherence k časovému intervalu (52 %) byla pozorována především u jedenkrát měsíčně podávaného ibandronátu (30). Nízká adherence je u bisfosfonátů častá, vede ke snížení BD, a významně tak zvyšuje riziko zlomenin (31). Srovnání přírůstku kostní hmoty při denním podávání risedronátu 5 mg u alternativního způsobu podání (během dne minimálně 2 hodiny od jídla) oproti podání na lačno (30 minut před snídaní) ukázalo nižší efektivitu alternativního způsobu o 25–48 % (i přesto však byl pro pacienta ještě přínosný) (32).

Dodržování doporučeného způsobu podání bisfosfonátů ve vztahu k potravě a denní době je nezbytné, ačkoliv může být mnohdy komplikované jak pro zdravotnický personál, tak pro pacienty samotné. Jistou překážkou v adherenci jsou dávkové intervaly, se kterými je třeba pracovat stran edukace, nicméně pro pacienty s polyfarmakoterapií jsou výhodou stran interakce léčiv. Z hlediska minimalizace rizika iritace sliznice horní části trávicího traktu je potřeba u všech bisfosfonátů důkladně zapít vodou (120–180 ml a více) a zůstat ve vzpřímené poloze 30 minut (u ibandronátu 60 minut) po podání.

Inhibitory protonové pumpy

Účinnost inhibitorů protonové pumpy (PPI) ovlivňuje potrava, cirkadiánní a fyziologické procesy, léková forma a krátký eliminační poločas. Odborná literatura a doporučení výrobců léčiv stran způsobu užití ve vztahu k potravě se ne vždy shodují.

Při opakovaném podávání omeprazolu nalačno, těsně před jídlem a po jídle nebyl prokázán významný rozdíl v BD (parametry plocha pod křivkou (AUC) a maximální sérová koncentrace (C_{max})) (33). Naopak v bioekvivalenční studii dvou LP s omeprazolem bylo u obou pozorováno přibližně třetinové snížení AUC při podávání po jídle oproti podání nalačno (35). U esomeprazolu nebyl v dotazníkovém šetření u nemocných s refluxní chorobou pozorován rozdíl v úlevě od symptomů při podání před jídlem oproti podání po jídle (35). Podání omeprazolu nebo lansoprazolu

15 minut před snídaní přispělo k lepší kontrole pH než při užití ráno a vynecháním snídaně (36), což by mohlo souviset s cirkadiánními změnami v pH žaludku a indukci tvorby kyseliny chlorovodíkové s příjmem potravy (37, 38).

Podání esomeprazolu před snídaní bylo účinnější než před večeří a zároveň jeho podání dvakrát denně 20 mg vedlo k lepší kontrole pH žaludku než podání jedenkrát denně 40 mg (39). Alternativní podání pantoprazolu večer namísto podání ráno přispělo k nižší účinnosti (40). Co se týče nízkých dávek lansoprazolu (15 mg) a rabeprazolu (10 mg), nebyl pozorován významný rozdíl v pH žaludku při podání po snídani oproti podání před večeří (41).

Bez robustních studií nelze klinickou významnost dodržování způsobu podání PPI adekvátně hodnotit. Maximalizovat účinek PPI ve vztahu k potravě je potřeba především u závažnějších indikací (vředová choroba gastroduodena, eradikce *Helicobacter Pylori*, Zollinger-Ellisonův syndrom, refluxní ezofagitida), na počátku léčby nebo při nedostatečné odpovědi na léčbu. Optimální podání PPI je 30–60 minut před jídlem a podání ráno, nebo ráno a večer. V ostatních případech lze zhodnotit doporučené podávání PPI v kontextu denního režimu pacienta a zdravotnického personálu.

Levothyroxin

BD levothyroxinu je významně snížena současně podanými léčivy (např. cholestyramin, inhibitory protonové pumpy, ciprofloxacin, Ca^{2+} , Fe^{2+}) i složkami potravy. Zatímco káva a sójové boby

sníží absorpci nejvíce, vliv vlákniny v potravě není zatím plně objasněn. Vitamin C absorpci zvyšuje (42). Levothyroxin je léčivo s úzkým terapeutickým oknem, kde je žádoucí co nejvíce snížit variabilitu v absorpci. Doporučené podání 30 minut před snídáním je opět kompromisem stran adherence. Ve starších studiích bylo zkoumáno alternativní srovnání podání na noc. Při podání nalačno (1 hodinu před snídáním) oproti podání se snídáním nebo na noc bylo dosaženo nejnižších sérových hladin tyreotropního hormonu (43). Naopak, pokud se levothyroxin podával 30 minut před snídáním, bylo dosaženo nižších hladin tyreotropního hormonu při podání na noc (44). Recentní studie poukazují na večerní podání (minimálně 2 hodiny po jídle) jako plnohodnotnou alternativu k rannímu podání (45,46). Zmíněné studie zahrnovaly pouze pacienty mladší 60 let a nezohledňovaly potenciální lékové interakce. Nyní např. probíhá analýza stran podání levothyroxinu pacientům starších 60 let s polyfarmakoterapií v dávkovém schématu 1 hodinu před snídáním nebo 1 hodinu po večeři (47).

Při revizi farmakoterapie je možno nastavit pacienta za pravidelného monitoringu laboratorních parametrů funkce štítné žlázy na alternativní dávkové schéma levothyroxinu, pokud lépe vyhovuje jeho denním a stravovacím návykům, a přispívá tak ke zvýšení adherence k farmakoterapii.

Kanagliflozin

Zajímavým účinkem kanagliflozinu podaným před jídlem je snížení a zpomalení absorpce glukózy (48). Kanagliflozin, jakožto inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru (SGLT) 2 exprimovaném v proximálních ledvinových tubulech, je rovněž slabým inhibitorem SGLT1 exprimovaném v tenkém střevě (neovlivňuje SGLT1 v srdci, svalectech, ani ledvinách) (49). Přechodně vyšší koncentrace kanagliflozinu v tenkém střevě při podání 20 minut před jídlem částečně inhibují střevní SGLT1 a snižují postprandiální glykémii (48), proto je výhodné jej podat před prvním denním jídlem.

Kaptopril

Kaptopril je nejdéle používaný inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE). Není proléčivem, vyznačuje se rychlým nástupem účinku (15 minut) a krátkým biologickým poločasem (2 hodiny) s nutností nevýhodného podání 3x denně (50). Je nutné ho podat alespoň hodinu před jídlem nebo hodinu po jídle (potrava snižuje

Tab. 2. Maximalizace účinku – ostatní případy

Látka	Způsob podání	Poznámka
Akarbóza	●	Lokální účinek.
Glipizid	○ 30	Snížení postprandiální glykemie, jídlo snižuje a zpomaluje absorpci.
Kanagliflozin	○ 20	Užívat před prvním denním jídlem – snížení postprandiální glykemie.
Metoprolol tartarát	?	Potrava zvyšuje absorpci, způsob podání se liší dle lékové formy; IR obvykle s jídlem, u SR jídlo modifikuje farmakokinetiku.
Nifedipin	?	Potrava neovlivňuje AUC u IR, u SR modifikuje farmakokinetiku.
Orlistat	●	Lokální účinek.
● (s jídlem/po jídle) ○ 20 (20 minut před jídlem) ? (liší se u konkrétních léčivých přípravků)		AUC (plocha pod křivkou) SR (léková forma s prodlouženým uvolňováním) IR (léková forma s okamžitým uvolňováním)

AUC až o 50 %) (51). V ambulantní sféře se osvědčilo off-label použití ke zvládnutí hypertenzní krize. Vzhledem k nedostupnosti sublingválních tablet se pro rychlejší nástup účinku kaptopril rozkouše (52), v tomto případě nezávisle na jídle.

Rivaroxaban

Rivaroxaban se velmi dobře vstřebává, ale velmi špatně se rozpouští. Při podání 2,5 mg nebo 10 mg tablety nalačno byly AUC a C_{max} téměř shodné jako při podání po vydatném jídle. Naproti tomu při podání dávky 20 mg jídlo zvyšovalo AUC o 39 % a C_{max} o 76 %, což je vysvětlováno dobrou vstřebatelností, ale velmi špatnou rozpustností rivaroxabanu. To samé platí i pro rivaroxaban v suspenzní formě (t. č. není v České republice registrován). Efekt jídla byl pozorován i u dávky 15 mg, ačkoliv nebyl předmětem studií. Dávky do 10 mg tedy mohou být užívány nezávisle na jídle, dávky 15 mg a 20 mg (v rámci konzistentního doporučení vzhledem ke stejné indikaci) je třeba podat s potravou (53).

Minimalizace rizik

Potrava může kromě absorpce ovlivňovat také snášenlivost podávaných léčiv. Prevence, která vede k nižší incidenci nežádoucích účinků, je důležitou součástí farmaceutické péče.

Metformin

Dosahování terapeutických cílů může být během léčby diabetu mellitu 2. typu komplikováno výskytem gastrointestinálních nežádoucích účinků metforminu (54). Průjem a nauzea jsou velmi časté nežádoucí účinky u pacientů léčených metforminem, přičemž závažný průběh byl pozorován u 8 %, resp. u 4 % léčených pacientů (55). Výskyt gastrointestinálních nežádoucích

účinků může mít nepříznivý dopad na kvalitu života pacientů a jejich adherenci k léčbě (56), což může v konečném důsledku vést k dekompenzaci onemocnění, k dalšímu snížení kvality života a ke zvýšení nákladů na léčbu. Riziko výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků lze na základě dlouhodobých klinických zkušeností snížit podáváním metforminu s jídlem nebo po jídle. Rovněž podávání metforminu ve formě tablet s modifikovaným uvolňováním významně redukuje výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků za zachování terapeutické účinnosti (57). V rámci minimalizace rizika gastrointestinálních nežádoucích účinků a zvýšení adherence k léčbě je tedy velmi důležité zvolit adekvátní dávku, případně lékovou formu a edukovat pacienta stran užívání metforminu s jídlem nebo po jídle.

Nesteroidní antiflogistika a kyselina acetylsalicylová

Podávání nesteroidních antiflogistik (NSAID) a kyseliny acetylsalicylové (ASA) ve vztahu k potravě je potřeba vždy zvážit s ohledem na jejich indikaci a stav pacienta. Potrava přitom neovlivňuje systémové nežádoucí účinky NSAID a ASA, nicméně zvyšuje toleranci léčby stran GIT. Při chronickém podávání NSAID (např. u zánětlivých a degenerativních chorob kloubů a páteře, revmatismu měkkých tkání nebo u preventivního podávání nízkodávkové ASA) je vhodné minimalizovat rizika plynoucí z dlouhodobé terapie a zvolit podání s jídlem nebo po jídle (58).

Naopak v akutních situacích, kdy je důležitý rychlý nástup účinku (např. pooperační bolest, poranění tkání, akutní infarkt myokardu, horečka, záchvat dny, migréna a jiné akutní bolesti hlavy, bolesti svalů a kloubů provázející infekční onemocnění, primární dysmenorea či bolest zubů), jsou vý-

Tab. 3. Minimalizace rizik – snížení gastrointestinálních nežádoucích účinků

Léčivá látka	Způsob podání	Poznámka
Acetylsalicylová kyselina	●	Zapít minimálně sklenicí vody, vyšší dávky alkalickou minerálkou. Potrava zpomaluje absorpci a snižuje dráždění GIT. Nízké dávky ve formě enterosolventních tablet je vhodnější užít 30 minut před jídlem.
Alopurinol	●	Lépe tolerován s potravou.
Azathioprin	●	Potrava snižuje dráždivost a nevolnost.
Baklofen	●	Potrava snižuje dráždění GIT, neovlivňuje AUC.
Betahistin	–	Potrava snižuje dráždění GIT.
Biperiden	●	Potrava snižuje dráždění GIT.
Bromokriptin	●	Potrava snižuje dráždění GIT, \uparrow AUC o 55–65 %, $\rightarrow T_{max}$ o 1,5–2 hodiny.
Ciprofloxacin	●	Potrava snižuje dráždění GIT, neužívat s mlékem a jogurty. Jídlo snižuje rychlost absorpce, ne AUC.
Dexamethason	●	Potrava snižuje dráždění GIT, neovlivňuje AUC, $\downarrow C_{max}$ o 23 %.
Digoxin	●	Potrava snižuje dráždění GIT, neovlivňuje AUC, $\downarrow C_{max}$. Vláknina a pektiny mohou snížit absorpci.
Diklofenak	●	Potrava snižuje dráždění GIT, neovlivňuje AUC, $\downarrow C_{max}$ o 60 %, $\rightarrow T_{max}$ o 3,3 hodiny. Užití s jídlem z tohoto důvodu není vhodné při požadavku na rychlý účinek (nutno brát v potaz lékovou formu).
Doxycyklin	●	Potrava snižuje dráždění GIT, tučné může mírně snížit absorpci. Aby nedošlo k ulceraci jícnu, je třeba dobře zapít a nelehat si. Vyhnout se současnému užívání s potravou obsahující vícemocné ionty.
Ethosuximid	●	Potrava snižuje dráždění GIT.
Galantamin	●	Potrava snižuje dráždění GIT. U IR forem $\downarrow C_{max}$ o 25 %, $\rightarrow T_{max}$ o 1,5 hodiny.
Hydrokortison	●	Lépe tolerován s jídlem, především vyšší dávky.
Hydroxychlorochin	●	Potrava či mléko snižuje dráždění GIT.
Chlorid draselný	●	Nalačno dráždí žaludek. Užívat po jídle a hodně zapít.
Ibuprofen	●	Potrava snižuje dráždění GIT, $\downarrow C_{max}$ $\rightarrow T_{max}$ o 1,34–1,96 hodin. Užívat s ohledem na indikaci.
Kabergolin	●	Potrava snižuje dráždění GIT, neovlivňuje absorpci.
Karbamazepin	●	Potrava snižuje dráždění GIT, může zvýšit C_{max} .
Ketoprofen	●	Potrava snižuje dráždění GIT, $\downarrow C_{max}$ $\rightarrow T_{max}$.
Lithium carbonicum	●	Potrava snižuje dráždění GIT.
Meloxicam	●	Potrava snižuje dráždění GIT, neovlivňuje absorpci.
Metformin	●	Potrava snižuje dráždění GIT. U IR \downarrow AUC o 25 %, $\downarrow C_{max}$ o 40 %, $\rightarrow T_{max}$ 35 minut. U ER \uparrow AUC dle lékové formy.
Methylprednisolon	●	Potrava snižuje dráždění GIT.
Metronidazol	●	Potrava snižuje dráždění GIT, nemění AUC, $\downarrow C_{max}$ $\rightarrow T_{max}$. SR užívat nalačno.
Naproxen	●	Potrava snižuje dráždění GIT, $\downarrow C_{max}$ $\rightarrow T_{max}$.
Nitrofurantoin	●	Potrava či mléko snižuje dráždění GIT, \uparrow AUC.
Prednison	●	Potrava snižuje dráždění GIT, \uparrow AUC, $\downarrow C_{max}$ $\rightarrow T_{max}$.
Primidon	●	Potrava může snížit dráždění GIT.
Procyklidin	●	Užívat s jídlem kvůli snížení dráždění žaludku a anticholinergních účinků.
Promethazin	●	Potrava či mléko snižuje dráždění GIT.
Valproát sodný, Valproová kyselina	●	Potrava snižuje dráždění GIT, neovlivňuje AUC, může zpomalit vstřebávání.
Venlafaxin	●	Potrava snižuje dráždění GIT, neovlivňuje AUC.
● (s jídlem/po jídle) ○ (1 h před nebo 2 h po jídle) ○ 30 (30 min před jídlem) – (nezávisle/nezávisí) GIT (gastrointestinální trakt)	\uparrow (zvýšení) \downarrow (snížení) \rightarrow (prodloužení) \leftarrow (zkrácení)	AUC (plocha pod křivkou) C_{max} (maximální sérové koncentrace (peak)) T_{max} (čas potřebný k dosažení C_{max}) SR, ER (léková forma s prodlouženým uvolňováním) IR (léková forma s okamžitým uvolňováním)

hodnější lékové formy s rychlým nástupem účinku a podání mimo jídlo, které by zpomalilo absorpci.

Nitrofurantoin

Farmakokinetický profil nitrofurantoinu závisí na velikosti krystalů v lékové formě. Nitrofurantoin se z makrokrystalů vstřebává pomaleji a má nižší incidenci nežádoucích účinků než forma mikrokrystalická. Potrava a mléko zpomalují pasáž GIT, snižují dráždění GIT, zvyšují a zpomalují absorpci a vedou k stálejším hladinám nitrofurantoinu v moči (59, 60). Je nutné zdůraznit rozdílný farmakokinetický profil jednotlivých LP (např. Furolin®

udrží svou koncentraci po vstřebání po dobu 6 hodin; podává se 4x denně oproti dříve dostupnému Nitrofurantoin-Ratiopharm® (11)) i těch individuálně připravovaných (dostupný je obvykle mikrokrytalický nitrofurantoin) (60).

Limity práce

Farmakokinetiku léčivé látky v organismu do značné míry ovlivňuje léková forma, která určuje její účinnost a bezpečnost. VSPC je výjimečně zdůvodněn předepsaný způsob užití a chybí tak nezřídka zejména u starších LL validní informace pro klinickou praxi. Informace vztahující se na konkrétní

LP nelze plně vztáhnout na všechny LP od dané LL a naopak, nicméně i tak může být nápomocná při kritickém zhodnocení všech aspektů léčby.

Závěr

Potrava může významně ovlivňovat účinnost a bezpečnost léčiv. Při hodnocení léčby pacienta je tedy důležité věnovat pozornost načasování a složení přijímané potravy a nápojů. Správné užívání léčiv ve vztahu k potravě může zabránit změně účinnosti, výskytu nežádoucích účinků nebo případnému selhání léčby. Vždy je třeba zhodnotit zdravotní stav pacienta a indikaci po-

Tab. 4. Minimalizace rizik – ostatní případy

Léčivá látka	Způsob Podání	Poznámka
Abirateron	○	Nesmí se užívat s jídlem, jídlo ↑ AUC až 10x, ↑C _{max} až 17x (v závislosti na obsahu tuku v potravě).
Ambenonium	●	Nalačno se rychleji absorbuje, může dojít k nekontrolovanému vzestupu sérových hladin a ke zvýšené intenzitě cholinergních účinků.
Amiodaron	–	Užívat stále stejně ve vztahu k jídlu; jídlo ↑ AUC 1,7–3,6x, ↑C _{max} 2,7–44x, ↓T _{max} o 37 %.
Cilostazol	○ 30	Tučné jídlo ↑ AUC o 25 %, ↑C _{max} o 90 %, což vede ke zvýšené incidenci nežádoucích účinků.
Felodipin	○	Užívat nalačno nebo s lehkým jídlem. Kalorické jídlo může zvýšit expozici až 2x, což vede ke zvýšené incidenci vasodilatačních a hypotenzních nežádoucích účinků.
Karvedilol	●	Potrava zpomaluje absorpci, čímž snižuje riziko příliš rychlého nástupu účinku a potenciálních komplikací (hypotenze).
Lomitapid	○	Užívat 2 hodiny po večeři. Potrava ↑ AUC o 28–58 %, ↑C _{max} o 70–77 %, což vede ke zvýšené intenzitě GIT nežádoucích účinků.
Metoprolol-tartarát	○	Při užívání Betaloc SR [®] s jídlem by mohlo dojít k neočekávanému ↑C _{max} o 30–40 %.
Sukralfát	○	Vazba na proteiny v potravě, možná tvorba bezoáru. Odstup od léčiv 2 hodiny (léčiva by měla být podána před sukralfátem, který snižuje absorpci některých léčiv).
Tiagabin	●	Tučné jídlo nemění AUC, ↓C _{max} 40 %, →T _{max} o 2,5 hodiny, což vede ke snížení intenzity neurologických nežádoucích účinků.
Trazodon	●	Potrava zpomaluje absorpci, IR je lepší užít po jídle nebo svačině. SR užívat nalačno.
Verapamil	●	Potrava ↓ AUC, ↓C _{max} →T _{max} .
● (s jídlem/po jídle) ○ (1 h před nebo 2 h po jídle) ○ 30 (30 min před jídlem) – (nezávisle/nezávisí) GIT (gastrointestinální trakt)	↑ (zvýšení) ↓ (snížení) → (prodloužení) ← (zkrácení)	AUC (plocha pod křivkou) C _{max} (maximální sérové koncentrace (peak)) T _{max} (čas potřebný k dosažení C _{max}) SR (léková forma s prodlouženým uvolňováním) IR (léková forma s okamžitým uvolňováním)

dávaných léčiv a následně stanovit optimální dávkové schéma ve vztahu k potravě. Míra adherence ke stanovenému způsobu podávání může rovněž přinášet variabilitu v klinické odpovědi na léčbu. Znalost těchto aspektů podávání léčiv je klíčová v dosahování maximálního účinku a minimálních

rizik farmakoterapie. Důležitá je proto edukace na straně pacientů i zdravotníků.

Dedikace: Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy (SVV 260 551)

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU20-09-00257. Veškerá práce podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena. Zapojení Mgr. O. Tesaře a PharmDr. V. Měrkové bylo podpořeno grantem Univerzity Karlovy (SVV 260 551).

LITERATURA

- Deng J, Zhu X, Chen Z, et al. A Review of Food-Drug Interactions on Oral Drug Absorption. *Drugs*. Nov 2017; 77(17): 1833–1855.
- Abuhelwa AY, Williams DB, Upton RN, Foster DJ. Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption. *Eur J Pharm Biopharm*. Mar 2017; 112: 234–248.
- Bushra R, Aslam N, Khan AY. Food-drug interactions. *Oman Med J*. Mar 2011; 26(2): 77–83.
- Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. *Drugs*. 2002; 62(10): 1481–502.
- Kalantzi L, Goumas K, Kalioras V, Abrahamsson B, Dressman JB, Reppas C. Characterization of the human upper gastrointestinal contents under conditions simulating bioavailability/bioequivalence studies. *Pharm Res*. Jan 2006; 23(1): 165–176.
- Briguglio M, Hrelia S, Malaguti M, et al. Food Bioactive Compounds and Their Interference in Drug Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profiles. *Pharmaceutics*. Dec 14 2018; 10(4).
- Boullata JI, Hudson LM. Drug-nutrient interactions: a broad view with implications for practice. *J Acad Nutr Diet*. Apr 2012; 112(4): 506–517.
- Choi JH, Ko CM. Food and Drug Interactions. *J Lifestyle Med*. Jan 2017; 7(1): 1–9.
- Genser D. Food and drug interaction: consequences for the nutrition/health status. *Ann Nutr Metab*. 2008; 52 Suppl 1: 29–32.
- Boullata JI. Drug and nutrition interactions: not just food for thought. *J Clin Pharm Ther*. Aug 2013; 38(4): 269–271.
- Mikro-verze AISLP – ČR. Verze 2020.2k pro MS Windows. 2020.
- Databáze IBM Micromedex (online). Přístup 30. 6. 2020.

- <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ssl/true>
- Databáze UpToDate Anywhere (online). Přístup 30. 6. 2020. <https://www.uptodate.com/contents/search>
- Databáze DrugBank (online). Přístup 30. 6. 2020. <https://www.drugbank.ca/>
- Harding SM, Williams PE, Ayrton J. Pharmacology of Cefuroxime as the 1-acetoxyethyl ester in volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. Jan 1984; 25(1): 78–82.
- Sommers DK, van Wyk M, Moncrieff J, Schoeman HS. Influence of food and reduced gastric acidity on the bioavailability of bacampicillin and cefuroxime axetil. *Br J Clin Pharmacol*. Oct 1984; 18(4): 535–539.
- Finkel Y, Bolme P, Eriksson M. The effect of food on the oral absorption of penicillin V preparations in children. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. Oct 1981; 49(4): 301–304.
- Guggenbichler JP, Kienel G. [Bioavailability of orally administered antibiotics: influences of food on resorption (author's transl)]. *Pediatr Padol*. 1979; 14(1): 69–74.
- Saivin S, Houin G. Clinical pharmacokinetics of doxycycline and minocycline. *Clin Pharmacokinet*. Dec 1988; 15(6): 355–366.
- Neuvonen PJ. Interactions with the absorption of tetracyclines. *Drugs*. 1976; 11(1): 45–54.
- Ledergerber B, Bettex JD, Joos B, Flepp M, Luthy R. Effect of standard breakfast on drug absorption and multiple-dose pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*. Mar 1985; 27(3): 350–352.
- Radwan A, Zaid AN, Jaradat N, Odeh Y. Food effect: The combined effect of media pH and viscosity on the gastro-

- intestinal absorption of ciprofloxacin tablet. *Eur J Pharm Sci*. Apr 1 2017; 101: 100–106.
- El-Sabawi D, Abu-Dahab R, Zalloum WA, Ijbara F, Hamdan, II. The effect of ferrous ions, calcium ions and citric acid on absorption of ciprofloxacin across caco-2 cells: practical and structural approach. *Drug Dev Ind Pharm*. Feb 2019; 45(2): 292–303.
- Polk RE, Healy DP, Sahai J, Drwal L, Racht E. Effect of ferrous sulfate and multivitamins with zinc on absorption of ciprofloxacin in normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. Nov 1989; 33(11): 1841–1844.
- Lehto P, Kivistö KT, Neuvonen PJ. The effect of ferrous sulphate on the absorption of norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin. *Br J Clin Pharmacol*. Jan 1994; 37(1): 82–85.
- Fardellone P, Lello S, Cano A, et al. Real-world Adherence and Persistence with Bisphosphonate Therapy in Postmenopausal Women: A Systematic Review. *Clin Ther*. Aug 2019; 41(8): 1576–1588.
- Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, et al. Studies of the oral bioavailability of alendronate. *Clin Pharmacol Ther*. Sep 1995; 58(3): 288–298.
- Laitinen K, Patronen A, Harju P, et al. Timing of food intake has a marked effect on the bioavailability of clodronate. *Bone*. Aug 2000; 27(2): 293–296.
- Barrett J, Worth E, Baus F, Epstein S. Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. *J Clin Pharmacol*. Sep 2004; 44(9): 951–965.
- Vytrisalova M, Touskova T, Ladova K, et al. Adherence to oral bisphosphonates: 30 more minutes in dosing instructions matter. *Climacteric*. 2015; 18(4): 608–616.

31. Silverman S, Gold DT. Compliance and persistence with osteoporosis medications: a critical review of the literature. *Rev Endocr Metab Disord*. Dec 2010; 11(4): 275–280.
32. Kendler DL, Ringe JD, Ste-Marie LG, Vrijens B, Taylor EB, Delmas PD. Risedronate dosing before breakfast compared with dosing later in the day in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. Nov 2009; 20(11): 1895–902.
33. Thomson AB, Sinclair P, Matisko A, Rosen E, Andersson T, Olofsson B. Influence of food on the bioavailability of an enteric-coated tablet formulation of omeprazole 20 mg under repeated dose conditions. *Can J Gastroenterol*. Nov-Dec 1997; 11(8): 663–667.
34. Vaz-da-Silva M, Loureiro AI, Nunes T, et al. Bioavailability and bioequivalence of two enteric-coated formulations of omeprazole in fasting and fed conditions. *Clin Drug Investig*. 2005; 25(6): 391–399.
35. Boltin D, Zvidi I, Raskin M, et al. Effect of Postprandial Administration of Esomeprazole on Reflux Symptoms in Gastroesophageal Reflux Disease: A Randomized, Controlled Trial. *Dig, Dis*. 2018; 36(4): 257–263.
36. Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, Castell DO. Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal. *Aliment Pharmacol Ther*. Oct 2000; 14(10): 1267–72.
37. Gardner JD, Sloan S, Miner PB, Robinson M. Meal-stimulated gastric acid secretion and integrated gastric acidity in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. Apr 1 2003; 17(7): 945–953.
38. Puchalski TA, Krzyzanski W, Blum RA, Jusko WJ. Pharmacodynamic modeling of lansoprazole using an indirect irreversible response model. *J Clin Pharmacol*. Mar 2001; 41(3): 251–258.
39. Wilder-Smith C, Rohss K, Bokelund Singh S, Sagar M, Nagy P. The effects of dose and timing of esomeprazole administration on 24-h, daytime and night-time acid inhibition in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*. Nov 2010; 32(10): 1249–1256.
40. Mussig S, Witzel L, Luhmann R, Schneider A. Morning and evening administration of pantoprazole: a study to compare the effect on 24-hour intragastric pH. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Jun 1997; 9(6): 599–602.
41. Miki M, Adachi K, Azumi T, Koshino K, Furuta K, Kinoshita Y. A comparative study of intragastric acidity during post-breakfast and pre-dinner administration of low-dose proton pump inhibitors: a randomized three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther*. Nov 15 2006; 24(10): 1445–1451.
42. Skelin M, Lucijanic T, Amidzic Klaric D, et al. Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. *Clin Ther*. Feb 2017; 39(2): 378–403.
43. Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. Oct 2009; 94(10): 3905–3912.
44. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med*. Dec 13 2010; 170(22): 1996–2003.
45. Skelin M, Lucijanic T, Liberati-Cizmek AM, et al. Effect of timing of levothyroxine administration on the treatment of hypothyroidism: a three-period crossover randomized study. *Endocrine*. Nov 2018; 62(2): 432–439.
46. Srivastava S, Sharma G, Rathore M, et al. A Crossover Study Evaluating Effect of Timing of Levothyroxine on Thyroid Hormone Status in Patients of Hypothyroidism. *J Assoc Physicians India*. Sep 2018; 66(9): 37–40.
47. Giassi K, Piccoli V, da Costa Rodrigues T, Gorga Bandeira de Mello R. Evaluation of evening versus morning levothyroxine intake in elderly (MONIALE). *Trials*. Dec 17 2019; 20(1): 742.
48. Polidori D, Sha S, Mudaliar S, et al. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. Aug 2013; 36(8): 2154–2161.
49. Ohgaki R, Wei L, Yamada K, et al. Interaction of the Sodium/Glucose Cotransporter (SGLT) 2 inhibitor Canagliflozin with SGLT1 and SGLT2. *J Pharmacol Exp Ther*. Jul 2016; 358(1): 94–102.
50. Málek F. Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu v terapii kardiovaskulárních onemocnění – tradiční a nové indikace pro klinické použití lékové skupiny. *Interní med*. 2002; 4(8): 374–378.
51. White CM. Pharmacologic, pharmacokinetic, and therapeutic differences among ACE inhibitors. *Pharmacotherapy*. May-Jun 1998; 18(3): 588–99.
52. Špinar J, Vítovec J. Diagnostika a léčba hypertenzní krize. *Interv Akut Kardiolog*. 2006; 5: 78–79.
53. Stampfuss J, Kubitz D, Becka M, Mueck W. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol Ther*. Jul 2013; 51(7): 549–561.
54. Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab*. Apr 2017; 19(4): 473–481.
55. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med*. Aug 31 1995; 333(9): 541–549.
56. Florez H, Luo J, Castillo-Florez S, et al. Impact of metformin-induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med*. Mar 2010; 122(2): 112–120.
57. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, Reasner CA, Mills DJ. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin*. Apr 2004; 20(4): 565–572.
58. Venerito M, Wex T, Malfertheiner P. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Gastrointestinal Bleeding: Risk Factors and Prevention Strategies. *Pharmaceuticals (Basel)*. Jul 14 2010; 3(7): 2225–2237.
59. Wijma RA, Huttner A, Koch BCP, Mouton JW, Muller AE. Review of the pharmacokinetic properties of nitrofurantoin and nitroxoline. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73: 2916–2926.
60. Beneš J. Antibiotika – systematika, vlastnosti, použití. Praha: Grada Publishing, 2018.