

# Lékové interakce v předoperačním vyšetření urologického pacienta

**MUDr. Ekaterina Sabitova**

Oddělení klinické farmakologie, FN Plzeň

Urologičtí pacienti užívají velké množství léků různých skupin, v perioperačním období počet léků stoupá, s tím souvisí vyšší riziko lékových interakcí. Léková interakce je změna efektu jednoho léčiva v přítomnosti druhého léčiva či látky. Lékové interakce se podle mechanismu vzniku dělí na farmaceutické, farmakokinetické a farmakodynamické. Důsledkem interakcí může být závažné snížení terapeutického efektu nebo naopak nárůst koncentrace léčiva s projevem jeho toxického účinku. Urolog musí být informován o potenciálně nebezpečných kombinacích léčiv a snažit se jim předcházet.

**Klíčová slova:** lékové interakce, nežádoucí účinky, farmaceutické interakce, farmakokinetické interakce, cytochromy, farmakodynamické interakce.

## Drug interactions in preoperative examination of urologic patient

Urologic patients required multifactorial pharmacological treatment. In perioperative periode increasing number of concomitantly taken medications elevate the risk of drug interactions. Drug interaction is changing of the effect of a one drug by another drug or substance. According to the causing mechanism, drug interactions are divided into pharmaceutical, pharmacokinetic and pharmacodynamic. Drug interactions can result in serious reduction of therapeutic effect or increasing of drugs concentration with its toxic effect. Urolog should be informed about potential dangerous drugs combination and try to predict them.

**Key words:** drug interactions, adverse effects, pharmaceutical interactions, pharmacokinetic interactions, cytochromes, pharmacodynamic interactions.

## Úvod

Předoperační vyšetření urologického pacienta má za cíl snížit riziko operačního výkonu a zabránit možným komplikacím (1). V našem článku se soustředíme na lékové interakce, které mohou vzniknout při předoperační přípravě urologického pacienta. Urologičtí pacienti mají často komorbiditu a chronicky užívají velké množství léků různých skupin. Během předoperační přípravy musí lékař k chronické medikaci přidat antibiotika, analgetika, diuretika, což může značně zvýšit riziko nežádoucích efektů lékových interakcí.

## Klasifikace a prevalence lékových interakcí

O lékové interakci hovoříme, když je efekt jednoho léčiva změněn přítomností druhého

léčiva nebo potravinami, nápojem či jiným externím chemickým agens. Výsledkem může být zvýšení toxicity léku nebo naopak snížení jeho efektivity (2, 3).

### WHO klasifikuje lékové interakce podle závažnosti:

- A – interakce, které nemají klinický význam,
- B – význam není jasný,
- C – interakce, které mohou přivést změnu terapeutického efektu nebo vzniku nežádoucího účinku,
- D – závažné komplikace nebo terapeutická neefektivita.

Tady funguje jednoduché pravidlo – čím víc léků pacient užívá, tím větší pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků díky in-

terakcím. Švédská studie z roku 2005 ukázala, že při současném užívání deseti léků je riziko interakcí typu C 50 %. Tato studie hodnotila víc než 630 000 pacientů ve věku nad 75 let, kteří užívali k poslednímu prosinci roku 2005 nejméně dva léčivé přípravky současně. Celková prevalence interakcí kategorie C činila 25 %, v případě závažných lékových interakcí kategorie D to bylo 5 % (4, 5).

**Mechanismy lékových interakcí** můžou být rozděleny na (1) farmakokinetické interakce, které jsou ovlivněny procesy absorpce, distribuce, metabolisme a exkrece (pravidlo ADME), výsledkem je pak změněná koncentrace jednoho z léčiv a (2) farmakodynamické, kde se nemění koncentrace, ale hraje roli farmakologický účinek léčiva (2, 3).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Ekaterina Sabitova, sabitovae@fnplzen.cz

Oddělení klinické farmakologie, FN Plzeň, Edvarda Beneše 1 128/13, 305 99 Plzeň-Bory

Cit. zkr: Urol. praxi 2021; 22(1): 33–35

Článek přijat redakcí: 19. 10. 2020

Článek přijat k publikaci: 27. 11. 2020

**Tab. 1.** Některé z důležitých interakcí na úrovni vstřebání (2)

| Lék          | Interagující lék   | Výsledek interakce  |
|--------------|--|---|
| Digoxin      | Metoclopramid  | Snížení vstřebání digoxinu  |
| Ketokonazol  | Antacidy, H <sub>2</sub> -blokátory  | Snížení absorpce ketokonazolu v důsledku snížení jeho rozpustnosti  |
| Chinolony    | Antacidy obsahující Al <sup>3+</sup> a Mg <sup>2+</sup> , mléko, Fe <sup>2+</sup>                    | Vytváření špatně vstřebatelných komplexů  |
| Tetracykliny | Antacidy obsahující Al <sup>3+</sup> a Mg <sup>2+</sup> , Ca <sup>2+</sup> , mléko, Fe <sup>2+</sup> | Vytváření špatně rozpustných chelátů  |
| Digoxin      | Verapamil, nifedipin, propafenon, introkonazol, ciclosporin, amiodaron, klarithromycin               | Zvýšení hladiny digoxinu při souběžném podání inhibitorů P-glykoproteinu (transportní protein, který pumpuje molekuly léčiva ven z buňky) |

Občas se vyčleňují i **farmaceutické (fyzikálně chemické) interakce**, které vznikají při současném příjmu léčiv nebo při mixování v jedné stříkačce nebo více léčiv v jednom infuzním setu. Výsledkem jsou fyzikální (vznik sedimentu) nebo chemické (neutralizace, hydrolýza) změny (2). I když o fyzikálně chemických interakcích v praxi moc nehovoříme, tak některé případy určitě zasluhují alespoň krátkou zmínku. Třeba almiral nesmí být přidáván k jiným injekčním roztokům. Smí se míchat pouze s 0,9% fyziologickým roztokem s přidaným bikarbonátem sodným nebo s 5% glukózovým roztokem s přidaným bikarbonátem sodným (0,5 ml 8,4% roztoku nebo 1 ml 4,2%). Pokud by byly použity tyto roztoky bez bikarbonátu sodného, mohlo by to vést ke vzniku přesyceného roztoku, a tím k možnosti tvorby krystalů nebo precipitaci (6). Dále se nesmí mísit aminoglykosidy a betalaktamová antibiotika, která navíc musí být podávána s časovým odstupem od sebe, jinak dochází ke snížení účinku (3). Vzhledem k riziku precipitace nelze podávat v jedné infuzi ketoprofen a tramadol (7).

## Farmakokinetické interakce

V případě farmakokinetických interakcí jedno ze současně užívaných léčiv ovlivňuje metabolismus druhého.

### Interakce na úrovni vstřebání

Existuje několik mechanismů takových interakcí:

- změna pH žaludku,
- vytváření chelátů, které se špatně vstřebávají,
- změna GIT motility,
- malabsorpce vyvolaná léky,
- inhibice nebo indukce transportních systémů odpovědných za vstřebávání léků či jejich eflux.

### Interakce na úrovni distribuce

Po vstřebání se léčivo rychle ocitne v systémové cirkulaci. Některá léčiva jsou dobře rozpustná v plazmatické tekutině, ale některá se vážou na plazmatické bílkoviny, především na albuminy. Vazba na bílkoviny je reverzibilní a jenom volné molekuly jsou farmakologicky aktivní, vázané molekuly představují „rezervoár“, který je bráněn proti metabolismu a exkreci. Různá léčiva mohou konkurovat mezi sebou za místo na albuminu, vyhrává ten nejsilnější, který má nejvyšší vazbu. Vytěsněné léčivo zvýší svoji volnou, účinnou frakci. Co se stane, když je léčivo vázáno na bílkoviny na 99 %, ale z nějakých důvodů (těžká hypoalbuminémie nebo konkurence s jiným léčivem, které má vyšší schopnost vazby) dojde k tomu, že jeho vazba se sníží na 95 %. Na první pohled

tento rozdíl vůbec není významný, ale pak zjistíme, že volná farmakologicky aktivní frakce se zvýšila z 1 % na 5 % – čtyřnásobně (8). Toto má význam pro léčiva, která mají 85–90% vazbu na bílkoviny, například amylin, amoxicilin, valproová kyselina, warfarin, verapamil, haloperidol, indometacin, furosemid.

### Interakce na úrovni metabolismu

Většina léčiv se musí v těle člověka proměnit ve víc hydrofilní substance, které jsou snáze eliminovány s močí ledvinami. Takovým chemickým změnám říkáme „biotransformace“ nebo „metabolismus“ nebo „biochemická degradace“. Z hlediska biotransformace jsou nejdůležitější enzymy ze skupiny cytochromů P 450 (tradiční zkratka CYP). Tyto enzymy se nacházejí především v játrech, dále v tenkém střevě, plicích, ledvinách. Častým mechanismem farmakokinetických interakcí jsou indukce nebo inhibice jaterních enzymů. Při **indukci** enzymu se zvyšuje jeho aktivita, léčivo je rychle metabolizováno a jeho koncentrace v krvi se snižuje, výsledkem je **nedostatečný terapeutický efekt**. Při **inhibici** enzymu bude výsledkem potlačení metabolismu léčiva, zvýšení jeho koncentrace a **vyšší riziko nežádoucích účinků**. Je známo víc než 300 léčiv, která mohou měnit aktivitu jaterních enzymů (tabulka 2) (2, 3, 8).

### Interakce na úrovni exkrece

Naprostě většina léčiv se vylučuje močí nebo žlučí. Při renálním vylučování léčiva slabé base a kyseliny ovlivňují pH moči. Při zvýšení pH (např. bikarbonátem sodným) budou slabé kyseliny (acetazolamid, sulfonamidy) přítomné v ionizované podobě. Ionizované molekuly mají špatný průnik přes lipidovou vrstvu membrány renálních tubulů, jejich reabsorpce se snižuje a dochází k jejich rych-

**Tab. 2.** Nejdůležitější substráty cytochromů, inhibitory a induktory a výsledek interakce

| Cytochromy         | Substráty  | Induktory  | Inhibitory   |
|--------------------|--|--|--|
| 1A2                | Acetaminofen (paracetamol), warfarin, tamoxifen, theophyllin, fenacetin  | Barbituráty, omeprazol, fenytoin, kouření  | Ciprofloxacin, fluvoxamin, grepový džus  |
| 2C9                | S-warfarin, diclofenac, fluvastatin, ibuprofen, phenytoin  | Barbituráty, rifampicin, karbamazepin  | Flukonazol, fluoxetin, ritonavir   |
| 2C19               | Diazepam, omeprazol, phenytoin, lansoprazol  | Barbituráty, rifampicin  | Fluoxetin, fluvoxamin, omeprazol   |
| 2E1                | Alkohol, isoniazid, paracetamol  | Intoxikace alkoholem, isoniazid  | Abúzus alkoholu  |
| 3A4                | Amiodaron, amitriptylin, carbamazepin, clindamycin, clonazepam, dexamethazon, diazepam, erythromycin, hydrocortizon, lidocain, nifedipin, propafenon, R-warfarin, sertralin, tamoxifen, testosteron, venlafaxin, verapamil, zolpidem | Barbituráty, carbamazepin, dexametazon, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná | Klarithromycin, erythromycin, fluvoxamin, grepový džus, intrakonazol, ketokonazol, mikonazol |
| Výsledek interakce |  | ↓ koncentrace substrátu, nedostatečný terapeutický účinek                        | ↑ koncentrace substrátu, riziko toxických efektů   |

Tab. 3. Interakce v důsledku sumace efektu

| Léky  | Výsledek interakce   |
|---|--|
| Antihypertenziva + vasodilatátory, inhibitory PDE5  | Významná hypotenze   |
| Kombinace tlumících CNS léků (alkohol, antiemetika, antihistaminika, sedativa, trankvilizátory) | Zmatenost, utlumení dýchání, coma, smrt  |
| Kombinace léků, které prodlužují QT interval (amiodaron, disopyramid, makrolidy, chinolony)     | Klinicky významná prolongace QT intervalu, riziko fatálních torsade de pointes |
| Methotrexát + co-trimoxazol   | Megaloblastová anémie kvůli antagonismu s kyselinou listovou                   |
| Beta-blokátor + verapamil, diltiazem  | Bradykardie, AV blokáda, srdeční selhání                                       |

lé eliminaci s močí. Proto v rámci profylaxe tvoření ledvinových kamenů z acetylovaných sulfonamidů lze doporučovat alkalické nápoje.

Léky mohou konkurovat aktivním transportem při jejich sekreci v renálních tubulích a takovým způsobem zvyšovat koncentrace jiného léčiva. Furosemid brzdí eliminaci indometacinu, ampicillinu, cefalosporinů, aminoglykosoidů, proto při současném podání furosemidu a aminoglykosidu se mnohokrát zvyšuje neurotoxický účinek aminoglykosidu (2, 8).

Při eliminaci léků do žluči může dojít k řadě lékových interakcí na úrovni ovlivnění jejich aktivního transportu. Např. eliminace statinů je narušena inhibitory transportního systému organických aniontů (např. ciclosporinem), což přispívá ke zvýšení jejich myotoxicity (2, 8).

**Farmakodynamické interakce** na rozdíl od farmakokinetických jsou víc předvídatelné. Farmakodynamické interakce se můžou projevit při působení na jeden receptor, výsledkem je antagonistický nebo synergický účinek. Nebo léčiva můžou působit na různé receptory, ale kvůli mechanismu může dojít k sumaci efektu (3).

## S čím se může urolog setkat v praxi

### Urologický pacient s CHOPN

Musíme dát pozor na současné užívání theophyllinu a fluorochinolonů. Ciprofloxacin je inhibitorem CYP1A2, při jeho užívání spolu

s theophyllinem významně narůstá koncentrace theophyllinu v krvi pacienta, což může způsobit nauzeu a zvracení, tachykardie, tremor nebo i křeče. Riziko je větší u pacientů s chronickým onemocněním jater, při abúzu alkoholu a u pacientů s chronickou srdeční slabostí. Pokud je theophyllin užíván současně s ciprofloxacinem, má být dávka theophyllinu snížena na maximálně 60% doporučené dávky (9).

### Urologický pacient s arteriální hypertenzí

Docela často se setkáváme v praxi, že při nasazení léků na léčbu benigní hypertrofie prostaty ze skupiny alfa-blokátoru (např. tamsulosin) urologem, dochází k významnému poklesu krevního tlaku (10). Lékař na to musí pacienta upozornit a eventuálně i redukovat antihypertenzní medikaci, aby nedošlo k nebezpečné hypotenzii a synkopě.

Další nebezpečí představuje současné užívání inhibitoru CYP3A4 klarithromycinu a blokátoru kalciových kanálů amlodipinu. Výsledkem může být těžká hypotenze (11).

### Urologický pacient s ICHS

Pacienti s ICHS skoro vždy mají statiny v chronické medikaci, což znamená riziko myalgií a rhabdomyolýzy, které je vyšší při souběžném podání některých antibiotik a antimykotik. Makrolidy významně interagují se simvastatinem, lovastatinem a ator-

vastatinem. Léková interakce azithromycinu se simvastatinem i atorvastatinem je velice slabá, klinicky nevýznamná. Pokud je tedy pacientům léčeným uvedenými statiny nezbytné podat některý z makrolidů, je vhodné zvážit podání azithromycinu. Alternativnou by bylo statiny na několik dní vysadit (12, 14).

### Urologický pacient se stenokardií

Nitráty nebo alfa-blokátory při užívání s PDE-5 inhibitory mohou vyvolat těžkou prodlouženou hypotenzii. Kombinace sildenafilu s nitráty je považována za potenciálně fatální (3).

### Urologický pacient s diabetes mellitus

#### 2. typu

Deriváty sulfonilurey (glibenclamid, glimeperid a glipizid) jsou metabolizovány CYP2C9 a CYP3A4, to znamená, že jejich současné užívání s amiodaronem, trimetoprimem, flukonazolem, ketokonazolem, metronidazolem, klarithromycinem může vyvolat těžkou hypoglykémii. U takových pacientů bude nutno kontrolovat glykemický profil a včas redukovat dávku antidiabetik (13).

## Závěr

Urolog se často setkává s pacientem, který užívá více léků z různých důvodů. Lékové interakce jsou přitom často podceněny a stávají se příčinou řady nežádoucích a občas i fatálních následků. Perioperační období je v tomto směru rizikovější, protože pacient dostává ke svojí chronické medikaci řadu dalších léčiv. Lékař musí vždy pomýšlet na možnost interakcí, zejména při nasazení antibiotik, antiarytmik, antikoagulantů, psychotropních léčiv a chránit pacienta před nekontrolovanými kombinacemi různých medikamentů.

*Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.*

## LITERATURA

- Kotík L. Předoperační vyšetření dospělých. Praha: Mladá fronta 2016: 135 s.
- Stokley's Drug Interactions, Edited by Preston CL, Pharmaceutical Press, London, UK, 2019: 2048 s.
- Holý J, M. Pešková. Lékové interakce a současná klinická praxe. Kardiologická revue – Interní medicína 2015; 17(1): 70–75.
- Suchopár J, Prokeš M. Polypragmatizace a lékové interakce. Vnitřní lékařství 2011; 57(9): 755–759.
- Johnell K, Klarin I. The relationship between Number of Drugs and Potential Drug-Drug Interactions in the Elderly. A study over 600 000 Elderly Patients from the Swedish Prescribed Drug Register. Drug safety 2007; 30: 911–918.

- Souhrn údajů o přípravku Almira injekční roztok. [online] Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication>.
- Souhrn údajů o přípravku Ketonal injekční roztok. [online] Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication>.
- Kvěšina J, Grundmann M. Farmakologické interakce. Klinická farmakologie a farmakoterapie 2003; 1: 17–21.
- Souhrn údajů o přípravku Euphyllin CR N. [online] Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication>.
- Brodák M, Holub L. Farmakoterapie benigní hyperplazie prostaty – prevence, účinné preparáty, nežádoucí účinky. Urol. praxi 2006; 5: 210–213.

- Wright AJ, Gomes T, Mamdani MM, Horn JR, Juurlink DN. The risk of hypotension following co-prescriptions of macrolide antibiotics and calcium channel blockers. Canadian Medical Association Journal 2011; 183(3): 303–307.
- Golán L. Chyby a úskalí terapie statiny. Interní Med. 2003; 11: 552–553.
- May M, Schindler C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism 2016; 7(2): 69–83.
- Prokeš M. Lékové interakce diabetiků v ČR. Interní Med. 2008; 10(12): 562–566.