

Nejčastější lékové interakce u protinádorových léčiv

Šárka Kozáková^{1,2}, Roman Goněc¹, Jitka Rychlíčková^{1,2}, Jan Juřica^{1,2}

¹Masarykův onkologický ústav, Brno

²Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Interakce léčivých přípravků jsou neustálým problémem při léčbě onkologických onemocnění. Ne všechny lékové interakce mohou být predikovány a těm, které jsou předvídatelné, nemůžeme vždy předejít. Zvýšení povědomí o potenciálu těchto interakcí by však mělo umožnit minimalizaci rizika výběrem vhodných léčiv a také sledováním příznaků interakcí. Vzájemné potenciální interakce cytotoxických léčiv a interakce mezi protinádorovými léčivými přípravky a volně prodejnými léčivými přípravky nebo potravinovými doplňky a fytofarmaky by neměly být podceňovány. Lékové interakce se mohou objevit na všech úrovních a selhání jejich rozpoznání může vést k předávkování nebo nedostatečné léčbě s rozsáhlými klinickými následky. Lékové interakce v onkologii zahrnují jednak interakce u cílené léčby, jimž je věnována značná pozornost v literatuře, jednak u klasických cytotoxických léčiv.

Klíčová slova: lékové interakce, CYP, polypragmázie, nežádoucí účinky, toxicita.

The most frequent drug interactions in oncology

Medicinal product interactions are a constant problem in treating oncological diseases. Not all drug interactions can be predicted and those which are predictable cannot always be prevented. However, increased awareness of the potential of these interactions should enable risk minimization by choosing appropriate medications as well as through monitoring for drug-interaction symptoms. Mutual potential interactions of cytotoxic drugs and interactions between anticancer medicines and over-the-counter medicinal products or alternative medications and phytopharmaceuticals should not be underestimated. Drug interactions may occur at all levels and failure to recognize them may lead to overdose or inadequate treatment with major clinical sequelae. Drug interactions in oncology include interactions in targeted therapy, being paid much attention to in the literature, as well as in classic cytotoxic drugs.

Key words: drug interactions, CYP, polypragmazia, side effects, toxicity.

Úvod

Léková interakce nastává, pokud je klinický účinek daného léčiva pozměněn působením jiného léčiva (1). Lékové interakce mohou být závažné v různé míře od klinicky nerelevantních až po takové, které vyžadují okamžitou změnu léčby. Důležité je říci, že lékové interakce přispívají k většině nežádoucích účinků a přibližně 70 % interakcí je klinicky relevantních (2). Přesná čísla o výskytu lékových interakcí v onkologii nejsou k dispozici, ale tento výskyt bude pravděpodobně vyšší než u většiny ostatních onemocnění.

Onkologický pacient obvykle užívá více léčiv – chemoterapii, cílenou léčbu, hormonální léčbu, symptomatickou léčbu a další podpůrná léčiva. Většina těchto pacientů je starších a vyžaduje tak i léčbu pro komorbidní stavy (kardiovaskulární, gastrointestinální a jiná onemocnění), současně schopnost metabolizovat a vylučovat léčiva je snižována věkem podmíněným poklesem jaterních a ledvinových funkcí a dále také jako nežádoucí důsledek onkologické terapie. Onkologická léčiva sama mají obecně také nízký terapeutický index.

Léčiva se mohou svými účinky podporovat nebo naopak své účinky vzájemně rušit nebo alespoň snižovat. Toto je podstata lékových interakcí na úrovni i farmakokinetiky (viz níže). Interakce tedy můžeme chápat jako synergické nebo antagonistické a žádoucí nebo nežádoucí, jinými slovy lékové interakce nemusíme vždy chápat pouze v negativní konotaci – existují totiž i výhodné interakce mezi léčivy, které vedou ke zvýšení efektu jednoho či obou léčiv vzájemně, nebo možnosti snížit dávku každého z léčiv, a následně tedy i riziko nebo tíži nežádoucích účinků. Nežádoucí interakce

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

PharmDr. Šárka Kozáková, MBA, kozakova@mou.cz

Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(6): 283–286

Článek přijat redakcí: 30. 4. 2018

Článek přijat k publikaci: 24. 8. 2018

Tab. 1. Vybrané látky zasahující do metabolismu prostřednictvím cytochromu p-450

CYP	Substráty		Inhibitory	Induktory
1A2	amitriptylin klomipramin fluvoxamin estradiol haloperidol imipramin naproxen	ondansetron paracetamol propranolol teofylin verapamil warfarin	amiodaron fluorochinolony fluvoxamine tiklopidin	inzulin omeprazol brokolice růžičková kapusta grilované maso tabák
2B6	bupropion cyklofosfamid ifosfamid tamoxifen		thiotepa	fenobarbital fenytoin rifampicin
2C19	amitriptylin citalopram cyklofosfamid diazepam fenytoin indomethacin klomipramin lanzoprazol	nelfinavir omeprazol pantoprazol primidon progesteron propranolol R-warfarin	fluoxetin fluvoxamin indometacin lanzoprazol omeprazol paroxetin tiklopidin topiramát	karbamazepin prednison rifampicin
2C9	amitriptylin celecoxib diklofenak fenytoin fluoxetin fluvastatin glipizid ibuprofen	irbesartan losartan naproxen piroxicam sulfamethoxazol tamoxifen S-warfarin	amiodaron flukonazol fluvastatin fluvoxamin isoniazid paroxetin sertralin trimethoprim	rifampicin
2D6	amitriptylin amfetamin dextrometorfan fluoxetin fluvoxamin haloperidol chlorpromazin imipramin karvedilol klomipramin kodein lidokain metoklopramid	S-metoprolol nortriptylin ondansetron paroxetin propafenon propanolol risperidon tamoxifen thioridazin timolol tramadol venlafaxin	amiodaron celecoxib doxorubicin fluoxetin chlorpromazin klomipramin kokain levomepromazin methadon paroxetin ranitidin ritonavir sertralin	dexamethason rifampicin
3A4	alprazolam amlodipin atorvastatin azithromycin buspiron cyklosporin dextrometorfan diazepam diltiazem estradiol felodipin fentanyl finasterid haloperidol hydrokortison klarithromycin kodein lerkanidipin lidokain methadon	midazolam nelfinavir nifedipin nitrendipin ondansetron progesteron propranolol ritonavir salmeterol saquinavir sildenafil simvastatin takrolimus tamoxifen paklitaxel testosteron trazodon tyrozinkinázové inhibitory verapamil vinkristin zolpidem	amiodaron azithromycin ciprofloxacin diltiazem flukonazol fluvoxamin gestoden grapefruit indinavir itakonazol klarithromycin nelfinavir norfloxacin ritonavir saquinavir	efavirenz fenobarbital fenytoin glukokortikoidy karbamazepin pioglitazon rifampicin třezalka

mezi léčivý jsou na druhé straně příčinou zvýšené morbidity a mortality onkologicky nemocných. Mnohá cytostatika jsou navíc podávána ve vysokodávkových režimech, v maximálních pacientem tolerovaných dávkách. V takových případech sta-

čí jen malé změny v systémové expozici nebo v citlivosti na konkrétní cytostatikum (změny ve farmakokinetice nebo farmakodynamice), a ty pak mohou vést ke zvýšení toxicity léčiva a k následnému poškození pacienta.

V posledních letech značně stoupl počet dostupných tyrozinkinázových inhibitorů. Léčiva z této skupiny se díky svému profilu stávají objektem řady lékových interakcí, jež přesahují rámec tohoto článku.

Existují tři hlavní typy lékových interakcí: farmaceutické, farmakodynamické a farmakokinetické.

Farmaceutické interakce

Farmaceutické interakce se objevují z důvodu fyzikální nebo chemické neslučitelnosti. Bylo prokázáno, že taxany a fluorouracil se vysráží v infuzních tekutinách (3). Není povoleno mísit navzájem intravenózní roztoky léčiv nebo je aplikovat jedním žilním vstupem, pokud neexistuje doporučení výrobce, které toto umožňuje. Tato oblast je na úrovni klasických cytostatik dobře prozkoumána a farmaceuti zabývající se přípravou cytotoxických léčiv se inkompatibilitami a jejich řešením intenzivně zabývají.

Farmakodynamické interakce

K farmakodynamické interakci může dojít v případě, že dvě nebo více léčiv kompetují o jedno společné vazebné místo na receptoru, popř. interferují v signální dráze, ovlivňují stejný iontový kanál a podobně, popř. mohou jiným mechanismem ovlivnit účinek druhého léčiva ať už synergicky nebo antagonisticky (např. spironolakton a digoxin, amoxicilin + klavulanát). Jejich farmakologická účinnost je tím ovlivněna, nedochází však k ovlivnění farmakokinetiky žádného z interagujících léčiv.

Samozřejmě příkladem pozitivní farmakodynamické interakce obecně je jakákoli kombinace léčba – antibiotická, onkologická, terapie bolesti, terapie hypertenze atd. Dalším praktickým příkladem výhodné kombinace dvou látek může být i použití specifických antidot (vysokodávkový metotrexát – leukovorin; oxykodon – perorální naloxon). Z oblasti cytostatik jsou příklady synergických interakcí např. bleomycin + etoposid + cisplatina, irinotekan + kalcium folinát + 5-fluorouracil. Jiným příkladem je, pokud kombinujeme nefrotoxická cytotoxická léčiva a synergický účinek umožňuje nižší dávku léčiv užívaných v kombinaci, což je potenciálně přínosné, neboť zároveň dochází ke snížení závažnosti nežádoucích účinků. Při podání karboplatiny a paclitaxelu v kombinaci je incidence trombocytopenie nižší než při

podání karboplatiny v monoterapii. Paclitaxel zřejmě moduluje stupeň trombocytopenie indukované karboplatinou a vykazuje ochranný vliv na destičky.

Také gemcitabin byl studován v kombinaci s řadou dalších cytostatik pro synergický účinek při léčbě nemalobuněčného karcinomu plic (4). Gemcitabin je ideální lék pro kombinovanou chemoterapii, protože nebyla pozorována žádná toxicita v kombinaci s jinými léčivy. Zejména kombinace gemcitabinu s cisplatinou, gemcitabin se vindesinem, a gemcitabinu s pemetrexedem ukázaly slibné výsledky (5). Modulace v nukleotidové soustavě, metabolismus léků a schopnost regenerace buněčné DNA přispívají k tomuto synergickému účinku.

Při synergické reakci leukovorin zvyšuje cytotoxicitu fluoruracilu tak, že výsledný účinek je větší, než jakého se docílí kombinací dvou cytostatik metotrexátu a fluoruracilu. Kombinace fluoruracilu s folinátem se často používá při léčbě karcinomů GIT (6).

Při kombinaci některých antibiotik je efekt také zvýšen, ovšem zvýšení efektu není pouhým součtem, ale spíše násobením efektů jednotlivých léčiv. Tuto interakci označujeme jako potenciace. Příkladem může být i kombinace aminoglykosidů s penicilinovými antibiotiky nebo kombinace několika sedativně působících léčiv s odlišným mechanismem působení například v rámci prevence chemoterapií indukované nevolnosti (H1 antihistaminika, benzodiazepiny a opioidy).

Thalidomid a lenalidomid potencují sedativní účinky benzodiazepinů, opiátů, hypnotik a alkoholu. Pacienti užívající thalidomid nebo lenalidomid a zároveň užívající dexametazon nebo doxorubicin by navíc měli dostávat warfarin nebo nízkomolekulární hepariny, neboť tato kombinace zvyšuje riziko žilní tromboembolie (7). Na druhé straně víme, že warfarin podléhá celé řadě farmakokinetických lékových interakcí, jak bude rozebráno níže, a v kontextu lékových interakcí lze považovat warfarin za nevhodnou variantu antikoagulační profylaxe.

Farmakokinetické interakce

Farmakokinetická interakce nastává, pokud jedno léčivo mění absorpci, distribuci, metabolismus nebo vylučování jiného. Vysoká míra farmakokinetické variability je pravděpodobně nejdůležitější příčinou lékových interakcí a nežádoucích účinků v onkologii.

V případě perorálně podávaných léčiv je zvláště důležitý účinek jiných léčivých přípravků na množství absorbovaného cytostatika. Příjem potravy a změny pH v žaludku, stejně jako obsah tuku ve stravě může zvýšit nebo snížit tuto absorpci. Enzym xanthinoxidáza inaktivuje merkaptopurin na kyselinu thiourou. Vzhledem k tomu, že alopurinol inhibuje xanthinoxidázu, kombinované použití zpomaluje rozpad merkaptopurinu. To způsobuje zvýšení dostupnosti merkaptopurinu. Je proto doporučováno, aby byla dávka merkaptopurinu snížena na 25 % až 33 % normální dávky u pacientů vyžadujících obě léčiva. Podobná interakce se projevuje u azathioprinu a alopurinolu (8). Protože celá řada cytotoxických léčiv ovlivňuje gastrointestinální sliznici, mohou mít vliv na absorpci jiných perorálně podávaných léčiv (9). Nemusíme ale mluvit pouze o přímé toxicitě a navozeném průjmu, konkrétně irinotekan resp. jeho metabolit může stát za lékově navozenou zácpou (v kontextu lékově navozené zácpy se opět můžeme vrátit k farmakodynamickým interakcím – k negativní synergii mohou přispívat opioidy, setrony, vybraná antacida). Stejně tak neurotoxicita cytostatik se může týkat inervace gastrointestinálního traktu s následnými poruchami motility.

Hlavním faktorem, který ovlivňuje distribuci léčiv, je vazba léčiva na proteiny plazmy. Léčiva, jako jsou paclitaxel a etoposid, mají velkou vazbu na proteiny, proto interagují s jinými léčivy na ně navázanými (např. warfarin) (3). Podobný účinek lze pozorovat i u léčiv, která jsou transportována přenašečovými systémy, jako je P-glykoprotein (10).

Zásadním orgánem biotransformace jsou játra a u některých léčiv ledviny, méně často se na metabolismu podílí další orgány a tkáně (např. plíce, plazmatické enzymy a střevní stěna). Při biotransformaci dochází jak k biodegradaci léčiv, kdy vznikající metabolity jsou obvykle více hydrofilní, a tedy i snáze vylučované z organismu, tak i k aktivaci, při které se proléčivo stává účinnou látkou. Některá léčiva se vylučují metabolicky nezměněná (11).

Z hlediska lékových interakcí na úrovni biotransformace jsou nejvýznamějšími a nejprostudovanějšími děje katalyzované enzymy dependentními na cytochromu P450 (standardně uváděné pod zkratkou CYP), které také vykazují největší interindividuální variabilitu (12, 13). Ze 100 izoenzymů jsou CYP3A4, – 2D6, – 2C19 a – 2C9 nejvýznamnější z hlediska své metabolické

aktivity (12). Jsou také zodpovědnými za mnohoučetnou lékovou rezistenci (13, 14, 15).

U některých enzymů CYP byl prokázán polymorfismus, jenž vede k tomu, že část populace má aktivitu enzymu sniženu (pomalí metabolizátoři) a část naopak výrazně zvýšenou (ultrarychlí metabolizátoři). Podíly těchto částí populace se liší u jednotlivých ras nebo národů (13, 14). Polymorfismus je dobře popsán u genů kódujících CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP2E1 (12, 14). Klinický význam polymorfismu může být značný. U pomalých metabolizátorů omeprazolu, (metabolizován enzymem CYP2C19), byly pozorovány 12× větší hodnoty AUC tohoto léčiva než u rychlých metabolizátorů (14).

U enzymů CYP dochází často k enzymové indukci nebo inhibici. K nejznámějším enzymatickým induktorům patří rifampicin, většina antiepileptik, třezalka tečkovaná, cigaretový kouř (11). K selhání imunosupresivní léčby cyklosporinem A a takrolimem může dojít vlivem indukce po podání třezalkového extraktu, kdy se uplatní zrychlené odbourání léčiva (16).

Cyklofosfamid, ifosfamid; taxany a tyrozinkinázové inhibitory jsou příklady léčiv, jež jsou částečně metabolizovány CYP3A4. Kombinace těchto léčiv s jinými substráty, induktory nebo inhibitory CYP3A4 ovlivní jejich následnou aktivitu. Cyklofosfamid je reverzibilním inhibitorem CYP3A4, proto je nutná opatrnost, pokud se toto léčivo používá s jinými substráty CYP3A4 (viz tabulka 1) (7, 17). Častou komedikací protinádorové léčby jsou antiemetika ze skupiny NK1 antagonistů (aprepitant, netupitant), které jsou středně silnými inhibitory CYP3A4 a mohou tak zpomalit metabolismus ostatních substrátů CYP3A4.

Tamoxifen, selektivní modulátor estrogenového receptoru, je intenzivně metabolizován systémem CYP450 na aktivní metabolity, z nichž nejaktivnější jsou endoxifen a 4-hydroxytamoxifen. Mnoho studií uvádí nižší koncentrace endoxifenu u žen s poruchou metabolismu CYP2D6 a v důsledku toho i vysokou mírou recidivy karcinomu prsu. Léky, které interferují s metabolismem CYP2D6, mohou vést k obdobnému omezení účinku. Mezi inhibitory CYP2D6 patří některé selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, které se používají k léčbě deprese spojené s tímto popř. amiodaron nebo terbinafin. Gabapentin, který je slabým inhibitorem CYP2D6, může být bezpečně užíván k léčbě návalů (18, 19).

Doxorubicin a vinblastin jsou také metabolizovány enzymy CYP2D6. Inhibitory CYP2D6 uvedené v tabulce 1 mají podobný účinek na doxorubicin a vinblastin.

Inhibice P450 způsobuje většinu lékových interakcí mezi cytostatiky a warfarinem. Pacienti, kteří užívají gemcitabin, mívají zvýšené hodnoty INR a následně sníženou potřebu warfarinu. To může být způsobeno buď snížením metabolismu warfarinu v důsledku inhibice CYP2C19 nebo snížením syntézy koagulačních faktorů. Podobný účinek vidíme při kombinaci s fluoruracilem, kapecitabinem a tamoxifenem (20). Navíc mají tamoxifen a warfarin vysokou vazbu na transportní proteiny a tak může dojít k nárazovému vytěsnění warfarinu, zvýšení jeho volné hladiny v krvi, a tím ke zvýšení účinku (21). Je tedy zřejmé, že u onkologických pacientů je warfarin často problematickým léčivem – úzké terapeutické okno warfarinu, metabolické interakce, cyklické podávání některých cytostatik.

V onkologii mohou být problematické i lékové interakce, které zpomalují eliminaci léčiva z organismu. Z celé skupiny cytotoxických léčiv se asi třetina vylučuje ledvinami ve formě aktivních nebo toxických látek. Toto vylučování představuje u jednotlivých látek 30 i více procent eliminace (12).

Platinové deriváty a metotrexát (tento až z více než 80 %) se vylučují hlavně ledvinami prostřednictvím glomerulární filtrace a aktivní tubulární sekrece. Tím, že soutěží o tubulární sekreci ledvinami s např. salicyláty a co-trimoxazolem, může dojít ke zvýšení plazmatické hladiny metotrexátu až na toxickou hladinu (8, 22). Podobně

bylo prokázáno, že cisplatina zvyšuje toxické účinky lithia a topotekanu změnou renální clearance (8). Cisplatina a její deriváty je dávana nejčastěji do souvislosti s poškozením proximálních a distálních ledvinových tubulů. Při kumulativní dávce cisplatin vyšší než 300 mg/m² je snížena celková plazmatická clearance bleomycinu o 50 %. Se sníženou eliminací bleomycinu jako následkem renální insuficience indukované cisplatinou může být spojena fatální plicní toxicita. Z těchto důvodů je u pacientů léčených současně cisplatinou a bleomycinem nezbytné pečlivé sledování ledvinových funkcí (12).

Je nutné pamatovat na interakce s fytofarmaky. Řada přírodních látek je metabolizována cestou cytochromu P450 a to převážně enzymem CYP3A4. Třezalka je jedním z nejvíce užívaných fytofarmak. Má antidepressivní účinek, slouží pro léčbu úzkostí a premenstruačního syndromu. Je silným induktorem CYP3A4 a působí i na CYP2C9. Ovlivňuje tak celou řadu tyrozinkinázových inhibitorů (např. imatinib, sunitinib, erlotinib aj.), a snižuje i efekt irinotekanu. Grepfruity a některé další citrusy obsahují řadu flavonoidů a furanokumarinů, které jsou zase významným inhibitorem střevního cytochromu CYP3A4 a P-gP a dále CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6. Echinacea představuje asi 10 % ze všech užívaných fytofarmak, užívá se pro stimulaci imunitního systému při infektech horních cest dýchacích. Její deriváty indukují metabolismus léků metabolizovaných hlavně přes CYP1A2 a CYP3A4, což sebou nese interference u léčby např. tyrozinkinázovými inhibitory, cyklofosfamidem, etoposidem, taxany či vinkaalkaloidy. Hlavní složkou česneku je alliin,

který konverzí na alicin moduluje CYP3A4, tím např. může snížit clearance docetaxelu. In vivo snižuje aktivitu CYP2E1 a tak ovlivňuje i metabolismus dakarbazinu.

Za prostředky komplementární a alternativní medicíny se ročně utratí částky v řádech miliard korun. V USA je to kolem 34 miliard dolarů, v České republice není částka přesně definována, předpokládá se však, že se může pohybovat mezi 5–20 miliardami korun ročně (23). Užití fyto-terapie roste celosvětově. Pacienti často přípravky kombinují a samoléčba způsobuje závažné lékové interakce. Předpokládá se, že významnou roli v těchto interakcích hrají farmakokinetické a/ nebo farmakodynamické mechanismy.

Závěr

Komplexní znalosti lékových interakcí, vzdělávání pacientů, intervence a sledování léčiv mohou snižovat riziko nežádoucích účinků, snižovat výskyt lékových interakcí, zvyšovat účinnost léčebných režimů a minimalizovat náklady na léčbu. Existuje celá řada databází, které umožní vyhledávat jednotlivé interakce, jejich závažnost a možné dopady. Informace v získané z těchto databází je třeba vztáhnout na konkrétního pacienta, a je přínosné je konzultovat v rámci multidisciplinárního týmu, jehož součástí by měl být i klinický farmaceut nebo farmakolog. Farmakokinetické interakce jsou nejčastějším typem interakcí v onkologii, ale musíme mít na paměti, že při onkologické léčbě se mohou objevit i jiné typy interakcí.

Tato publikace vznikla za podpory specifického vysokoškolského výzkumu (MUNI/A/1132/2017), kterou poskytlo MŠMT

LITERATURA

- Riechelmann RP, Del Giglio A. Drug interactions in oncology: how common are they? *Ann Oncol.* 2009; 20: 1907–1912.
- Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, et al. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000; 38: 504–513.
- Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol.* 2004; 5: 489–496.
- Kanzawa F, Saijo N. In vitro interaction between gemcitabine and other anticancer drugs using a novel three-dimensional model. *Semin Oncol.* 1997; 24(2 suppl. 7): S7-8-S7-16.
- Giovannetti E, Danesi R, Mey V, et al. In vitro studies on gemcitabine combinations with other antineoplastic drugs. *Ann Oncol.* 2006; 17(Suppl. 5): v17–v19.
- Ardalan B, Luis R, Jaime M, Franceschi D. Biomodulation of fluorouracil in colorectal cancer. *Cancer Invest.* 1998; 16: 237–251.
- Lohr LK. Drug interactions with newer oral chemotherapy agents. *US Pharm.* 2009; 34(7)(Oncology suppl): 4–8.
- Balis FM. Pharmacokinetic drug interactions of commonly used anticancer drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1986; 11: 223–235.
- Sweetman SC, ed. *Martindale: The Complete Drug Reference.* 34th ed. London, England: Pharmaceutical Press; 2005 [electronic version]
- Haidar C, Jeha S. Drugs in childhood cancer. *Lancet Oncol.* 2011; 12(1): 92–99.
- Perlík F. *Klinická farmakologie v praxi.* 1st ed. Praha: Triton 1999.
- Května J, Grundmann M. Farmakologické interakce. *Klin Farmakol Farm* 2003; 1: 17–21.
- Rogers JF, Nafziger AN, Bertino AJ. Pharmacogenetics affects dosing, efficacy, and toxicity of cytochrome P450 – metabolized drugs. *Am J Med* 2002; 113: 746–750.
- Slanář O. Genetický polymorfismus metabolismu léčiv. *Postgraduální medicína* 2002; 4: 324–330.
- Kousalová L, Baranová J, Anzenbacher P. Lékové interakce na úrovni cytochromu P450 – část 1. Interakce na úrovni CYP 3A4. *Klin Farmakol Farm* 2003; 17: 151–157.
- Špinarová L, Vítovec J. Imunosupresivní léčba po transplantaci srdce. *Kardiol Rev Int Med* 2009; 11: 63–65.
- Yap KY, Chui WK, Chan A. Drug interactions between chemotherapeutic regimens and antiepileptics. *Clin Ther.* 2008; 30: 1385–1407.
- Sideras K, Ingle JN, Ames MM, et al. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 2768–2776.
- Henry NL, Stearns V, Flockhart DA, et al. Drug interactions and pharmacogenomics in the treatment of breast cancer and depression. *Am J Psychiatry.* 2008; 165: 1251–1255.
- Saif MW, Wasif N. Interaction between capecitabine and gemcitabine with warfarin in a patient with pancreatic cancer. *JOP.* 2008; 9: 739–743.
- Givens CB, Bullock LN, Franks AS. Safety of concomitant tamoxifen and warfarin. *Ann Pharmacother.* 2009; 43: 1867–1871.
- Voll ML, Yap KD, Terpstra WE, Crul M. Potential drug-drug interactions between anti-cancer agents and community pharmacy dispensed drugs. *Pharm World Sci.* 2010; 32: 575–580.
- Halámková J. Integrativní přístupy v onkologii. Abstrakt XI/85 Brněnské onkologické dny 2016.