

Makrolidy a jejich lékové interakce

Michal Prokeš, Ondřej Suchopár, Josef Suchopár

Infopharm a.s., Praha

Makrolidy patří k široce předepisovaným antibiotikům. Ačkoliv jsou dobře tolerovány, některé makrolidy mohou různým způsobem zapříčinit lékové interakce. Klarithromycin a roxithromycin jsou inhibitory CYP3A4 a tímto způsobem zvyšují plazmatické koncentrace substrátů CYP3A4. To může poškodit pacienty užívající simvastatin, atorvastatin, verapamil, diltiazem a ostatní léky. Klarithromycin také inhibuje P-glykoprotein, což zvyšuje plazmatické koncentrace digoxinu, trazodonu, sildenafilu, omeprazolu a glibenklamidu. Klarithromycin a azithromycin prodlužují interval QT a mohou způsobit arytmiu torsade de pointes, což může být potencováno jinými léky s podobným působením, jako například amiodaron, sotalol, haloperidol, a další. Aby bylo u pacientů riziko lékových interakcí sníženo, doporučuje se úzká spolupráce mezi lékárníky a předepisujícími lékaři.

Klíčová slova: lékové interakce, makrolidová antibiotika, statiny, digoxin, blokátory kalciových kanálů, interval QT.

Macrolides, their drug-drug interactions and solutions

Macrolide antibiotics are the most widely prescribed antibiotics. Although they are well tolerated, some macrolides can provoke drug interactions by several mechanisms. Clarithromycin and roxithromycin are inhibitors of CYP3A4 and by this mechanism they increase plasma levels of substrates of CYP3A4. This can harm patients using simvastatin, atorvastatin, verapamil, diltiazem and other drugs. Clarithromycin also inhibits P-glycoprotein, which increase plasma levels of digoxin, trazodon, sildenafil, omeprazole and glibenclamide. Clarithromycin and azithromycin prolong QT interval and can cause arrhythmia torsade de pointes, which can be potentiated by other drugs with similar action, such as amiodarone, sotalol, haloperidol and others. The close cooperation between pharmacists and prescribing physicians is highly recommended to reduce the drug interaction risk for patients.

Key words: drug-drug interactions, macrolide antibiotics, statins, digoxin, calcium channel blockers, QT interval.

Cílem tohoto článku je seznámit čtenáře především z řad lékárníků s problematikou lékových interakcí makrolidů, neboť se ukazuje, že jsou klinicky významné přinejmenším u seniorů (viz níže). Obecné aspekty lékových interakcí z pohledu klinického farmaceuta byly již dříve popsány Vlčkem, 2009 (1, 2, 3). V citovaném článku je popisován též algoritmus SAZE, který je vytvořen jako pomůcka pro řešení lékových rizik lékárníky: Prvním krokem (písmeno S) je identifikace prvního signálu možné lékové interakce (že určité léky současně podané mohou pacienta poškodit). Dalším krokem (A) je analýza individuálního rizika pro konkrétního pacienta, dále odhad rizika (Z) a dále eliminace rizika (E).

Makrolidová antibiotika, k nimž se řadí i azithromycin, užíváme již od 60. let minulého stolo-

tí především u respiračních infekcí. Jsou málo toxická a dobře se snášejí (alespoň pokud se týká dnes užívaných makrolidů). Často se předepisují, v roce 2014 jejich podíl na celkové spotřebě ATB činil již 20%. Jejich široká obliba však má i určité negativní důsledky, kterými je především plíživý nárůst rezistence mikrobů na tato antibiotika. Spotřeba jednotlivých makrolidů je znázorněna grafem 1. Údaje jsou čerpány z databází SÚKLu, které jsou sestaveny na základě databází distributorů (4).

Antimikrobiální spektrum jednotlivých makrolidů je relativně široké a zahrnuje i mykoplasmata a chlamydie. U běžných infekčních patogenů jsou rozdíly účinnosti makrolidů minimální, viz konsenzus používání antibiotik II. Makrolidová antibiotika (5). To lékařům dovoluje značnou volnost při výběru správného antibiotika z hlediska bezpečnosti

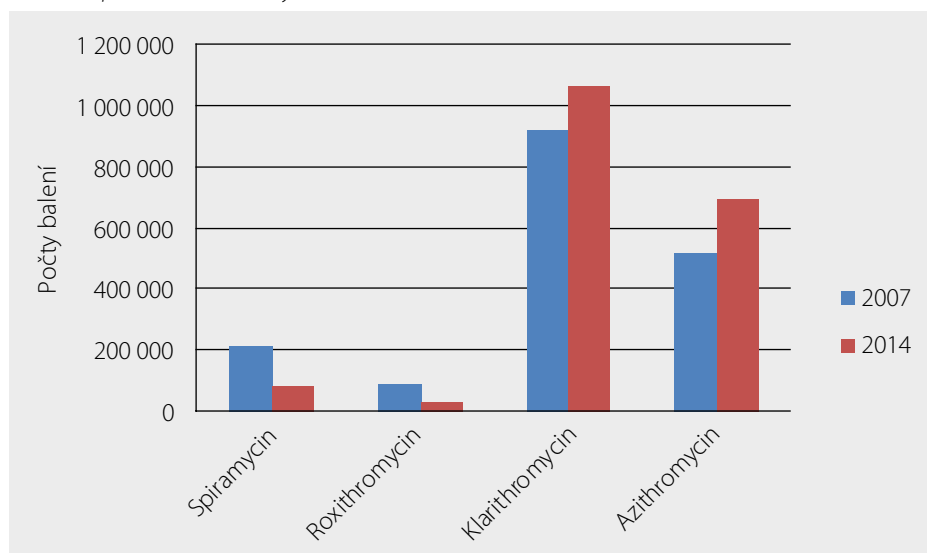
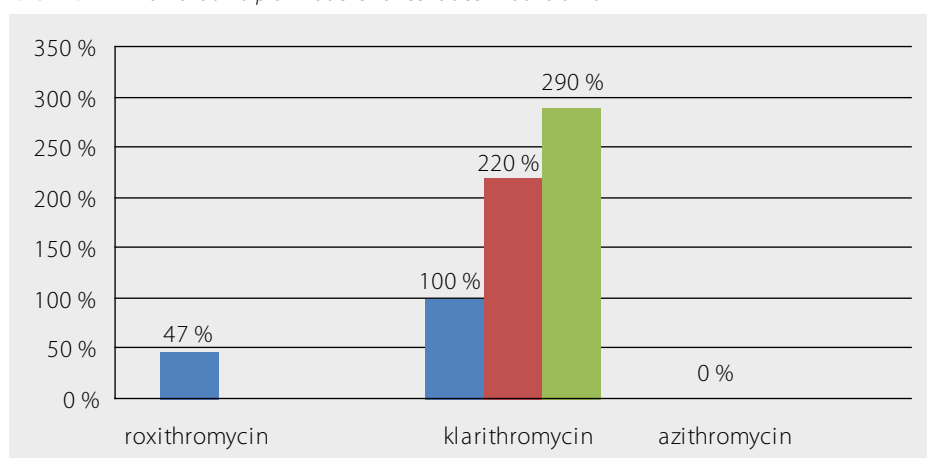
Tab. 1. Klinicky významné inhibitory CYP3A4 a vybraných transmembránových přenašečů z řad makrolidových antibiotik

	CYP3A4	P-gp	OATP
Spiramycin			
Roxithromycin	+	+	
Klarithromycin	+	+	+
Azithromycin		+	

léčby. Zásadní odlišnost jednotlivých léčivých látek spočívá ve schopnosti působit na plazmatické koncentrace jiných léků, a tak vyvolávat lékové interakce, neboť některé makrolidy snižují metabolismus a/nebo transport řady důležitých a široce užívaných léčiv, ale jiné nikoliv. Působení makrolidů na izoenzym CYP3A4 a na vybrané přenašeče je uvedeno v tabulce 1. V tabulce 2 jsou uvedeny substráty CYP3A4 a vybraných přenašečů a v dalším textu podáváme bližší vysvětlení. Tyto informace

Tab. 2. Substráty CYP3A4 a vybraných transmembránových přenašečů

Izoenzym P-450	CYP3A4	simvastatin, lovastatin, atorvastatin, itraconazol, vorikonazol, blokátory kalciových kanálů verapamil, diltiazem, amlodipin a další, midazolam, R-warfarin
Transmembránové přenašeče	P-glykoprotein	digoxin, omeprazol, ranitidin, klopido-grel, sildenafil, glibenklamid, amiodaron, karvedilol, verapamil, atorvastatin, flukonazol, ibuprofen, tramadol, fentanyl, citalopram, diazepam, trazodon
	OATP	digoxin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, glibenklamid, sotalol, atenolol, ezetimin, acebutolol, kaptopril, enalapril, valsartan, telmisartan, ciprofloxacin, levofloxacin, methotrexát, diklofenak

Graf 1. Spotřeba makrolidových ATB v ČR

Graf 2. Vliv makrolidů na plazmatické koncentrace midazolamu


jsou čerpány zejména z elektronické publikace Databáze lékových interakcí Infopharm a.s. v recentní verzi (6), není-li uvedeno jinak.

Existence a význam různých izoenzymů cytochromu P450, jako je například CYP3A4, je zdravotnickým profesionálům dobře známa, proto není třeba tento systém představovat. Inhibitory CYP3A4, jako je například klarithromycin nebo roxithromycin, zpomalují biotransformaci léčiv, které jsou na CYP3A4 významnou měrou metabolizovány, jako je například simvastatin (viz tabulka 2). Suchopár J, 2005 (7) upozornil, že schopnost inhibovat CYP3A4 in vivo je (z makrolidů dostupných v ČR) nejsilnější u klarithromycinu, méně silná u roxithromycinu, ještě méně u azithromycinu

a nejméně u spiramycinu, přičemž u posledních dvou je míra farmakokinetických změn substrátů CYP3A4 nevýznamná. Rozdíly jsou znázorněny v grafu 2, který je zpracován na základě třech studií makrolidů s midazolamem autorů Gorski (8), Yeates (9) a Quinney (10). Midazolam je substrátem pouze a jenom CYP3A4, proto zvýšení plochy pod křivkou (AUC) plazmatických koncentrací midazolamu velmi dobře zobrazuje sílu inhibice CYP3A4 vyvolanou jednotlivými makrolidy. Zatímco azithromycin nezpůsobil žádné zvýšení AUC midazolamu, roxithromycin zvýšil AUC pouze o 47% a klarithromycin v různých studiích o 100%, 220% a 290%, ovšem pouze pokud byl midazolam podán intravenózně. Po perorálním podání midazolamu

je vzestup AUC po klarithromycinu ještě vyšší, ve studii Gorski et al., 1998 (8) došlo k 600% navýšení AUC midazolamu a ve studii Quinney et al., 2008 (10) k 700% navýšení AUC midazolamu, neboť perorálně podaný midazolam podléhá výrazné presystémové biotransformaci. Proto je třeba se vyhnout současnému podávání klarithromycinu a midazolamu podaného jak intravenózně, tak i perorálně. Při podávání roxithromycinu a midazolamu je třeba opatrnosti, neboť účinek midazolamu bude zřejmě prodloužen, kdežto podání azithromycinu (a nepochybně i spiramycinu) plazmatické koncentrace ani účinek midazolamu neovlivní.

P-glykoprotein (P-gp) a přenašeče organických aniontů (OATP) patří do skupiny polypeptidů, které jsou součástí plazmatické membrány a jejichž funkcí je transport různých substrátů (včetně léčiv) přes plazmatickou membránu. P-gp byl objeven již v roce 1976 při výzkumu rezistence nádorových buněk proti chemoterapii. Na příčném průřezu tvoří P-gp kanál skrz plazmatickou membránu, který však není volně průchodný. Transport přes tento kanál je aktivní, tedy působí proti koncentračnímu gradientu, a je závislý na ATP. P-gp je lokalizován na důležitých rozhraních v organismu, jako je tkáň–krev nebo mozkomíšní mok–krev. Smyslem jeho funkce je vychytávání toxických lipofilních látek a jejich aktivní exkrece do krve. Dále je P-gp lokalizován na tzv. polarizovaných buňkách ve střevě, v játrech a ledvinách, kde je zodpovědný za exkreci těchto látek do střeva, do žluče a do moče. Digoxin, který je substrátem P-gp, po perorálním podání do střevní buňky pronikne, ale při dobře fungujícím P-gp je z velké části opět vrácen zpět do lumen střeva. Pokud na střevní buňku působí inhibitor P-gp, jako je třeba klarithromycin, exkrece digoxinu je snížena a plazmatické koncentrace digoxinu stoupají. Z léčivých látek registrovaných v ČR je několik stovek z nich označováno za substráty P-gp, zhruba sto za inhibitory P-gp a 25 léčivých látek za induktory P-gp. Interakční potenciál P-gp je tedy značný, je však třeba si uvědomit, že existují i další transportéry s obdobnou funkcí a značným substrátovým překryvem, které mohou v někte-

rých případech klinický dopad „výpadku“ funkce P-gp minimalizovat.

OATP (Organic Anion-Transporting Polypeptide) je fylogeneticky velmi starou skupinou transportérů rozšířených prakticky u všech živočichů. Podobně jako P-gp je součástí buněčné membrány, ale na rozdíl od nich není energie pro transport čerpána z ATP. Rodina OATP transportérů je systematicky rozdělena do šesti podrodin (OATP1 až OATP6), do kterých patří 11 jednotlivých transportérů, jako jsou např. OATP1B1 a OATP1B3. Protože se jedná o strukturálně podobné proteiny, množiny jejich substrátů se vzájemně překrývají. Typickými substráty jsou hypolipidemika, methotrexát, digoxin a řada dalších.

Lékové interakce klarithromycinu se statiny

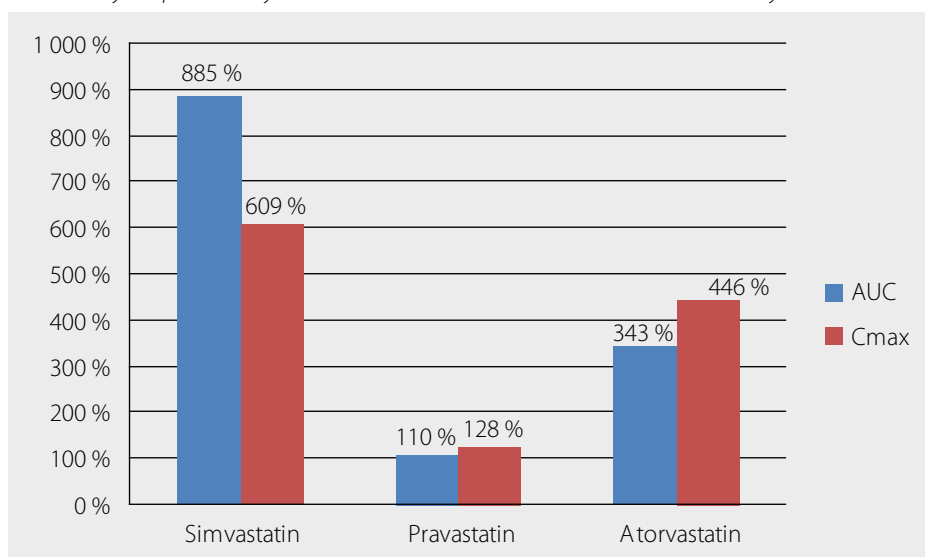
Graf 3 ukazuje, že klarithromycin inhibicí CYP3A4 zvyšuje plazmatické koncentrace simvastatinu téměř 10krát a atorvastatinu 3 až 4krát, jak zjistil Jacobson, 2004 (11). Simvastatin je metabolizován prakticky pouze na CYP3A4, kdežto atorvastatin je metabolizován též na CYP2C9. Na grafu 3 je zajímavé, že byly zvýšeny i plazmatické koncentrace pravastatinu, který sice není metabolizován na CYP3A4, ale je substrátem přenašečů P-gp a OATP (viz tabulka 3). Klarithromycin je inhibitorem těchto přenašečů, což zřejmě způsobuje zvýšení plazmatických koncentrací pravastatinu na dvojnásobek. Fluvastatin sice substrátem OATP je, ale nikoliv tak významným, aby to farmakokinetiku fluvastatinu zřetelně ovlivnilo.

Z grafu 3 je patrné, že zvýšení plazmatických koncentrací simvastatinu je téměř desetinásobné a atorvastatinu čtyřnásobné (i když v jedné studii bylo nalezeno „pouze“ 181% navýšení AUC). Klarithromycin se však podává pouze krátkou dobu, 5 až 10 dní, proto byla nebezpečnost lékové interakce některými odborníky zpochybňována. K objasnění klinické závažnosti souběžného podávání statinů metabolizovaných na CYP3A4 uspořádali Patel et al., 2013 (12) studii nad databází účtů

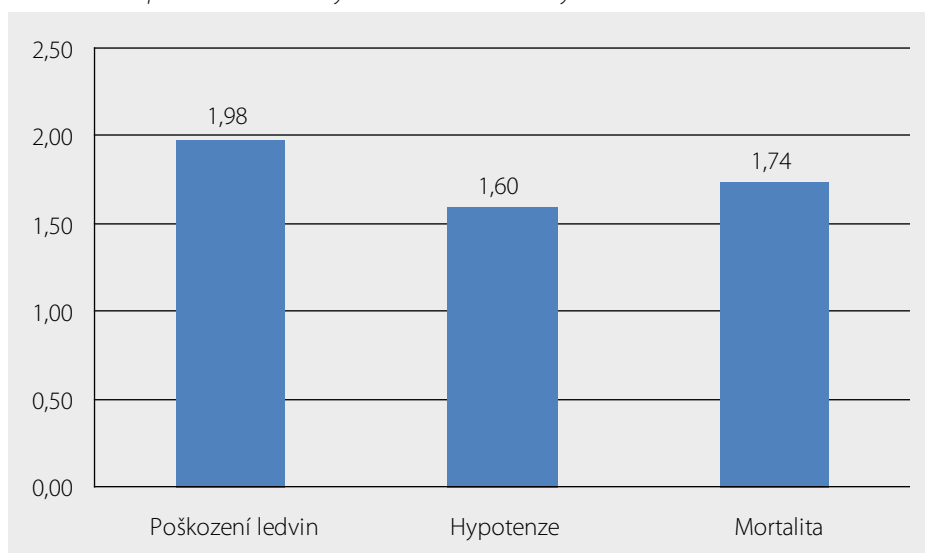
Tab. 3. Statiny jako substráty CYP3A4 a vybraných transmembránových přenašečů

	CYP3A4	P-gp	OATP
Simvastatin	+	+	+
Lovastatin	+	+	+
Pravastatin		+	+
Fluvastatin		?	(+)
Atorvastatin	+	+	+
Rosuvastatin			+

Graf 3. Zvýšení plazmatických koncentrací simvastatinu a atorvastatinu klarithromycinem



Graf 4. Rizika podávání klarithromycinu a blokátorů kalciových kanálů

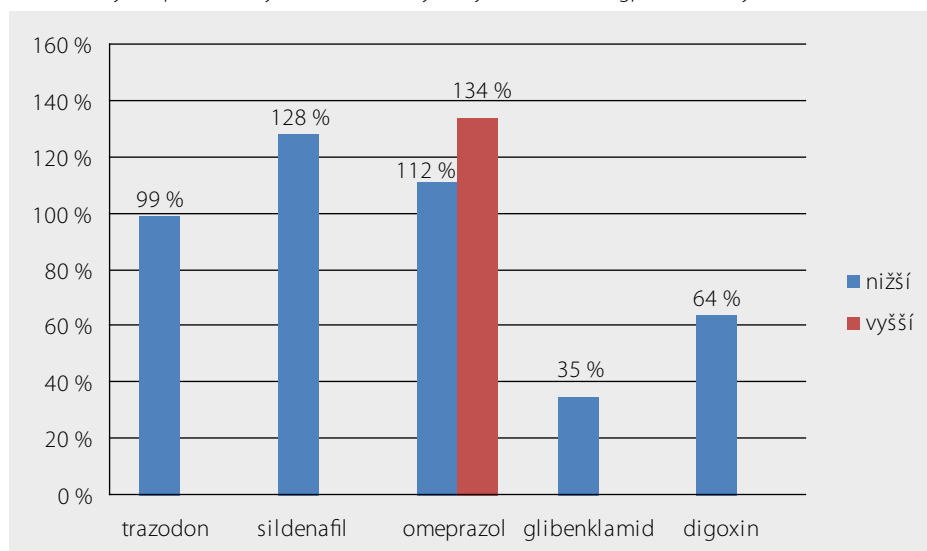


pojištěnců ve věku 65 let a více v provincii Ontario (Kanada). Z pacientů užívajících simvastatin, lovastatin a atorvastatin užívalo současně klarithromycin zhruba 75 tisíc pojištěnců a azithromycin zhruba 68 tisíc pojištěnců. Do třiceti dnů od nasazení klarithromycinu byl zjištěn zhruba dvojnásobný výskyt rhabdomyolýzy a renálního selhání a mortalita byla vyšší o polovinu (oproti pacientům s azithromycinem), všechny uvedené rozdíly byly statisticky významné. Proto nás jistě nepřekvapí, že i výrobci atorvastatinu (kterým byla léčena většina pacientů ve studii) zpřisnili svá doporučení.

V současné době (leden 2016) výrobci doporučují následující opatření: Podávání klarithromycinu a simvastatinu (13) i lovastatinu (14) je kontraindikované, doporučuje se podávat azithromycin nebo po dobu užívání klarithromycinu užívání uvedených statinů přerušit. Podobně výrobce atorvastatinu (15) nedoporučuje současné podávání

atorvastatinu se silnými inhibitory CYP3A4, jako je např. klarithromycin, v případě nezbytnosti však připouští možnost podávání atorvastatinu s klarithromycinem s tím, že udržovací dávka atorvastatinu bude snížena a že pacient bude sledován. V drtivé většině případů však lze podat azithromycin, který je u pacientů a atorvastatinem bezpečnější, nebo spiramycin, který neinteraguje vůbec.

Mohou klarithromycin bez obav užívat pacienti léčení **rosuvastatinem** a jinými statiny, které nejsou metabolizovány na CYP3A4? Tuto otázku si položili Li se spolupracovníky (16), kteří odpověď hledali (podobně jako výše zmínění Patel et al.) v databázi účtů pojištěnců v provincii Ontario ve věku 65 let a více, kteří takové statiny užívali. Celkem 51 tisíc pojištěnců užívalo klarithromycin a 52 tisíc azithromycin, ze statinů nemetabolizovaných na CYP3A4 byl nejčastěji předepisován rosuvastatin (76 %). Nasazení klarithromycinu

Graf 5. Zvýšení plazmatických koncentrací vybraných substrátů P-gp klarithromycinem


představovalo 1,65krát vyšší riziko hospitalizace pro poškození ledvin, 2,17krát vyšší riziko hospitalizace pro hyperkalemii a 1,43krát vyšší riziko úmrtí než předpis azithromycinu (vždy se jednalo o statisticky významný rozdíl). Relativní riziko pro rhabdomyolýzu činilo 2,27 (0,86 až 5,96 na 95% hladině spolehlivosti). Příčinou zvýšeného rizika je zřejmě inhibice OATP, kterou působí klarithromycin, nikoliv však azithromycin, přičemž rosuvastatin je citlivý substrát OATP. Mechanismus lékové interakce je zřejmě následující: Bez přítomnosti klarithromycinu je rosuvastatin prostřednictvím OATP transportován do jaterní buňky a tam podléhá biotransformaci. Pokud je současně podáván klarithromycin, inhibuje rychlost transportu rosuvastatinu do jaterní buňky, metabolizuje se tedy menší množství rosuvastatinu a při opakovaném podávání rosuvastatinu v nezmenšených dávkách jeho plazmatické koncentrace stoupají.

Výrobce **rosuvastatinu** (17) se zatím o jeho interakci s klarithromycinem nezmiňuje, rozhodně však lze **doporučit obezřetnost** přinejmenším u seniorů; lékaři by si měli ověřit, proč předepisovat pacientovi se statinem právě klarithromycin, když azithromycin by byl zřejmě bezpečnější.

Azithromycin a statiny: Strandel et al., 2009 (18) v databázi WHO Vigibase zjistil zvýšené riziko rhabdomyolýzy u všech v současnosti užívaných statinů, pokud byl současně podáván i azithromycin, a to 1,9 (lovastatin) až 3,5krát (simvastatin). Azithromycin tedy představuje bezpečnější alternativu než klarithromycin, ale nejvíce bezpečný je z tohoto hlediska spiramycin.

Roxithromycin, který inhibuje CYP3A4 méně významným způsobem než klarithromycin, v jedné studii autorů Bucher et al., 2002 (19) zvý-

šil plazmatické koncentrace lovastatinu o 92 %, je možné usuzovat, že bude zvyšovat i plazmatické koncentrace simvastatinu a atorvastatinu.

Klarithromycin a blokátory kalciových kanálů

Řada běžně užívaných blokátorů kalciových kanálů (Ca-B) je klinicky významně metabolizována na CYP3A4, a to verapamil, diltiazem, amlodipin, felodipin, isradipin, nifedipin, nimodipin, lacidipin a lerkanidipin. Mezi inhibitory CYP3A4, které zvyšují jejich plazmatické koncentrace, patří i klarithromycin a dříve užívaný erythromycin. Opět je třeba si položit otázku, zda krátkodobé podávání klarithromycinu je schopné vyvolat nežádoucí účinky, které může zvýšená koncentrace Ca-B vyvolat, jako je například hypotenze. Odpověď validní přinejmenším pro seniory je možno čerpat z populační studie Wright, 2011 (20) u seniorů provincie Ontario. V této studii bylo sledováno riziko hospitalizace při souběžném podávání klarithromycinu, azithromycinu a erythromycinu a blokátorů kalciových kanálů (**diltiazem, verapamil, nifedipin, amlodipin, felodipin**). Pro hypotenzi bylo během 15 let hospitalizováno 7 100 seniorů užívajících Ca-B. Riziko hospitalizace bylo klarithromycinem zvýšeno 3,7krát (2,26–6,06), kdežto při podávání azithromycinu nedošlo ke statisticky významnému zvýšení hospitalizace. Tento jev je zřejmě způsoben zpomalením metabolismu blokátorů kalciových kanálů na CYP3A4 klarithromycinem. Gandhi et al., 2013 (21) takové zvýšení rizika u seniorů provincie Ontario potvrdili a dále zjistili, že současné podávání Ca-B a klarithromycinu zvyšuje riziko hospitalizace pro renální selhání 1,98krát a riziko úmrtí z jakýchkoli příčin 1,71krát (všechny rozdíly byly

statisticky významné, srovnávací skupinou byli opět senioři užívající spolu s Ca-B azithromycin).

Výrobce klarithromycinu v ČR (22) k lékové interakci s Ca-B uvádí následující informaci: Při současném užívání klarithromycinu a blokátorů kalciových kanálů metabolizovaných CYP3A4 (např. verapamil, amlodipin, diltiazem) je nutná opatrnost vzhledem k riziku hypotenze. Plazmatické koncentrace klarithromycinu stejně jako blokátorů kalciových kanálů se mohou zvýšit v důsledku vzájemného působení. Hypotenze, bradykardie a laktátová acidóza byly pozorovány u pacientů užívajících současně klarithromycin a verapamil.

Řešení: Pokud jsou seniorům užívajícím Ca-B indikovány makrolidy, je vhodné přinejmenším u seniorů zvážit podání azithromycinu nebo ještě lépe spiramycinu. Pokud je podávání klarithromycinu pro příslušného pacienta výhodnější, je třeba jeho stav pečlivě sledovat a zvážit snížení dávky Ca-B. Toto se týká zejména verapamilu, diltiazemu, amlodipinu, felodipinu a nifedipinu, jejichž podávání spolu s klarithromycinem může způsobit hypotenzi, což bylo prokázáno především u seniorů (viz výše). U bradykardizujících Ca-B (verapamil, diltiazem) můžeme očekávat též snížení tepové frekvence.

Makrolidy jako inhibitory glykoproteinu P

Roxithromycin, klarithromycin a azithromycin jsou inhibitory P-gp, a tedy zvyšují plazmatické koncentrace substrátů P-gp, stupeň inhibice je však u různých makrolidů různý, nejnižší je zřejmě u azithromycinu, spiramycin P-gp neinhibuje vůbec. Nejlépe jsou popsány interakce klarithromycinu, a to v různých studiích s digoxinem (23), trazodonem (24), sildenafilem (25), omeprazolem (26) a glibenklamidem (27). Výsledky jednotlivých studií jsou znázorněny v grafu 5. Čísla vyjadřují zvýšení plochy pod křivkou jednotlivých substrátů P-gp. Ve studii Furuta et al. (26) byla plocha pod křivkou (AUC) omeprazolu zvýšena u rychlých metabolizátorů o 112 % a u pomalých metabolizátorů o 134 %. Nutno dodat, že u pomalých metabolizátorů byly výchozí AUC omeprazolu patnáctkrát (!) vyšší než u rychlých metabolizátorů. Všechny rozdíly byly statisticky významné. Klarithromycin též zvyšuje plazmatické koncentrace lansoprazolu a esomeprazolu, nemá však významný vliv na koncentrace pantoprazolu nebo rabeprazolu.

Zvýšení plazmatických koncentrací **glibenklamidu** je na první pohled nejméně výrazné,

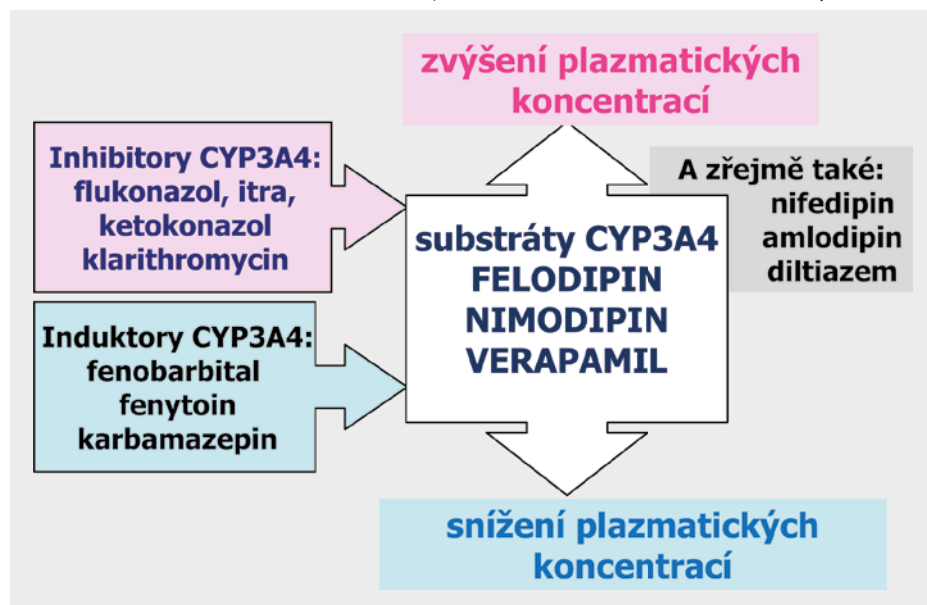
ale nepochybně je klinicky významné, neboť ve studii autorů Schelleman et al., 2010 (28) byl zjištěn pětinasobný výskyt hypoglykemií, pokud byl diabetikům užívajícím glibenklamid současně podáván klarithromycin. Důkazy pro toto tvrzení jsou silné, neboť autoři vztáhli frekvenci hypoglykemií k jejich frekvenci u pacientů užívajících cefalexin (cefalosporin), a tedy vliv samotného onemocnění byl eliminován. Ve zmíněné studii bylo zjištěno vyšší riziko hypoglykemie i u dalších antibiotik podávaných s glibenklamidem, a to u levofloxacinu 2,83krát, kotrimoxazolu 2,68krát, flukonazolu 2,20krát a ciprofloxacinu 2,08krát (všechny rozdíly byly statisticky významné).

Neméně dobře jsou podloženy důkazy pro klinický význam interakce **klarithromycinu s digoxinem**. Juurlink et al., 2003 (29) zkoumali frekvenci hospitalizací pro toxické příznaky vyvolané digoxinem u seniorů v provincii Ontario v letech 1994–2000. Celkový počet takových hospitalizací byl 1 051, průměrná délka hospitalizace byla 5 dnů (3 až 8 dnů), 33 pacientů během hospitalizace zemřelo. Současné podávání klarithromycinu zvýšilo pravděpodobnost takové hospitalizace dvanáctkrát (!). Již v roce 1995 Midoneck et al. (30) popsali případ 81leté pacientky, která užívala digoxin 0,25 mg denně. Pro bronchitidu byl předepsán klarithromycin 500 mg 2krát denně. Po 4 dnech byla pacientka hospitalizována pro příznaky intoxikace digoxinem a bylo zjištěno, že plazmatické koncentrace digoxinu stouply z předchozích 1,0 ng/ml na 3,7 ng/ml. Po vysazení digoxinu i klarithromycinu příznaky intoxikace vymizely během 3 dnů a plazmatické koncentrace digoxinu se vrátily na úroveň 1 ng/ml. Od té doby byla publikována řada podobných kazuistik, Lee et al., 2011 (31) přináší podrobný přehled relevantní literatury k takové interakci.

Z údajů zjištěných in vitro by měl s digoxinem interagovat nejen klarithromycin, ale také **roxithromycin**. I když podrobné farmakokinetické studie nebyly na lidech dosud provedeny, několik kazuistik dokládá, že roxithromycin též může navodit podobnou lékovou interakci jako klarithromycin, například Corallo et al., 1996, u 76leté ženy našel čtyřnásobné zvýšení plazmatických koncentrací digoxinu (32) po nasazení roxithromycinu.

Azithromycin a digoxin: Ten Eick et al., 2000 (33) popsali kazuistiku 2,5 roku starého dítěte, které bylo pro srdeční slabost léčeno

Obr. 1. Vliv inhibitorů a induktorů CYP3A4 na plazmatické koncentrace blokátorů kalciových kanálů



digoxinem a u kterého azithromycin způsobil zvýšení plazmatických koncentrací digoxinu o 32 %, atrioventrikulární blok II. stupně a další příznaky předávkování digoxinem. Jiné klinické informace o interakci azithromycinu a srdečních glykosidů nejsou známy. Hughes et al., 2010 (34) zjistili, že in vitro azithromycin vykazoval jen malý vliv na transport digoxinu P-gp, zatímco klarithromycin a roxithromycin takový transport výrazně snížily.

Řešení: Při podávání substrátů P-gp, jako je digoxin, je lépe podávat makrolidy, které P-gp neinhibují, jako je například spiramycin, nebo jiná antibiotika. Pokud to není možné, je třeba pacienty pečlivě sledovat (např. u digoxinu též stav renálních funkcí a kalemie) a pátrat po nežádoucích účincích příslušných substrátů P-gp.

Makrolidy a warfarin

V řadě populačních studií bylo zjištěno, že podání antibakteriálních léčiv (dále ATB) včetně makrolidů zvyšuje účinek warfarinu. Tak jako u jiných ATB byla publikována řada kazuistik pacientů, u nichž makrolidy zvýšily účinek warfarinu a/nebo došlo ke krvácivé příhodě. V klinických studiích však tento efekt byl potvrzen jen u některých ATB, u ostatních byl účinek warfarinu zřejmě zvýšen především samotným infekčním onemocněním a odpovědí organismu na toto onemocnění: Horečka, nechutenství, dehydratace a podobně. Pouze u kotrimoxazolu (sulfamethoxacin a trimethoprim) a u metronidazolu bylo prokázáno, že je již s první dávkou těchto léčiv je třeba snížit dávky warfarinu. U jiných ATB

(doxycyklin, levofloxacin) bylo prokázáno, že ke klinicky významné interakci u některých pacientů dochází, ale že se nemá dávka warfarinu snižovat automaticky, ale případně až po **kontrole INR**, která by v optimálním případě měla být provedena několik dní od nasazení těchto ATB. To platí i pro **všechna makrolidová ATB**, jak uvádí Stockley's Drug Interaction, 2010 (35).

Makrolidy a nová orální antikoagulační (NOAC)

Výrobce **dabigatranu** (36): Pokud je dabigatran-etexilát podáván v kombinaci s klarithromycinem, doporučuje se pacienty pečlivě klinicky sledovat, zejména pacienty s krvácením, zvláště pak pokud mají mírnou nebo středně těžkou poruchu funkce ledvin.

Výrobce **rivaroxabanu** (37): Klarithromycin zvyšuje plazmatické koncentrace rivaroxabanu zhruba o 50 %, což (údajně) není klinicky relevantní.

Výrobce **apixabanu** (38): Plazmatické koncentrace apixabanu jsou silnými inhibitory CYP3A4 a P-gp zvyšovány dvojnásobně, u pacientů s poruchou ledvin nebo jinými rizikovými faktory až vícenásobně, proto jsou kontraindikované. Jako příklad jsou zmiňována azolová antimykotika, nikoliv však klarithromycin, u kterého může být tato interakce též klinicky významná přinejmenším u disponovaných pacientů.

Rizikovými faktory podávání NOAC je věk nad 65 let, snížení renálních funkcí a hmotnost pod 60 kg, užívání dalších léků inhibujících CYP3A4 a/ nebo P-gp a anamnéza krvácení (což platí i pro rivaroxaban). Doporučený postup České kardio-

logické společnosti (39) v takových případech doporučuje snížit dávku NOAC, za další rizikové faktory považuje též současné podávání antiagregancí, NSA a/nebo glukokortikoidů.

Léková interakce spiramycinu

U spiramycinu jsme identifikovali jedinou klinicky významnou lékovou interakci, při které spiramycin snižuje plazmatické koncentrace levodopy a karbidopy. Podkladem je studie u 8 zdravých dobrovolníků autorů Brion N et al, 1992 (34), ve které spiramycin 1 000 mg 2krát denně snížil plochu pod křivkou plazmatických koncentrací levodopy o 57 % a karbidopy o 96 %. Titíž autoři popisují případ tří pacientů, u kterých došlo k výraznému snížení plazmatických koncentrací levodopy a karbidopy provázené snížením jejich účinku.

Přehled informací o interakcích makrolidů je uveden v tabulce 4.

Klarithromycin, azithromycin a QT interval

Již desítky let je známo, že některá léčiva mohou na EKG některých pacientů prodloužit interval QT a že toto prodloužení znamená vyšší riziko vzniku komorové arytmie torsade de pointes (TdP), která může pacienta usmrtit. Cisaprid, terfenadin, astemizol a další podobná léčiva byla z tohoto důvodu stažena z trhu, řada dalších, běžně užívaných léčiv však může u citlivých pacientů arytmií TdP také ve vzácných případech navodit. Mezi tato riziková léčiva patří i klarithromycin a azithromycin, jak dokládají autoři webové stránky CredibleMeds, kteří jsou všeobecně uznávanou autoritou v této oblasti (35). Další léčiva, která mohou TdP přímo navodit, jsou uvedeny v tabulce 5, neboť patří do 1. třídy rizikových léčiv ve vztahu k arytmií TdP. Aritmie TdP zpravidla vzniká u citlivých, geneticky predisponovaných pacientů při současném půso-

bení více vnějších faktorů. Aritmie TdP nevzniká pouze lékovou interakcí, může se vyskytnout u pacienta se syndromem vrozeného prodloužení intervalu QT, při ICHS nebo při jiném druhu poškození myokardu, vyvolávajícím faktorem bývá hypokalemie a/nebo hypomagnezemie.

Kromě léčiv 1. třídy existuje asi stovka dalších léčivých látek 2. a 3. třídy, které mohou za určitých okolností ke vzniku TdP přispět. Komorová arytmie TdP výrazně sníží funkci srdce, množství přečerpávané krve je výrazně sníženo a prokrvení mozku je nedostatečné. Krátký běh TdP způsobí dočasné bezvědomí, pokud arytmie trvá déle, nastává nezvratné poškození CNS, někdy pacienta usmrtí navazující fibrilace komor. Frekvence takových příhod je malá, v různých zemích se odhaduje na 2,5 až 12 případů na milion obyvatel za rok. Přesto je doporučováno přinejmenším opatrnost při kombinaci výše uvedených léčiv, některé kombinace jsou

Tab. 4. Přehled lékových interakcí makrolidových ATB; zpracováno podle Databáze lékových interakcí Infopharm a.s. z dubna 2016 (6)

Makrolid	Interagující léčivé látky	Důsledek	Doporučení
Klari, Azi, snad i Roxi	warfarin	u menší části pacientů může být účinek warfarinu zvýšen	opatrnost, doporučuje se do 5 dnů od nasazení makrolidu zkontrolovat INR
Klari	glibenklamid, glipizid	možnost hypoglykemie	opatrnost, kontrolovat glykemii
Klari	saxagliptin, repaglinid	možnost hypoglykemie	opatrnost, kontrolovat glykemii
Klari, Azi a Roxi	digoxin	zejména o klarithromycinu víme, že zvyšuje plazmatické koncentrace digoxinu	pečlivé klinické sledování a včasná redukce dávek digoxinu, optimální však je podat ATB, která P-gp neinhibují (z makrolidů je to spiramycin)
Klari, Azi	amiodaron, dronedaron a jiná léčiva 1. třídy	prodloužení intervalu QT, klarithromycin též zvyšuje plazmatické koncentrace dronedaronu	opatrnost, sledovat EKG, nejlépe je vyhnout se současnému podávání, řada takových interakcí je kontraindikovaná
Klari	dabigatran	zvýšení plazmatických koncentrací dabigatranu o 15 až 20 %	opatrnost, snížení dávky při výskytu dalších rizikových faktorů
Klari	rivaroxaban	zvýšení plazmatických koncentrací rivaroxabanu o 30 až 54 %	opatrnost, snížení dávky při výskytu dalších rizikových faktorů
Klari	apixaban	nejsou dostupná data	?
Klari	verapamil, diltiazem	zvýšení plazmatických koncentrací verapamilu, respektive diltiazemu	opatrnost, pečlivě sledovat účinek verapamilu, respektive diltiazemu
Klari, méně Roxi a Azi	simvastatin, lovastatin	zvýšení plazmatických koncentrací uvedených statinů	podávání simvastatinu a lovastatinu je s klarithromycinem kontraindikované; buď přerušit podávání těchto statinů nebo zvolit jiné ATB
Klari, Roxi	atorvastatin	zvýšení plazmatických koncentrací	zvážit vhodnost podávání vzhledem k možnému zvýšení frekvence rhabdomyolýz
Klari	rosuvastatin	zvýšení rizika myopatie	opatrnost, optimální by bylo podání jiného antibiotika, pokud možno
Klari	sildenafil	zvýšení plazmatických koncentrací sildenafilu	opatrnost, titrovat dávku sildenafilu; azithromycin neinteraguje
Klari	prednison, methylprednisolon	zvýšení plazmatických koncentrací prednisonu, respektive methylprednisolonu	opatrnost, pátrat po nežádoucích účincích též i z oblasti psychotických reakcí, zvážit redukci dávek methylprednisolonu
Klari	cyklosporin, takrolimus	zvýšení plazmatických koncentrací cyklosporinu, respektive takrolimu	redukce dávek, u cyklosporinu zhruba o jednu třetinu
Klari	fenytoin, karbamazepin	zvýšení plazmatických koncentrací fenytoinu, respektive karbamazepinu	opatrnost, monitorovat plazmatické koncentrace fenytoinu, podávání s karbamazepinem je lépe se vyhnout; azithromycin s karbamazepinem neinteraguje
Klari, méně Roxi	midazolam, triazolam	zvýšení plazmatických koncentrací midazolamu, respektive triazolamu	vyhnout se současnému podávání klarithromycinu a midazolamu i triazolamu, opatrnost u roxithromycinu; s azithromycinem tato hypnotika neinteragují
Klari	trazodon	zvýšení plazmatických koncentrací trazodonu	opatrnost především pro zvýšení sedativního účinku trazodonu
Klari	fluoxetin	zvýšení plazmatických koncentrací fluoxetinu	opatrnost, popsána kazuistika psychotické reakce s klarithromycinem
Spiramycin	levodopa a karbidopa	snížení plazmatických koncentrací levodopy a karbidopy	optimální je vyhnout se současnému podávání spiramycinu s levodopou a karbidopou, nelze-li, pátrat po příznacích snížení účinku uvedeného antiparkinsonika

Vysvětlivky k tabulce 4: Azi: azithromycin, Klari: klarithromycin, Roxi: roxithromycin

kontraindikované. Výrobce přípravku Klacid (22) informuje, že klarithromycin zvyšuje riziko prodloužení intervalu QT a arytmie TdP, ale kontraindikace jsou uvedeny pouze u léčiv, která v ČR již řadu let nejsou na trhu. Ani výrobce Sumamedu (azithromycin) přímo nezakazuje užívání jiných léčiv prodlužujících interval QT. Výrobci ostatních léčiv 1. třídy (viz tabulka 5) v SPC doporučují opatrnost nebo kontraindikaci při podání jiných léčiv prodlužujících interval QT.

Doporučené opatření: Optimální je nepodávat současně léčiva, která prodlužují interval QT, zejména spolu nekombinovat léčiva 1. třídy. Pokud je skutečně nezbytné je podat, je třeba před tím provést vyšetření EKG včetně změření intervalu QT a nejlépe i vyšetření plazmatických koncentrací kalia a magnézia. Vyšetření EKG a ka-

Tab. 5. Seznam léčiv 1. třídy, která mohou vyvolat arytmii TdP a která jsou dostupné v ČR (podle *CredibleMeds*, odkaz 35)

Léčivá látka
■ domperidon
■ ondansetron
■ amiodaron
■ dronedaron
■ sotalol
■ ciprofloxacin
■ levofloxacin
■ moxifloxacin
■ flukonazol
■ sevofluran
■ chlorpromazin
■ haloperidol
■ citalopram
■ escitalopram
■ donepezil

lemie je třeba zkontrolovat po několika dnech souběžného podávání takových léčiv.

Závěr

V tomto článku uvádíme přehled lékových interakcí makrolidů. Některé z nich jsou již řadu let dobře známe, například klarithromycin – simvastatin, u jiných interakcí došlo k posunu jejich významu (např. klarithromycin – atorvastatin, nebo klarithromycin – digoxin) nebo takové interakce dosud nebyly známy (např. klarithromycin – rosuvastatin). Je vhodné, aby se s novými informacemi seznámili lékaři i lékárníci a domluvili vhodný způsob vzájemného předávání informací o pacientech, kteří jsou v jejich společné péči, neboť taková spolupráce je pro bezpečí pacientů velmi důležitá. Další důležité informace o makrolidových antibioticích přináší výše zmíněný materiál Konsensus používání antibiotik II. Makrolidová antibiotika, jehož text byl v letošním roce 2016 inovován (5).

LITERATURA

1. Vlček J. Lékové interakce z pohledu klinického farmaceuta. *Practicus* 2009; 8(1): 10–15, <http://web.practicus.eu/sites/cz/Documents/Practicus-2009-01/10-lekove-interakce.pdf>, vstup 23. 8. 2016.
2. Vlček J. „Algoritmy k identifikaci, hodnocení a eliminaci rizik farmakoterapie“ v monografii: Vlček J, a kol.: *Klinická farmacie I.*, Grada, 2009.
3. Vlček J. Řešení interakcí metodou SAZE. *SOLUTIO*, informační server pro lékárníky, <http://www.medon-solutio.cz/online2004/>, vstup 4. 4. 2016.
4. SÚKL: <http://www.sukl.cz/dodavky-leciv-v-ceske-republike-v-jednotlivych-letech>, vstup 10. 5. 2016.
5. Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP: Konsensus používání antibiotik II. Makrolidová antibiotika, http://www.cls.cz/lecebne-standardy_1.

[cls.cz/lecebne-standardy_1](http://www.cls.cz/lecebne-standardy_1).

6. Kolektiv autorů: Elektronická publikace *Kompedium lékových interakcí* Infopharm a. s., verze platná k 1. 4. 2016.

Další literatura u autora a na www.praktickelekarenstvi.cz