

Lékové interakce v urologii – na co si dát pozor

Josef Suchopár, Michal Prokeš, Štěpán Suchopár

DrugAgency, a. s., Praha

Lékové interakce představují problém ve všech medicínských oborech včetně urologie. Řada léčiv typicky používaných v urologii, jako jsou léky na terapii hyperaktivního močového měchýře, benigní hyperplazie prostaty nebo erektilní dysfunkce, jsou substráty CYP3A4 a transportního systému P-glykoproteinu. Kombinace těchto léčiv s inhibitory nebo induktory CYP3A4 nebo P-glykoproteinu může vést buď ke vzniku nežádoucích účinků nebo ke snížení účinku až jeho selhání. Nadto výrobci často doporučují změny v dávkování léčiv, pokud jsou kombinována s inhibitory CYP3A4 a pro lékaře může být komplikované se v takových doporučeních orientovat.

Klíčová slova: lékové interakce, alfa-blokátory, inhibitory 5-alfa reduktázy, antimuskarinika, inhibitory PDE5, CYP3A4, CYP2D6, P-glykoprotein, OAB, ED, LUTS.

Drug interactions in urology – what to watch out for

Drug interactions are a problem in all medical disciplines including urology. A number of typically urological drugs such as drugs for the treatment of overactive bladder, benign prostatic hyperplasia or erectile dysfunction are substrates of CYP3A4 and the P-glycoprotein transport system. Combination of these drugs with inhibitors or inducers of CYP3A4 or P-glycoprotein can either lead to adverse events or reduce the effect to failure. In addition, manufacturers often recommend changes in drug dosage when combined with CYP3A4 inhibitors and it may be difficult for physicians to navigate such recommendations.

Key words: drug interactions, alpha-blockers, 5-alpha reductase inhibitors, antimuscarinics, PDE5 inhibitors, CYP3A4, CYP2D6, P-glycoprotein, OAB, ED, LUTS.

Úvod

Urologie je klasický chirurgický obor, což ale neznamená, že by se urologové obešli bez podávání léků. Právě naopak, urologie patří mezi takové chirurgické obory, které používají léků poměrně mnoho, neboť větší část urologických onemocnění je u značného podílu pacientů léčena konzervativně právě s využitím léčiv. Jedná se o hyperaktivní močový měchýř (OAB), symptomy dolních močových cest na podkladě benigní hyperplazie prostaty (LUTS) a erektilní dysfunkci (ED) a další onemocnění. Farmakoterapie má pocho-pitelně své meze účinnosti a bezpečnosti. Cílem této práce je upozornit na nejčastěji se vyskytující rizika léků používaných k léčbě výše uvedených onemocnění z hlediska lékových interakcí, tedy v situacích, kdy pacient užívá z důvodu dalších

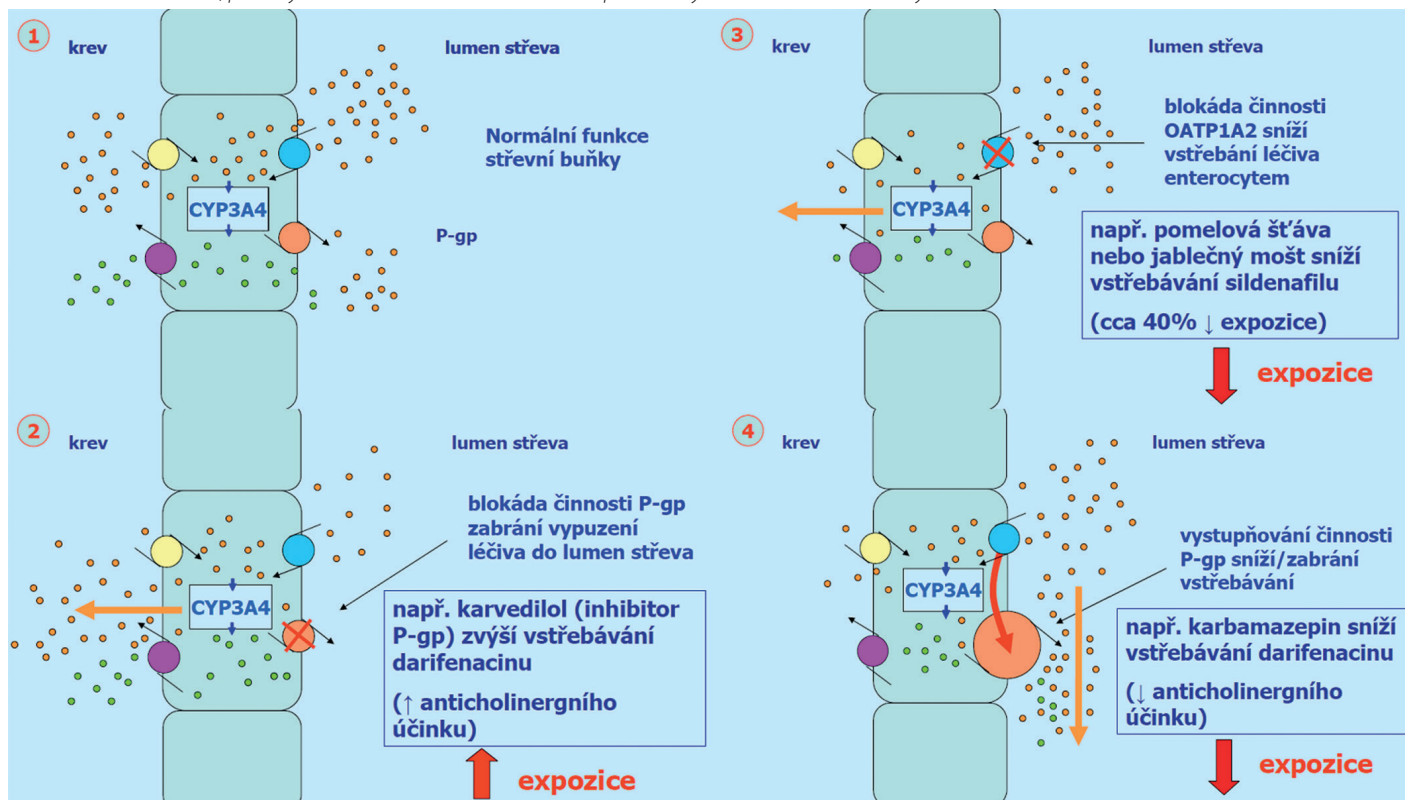
onemocnění ještě jiné léky. V této souvislosti je nezbytné zmínit, že již jsou dostupné informace ze sdíleného lékového záznamu pacienta a každý lékař může nejen vidět, ale i komplexně vyhodnotit celou farmakoterapii pacienta. Možnost nahlédnout do patientského lékového záznamu má vedle čistě medicínských aspektů též řadu aspektů právních. Je lékař povinen zasáhnout, pokud zjistí, že pacient užívá některou z opravdu rizikových kombinací léků, měl by zasáhnout, když zjistí, že pacient má duplicitu nebo dokonce multiplacitu léků? Takové situace totiž ani zdaleka nejsou vzácné a podíl pacientů s duplicitou dosahuje několika procent a vzácně lze vidět i pacienty s lékovou triplicitou, autoři sami měli možnost vidět lékovou anamnézu pacienta, který současně užíval tři β -blokátory. Tento článek ale nemá ambi-

ci řešit právní stránku věci. Stejně tak nemá ambici být přehledným článkem popisujícím všechny lékové interakce. Nebude v něm prostor pro komentování farmakodynamických lékových interakcí, např. mezi inhibitory PDE5 a nitráty, i když víme, že může dojít k život ohrožující hypotenzi, ani mezi inhibitory PDE5 a alfa blokátory, i když víme, že i v tomto případě může dojít k závažné hypotenzi a bohužel ani mezi antimuskariniky používanými na OAB a anticholinergiky (např. tricyklickými antidepresivy), i když víme, že takové kombinace velmi pravděpodobně zhoršují kognitivní funkce pacientů. Článek se bude zabývat pouze lékovými interakcemi vzniklými na podkladě ovlivnění transportu nebo metabolizace výše uvedených léčiv, tedy interakcemi ovlivňujícími „osud léku v organismu“.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
PharmDr. Josef Suchopár, suchopar@drugagency.cz
DrugAgency, a. s., Klokotská 833/1a, 142 00 Praha

Převzato a upraveno z: Urol. praxi 2020; 21(2): 80–86
Článek přijat redakcí: 10. 1. 2020
Článek přijat k publikaci: 12. 2. 2020
Foto autora článku: Peter Krajčovič

Obr. 1. Některé situace, při kterých dochází k ovlivnění funkce transportních systémů na úrovni enterocyty

Vysvětlivky: první obrázek dokumentuje normální funkci enterocyty, který exprimuje (mimo jiné) sadu influxních a efluxních pump na apikální i basolaterální straně polarizované buňky a současně exprimuje CYP3A4; druhý obrázek schematicky ukazuje situaci při inhibici efluxní pumpy, což vede ke zvýšení expozice substrátů (např. darifenacinu); třetí obrázek schematicky ukazuje situaci při inhibici influxní pumpy, což vede ke snížení expozice substrátů (např. sildenafilu); čtvrtý obrázek schematicky ukazuje situaci při indukci efluxní pumpy, což vede ke snížení expozice substrátů (např. darifenacinu)

Osud léků v organismu

Prakticky všechny léky jsou v organismu transportovány a metabolizovány. K prvnímu transportu dochází již ve fázi vstřebávání, neboť buňky tenkého střeva reprezentují tzv. polarizované buňky, které, velmi zjednodušeně řečeno, se jednou svou stranou „dotýkají lumen střeva“ (apikální) a druhou svou stranou se „dotýkají krve“ (basolaterální). Obvykle je lék transportován do enterocyty aktivním transportem pomocí tzv. influxních transportérů, přičemž každý enterocyt má na apikální straně buněčné membrány exprimovány transportéry specializované na transport léků typu aniontů (např. ibuprofen) a léky typu kationtů (např. tramadol). Současně je v membráně enterocytů exprimováno několik transportních systémů, jejichž úkolem je již do enterocyty vstřebané léčivo z buňky vypudit, tedy transportní systémy se nazývají efluxní, a hrají dokonce ještě významnější roli v oblasti lékových interakcí. Do buňky (enterocyty) vstřebaný lék je dále transportován do krve na basolaterální straně dalšími transportéry, opět specializovanými, podle toho,

zda je lék aniontem nebo kationtem. Lipofilní léky obvykle k první fázi vstřebávání transportní systémy nepotřebují, jsou však obvykle silně transportovány efluxními transportéry.

Podobná situace je při „přechodu“ dalších linií polarizovaných buněk, tedy při eliminaci léčiv játry nebo ledvinami, či při jejich distribuci do CNS (hematoencefalická bariéra) nebo přes placentu, do mateřského mléka atd.

Transport léků je tak poměrně velmi složitý systém, pro který platí, že blokáda (inhibice) kteréhokoliv transportního systému jiným užívaným lékem může vést k lékové interakci, podobně zvýšení transportní aktivity transportního systému (způsobené zvýšením exprese jiným současně užívaným lékem, tzv. induktorem) může vést k lékové interakci.

Vedle toho jsou léky v organismu obvykle extenzivně metabolizovány různými enzymy, zejména enzymy ze skupiny cytochromu P-450 označovanými jako CYP, např. CYP3A4 nebo CYP2D6. Tyto enzymy jsou exprimovány ve většině buněk, nejvíce však v enterocytech a hepatocytech. Blokáda (inhibice) těchto enzymů vede ke zpomalení až prakticky úplnému zastavení

biotransformace a naopak zvýšení jejich aktivity (navození exprese tzv. induktory) vede ke snížení expozice, které může být doprovázeno snížením účinku nebo dokonce až jeho ztrátou.

Lékové interakce léků používaných na OAB

K terapii OAB se v současné době v podmínkách ČR používají oxybutynin, propiverin, tolterodin, trospium, solifenacin, darifenacin, fesoterodin a mirabegron. Tato léčiva jsou substráty řady transportních systémů (1) a řady enzymů, a proto mohou mít značné množství lékových interakcí. Základní vlastnosti těchto léčiv z hlediska lékových interakcí jsou uvedeny v tabulce 1 (2).

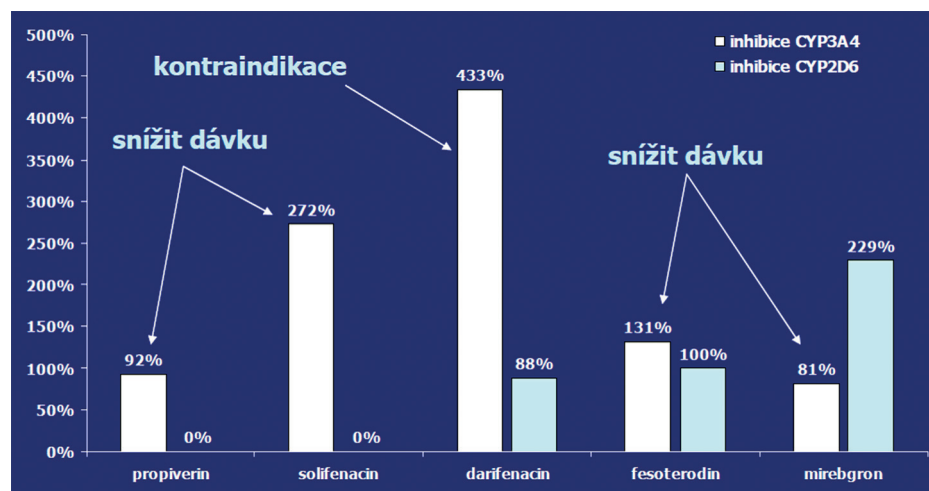
Co vlastně údaje v tabulce znamenají v praxi? Darifenacin je např. citlivý substrát CYP3A4 a inhibitory tohoto enzymu budou zvyšovat expozici darifenacinu a pravděpodobně tím i výskyt jeho nežádoucích účinků. To bylo prokázáno ve studii u zdravých dobrovolníků (3), ve které vedlo podávání ketokonazolu (silný inhibitor CYP3A4) ke zvýšení expozice darifenacinu podaného v dávce 7,5 mg o 433 %, respektive podaného v dávce 15 mg dokonce o 1 061 %.

Tab. 1. Citlivost léčiv používaných k terapii OAB jako substrátů

Substrát/inhibitor	propiverin	solifenacin	darifenacin	fesoterodin	mirabegron
	Mictonorm®	Vesicare®	Emselex®	Toviaz®	Betmiga®
CYP3A4	**	***	***	**	**
CYP2D6	-	-	*	**	***
CYP2C9	-	-	-	-	-
UGT	*	**	**	*	**
OATP1A2					***
P-glykoprotein	*	-	**	-	**
BCRP	-	*	-	*	-
CYP3A4	slabý	-	-	-	-
CYP2D6	slabý	-	středně silný	-	středně silný

Tab. 2. Inhibitory CYP3A4, CYP2D6 a P-glykoproteinu

	Silný	Středně silný	Slabý
Inhibitory CYP3A4	klarithromycin, itraconazol, posakonazol, ritonavir	verapamil, diltiazem, doxycyklin, flukonazol, ciprofloxacin, fluvoxamin	amiodaron, roxithromycin
Inhibitory CYP2D6	paroxetin, fluoxetin, bupropion	amiodaron, dronedaron, propafenon, mirabegron, darifenacin	venlafaxin, felodipin, ropinirol
Inhibitory P-glykoproteinu	dronedaron, itraconazol, ketokonazol, cyklosporin	verapamil, karvedilol, ranolazin, spironolakton, amiodaron, propafenon	atorvastatin, diltiazem, felodipin, omeprazol, simvastatin

Obr. 1. Vliv inhibitorů CYP3A4 a CYP2D6 na léky používané při terapii OAB a doporučení pro lékaře


Z tohoto důvodu nemůže být překvapením, pokud výrobce darifenacinu uvádí: darifenacin je kontraindikován při souběžné léčbě účinnými inhibitory CYP3A4. Kombinace darifenacinu se silnými inhibitory CYP3A4 je tak postupem off label, a současně ji lze považovat za natolik rizikovou, že může dojít k poškození pacienta.

Které léky jsou silné inhibitory CYP3A4? Je jich překvapivě mnoho, výběr je uveden v tabulce 2. Z léků, které používají i urologové, je třeba uvést antibiotikum klarithromycin nebo antimitotikum itraconazol.

Podobná situace z hlediska inhibice CYP3A4 platí i pro ostatní zástupce skupiny léčiv používaných při terapii OAB. Také propiverin, solifenacin, fesoterodin i mirabegron jsou substráty CYP3A4.

Zatímco výrobce darifenacinu uvádí souběžné podávání silných (účinných) inhibitorů CYP3A4 jako kontraindikované, výrobci ostatních léčivých přípravků doporučují snížit jejich dávky nebo pečlivě titrovat jejich výši (propiverin).

Vrátíme-li se k tabulce 1, je nezbytné ještě doplnit, že darifenacin a mirabegron jsou středně silné inhibitory CYP2D6. To v praxi znamená, že kombinují-li se v souběžné terapii se substráty CYP2D6, zvyšují jejich expozici a mohou zvýšit výskyt jejich nežádoucích účinků. Tak např. souběžné podávání mirabegronu a β -blokátoru metoprololu (4) vedlo ke zvýšení expozice metoprololu o 229% a není třeba upozorňovat na riziko hypotenze a bradykardie, které takové zvýšení expozice může vyvolat. Podobně rizikovou kombinaci představuje podá-

ní darifenacinu nebo mirabegronu s některými středně silnými analgetiky (kodein, dihydrokodein, tramadol), neboť v případě těchto analgetik vzniká účinný metabolit aktivací cestou CYP2D6 a podávání inhibitoru tvorby takového účinného metabolitu omezí, a proto také jsou takové kombinace považovány za zcela nevhodné (5, 6) dochází ke snížení analgetického účinku.

V tabulce 1 je dále uvedeno, že mirabegron je středně citlivý substrát transportní pumpy OATP1A2. To je klinicky velmi důležité z toho důvodu, že pumpa OATP1A2 „má za úkol“ vstřebávat mirabegron do enterocytu. Zablokováním OATP1A2 se docílí snížení až prakticky úplné zabránění vstřebávání mirabegronu (7). Studie s mirabegronem dosud bohužel nebyla provedena, byla ale provedena přibližně desítky studií, ve kterých byly podávány různé substráty OATP1A2 (nadolol, celiprolol, atenolol nebo sunitinib) s různými inhibitory OATP1A2. Patrně největším překvapením je, o jaké inhibitory se jedná: může to totiž být zelený čaj, který snižuje expozici nadololu o 85% (8), jablečný mošt, který snižuje expozici atenololu o 82% (9) nebo také grapefruitová šťáva, která snižuje expozici celiprololu o 82% (10).

Dílčí závěr

Léky používané při terapii OAB mohou vážně interagovat na úrovni transportu nebo metabolizace. Užívá-li pacient více léků a je-li u něj nasazována terapie některým z léků používaných při terapii OAB, je vhodné zkontrolovat lékové interakce, případně medikaci pacienta nechat zkontrolovat u specialisty na tuto tematiku, tj. u lékárníka, optimálně klinického farmaceuta. Pacienty léčené mirabegronem je nezbytné upozornit, aby lék zapíjeli vždy jen vodou, jinak jim hrozí, že se nebude vstřebávat a tato nákladná terapie bude neúčinná.

Lékové interakce léků používaných na LUTS (BHP)

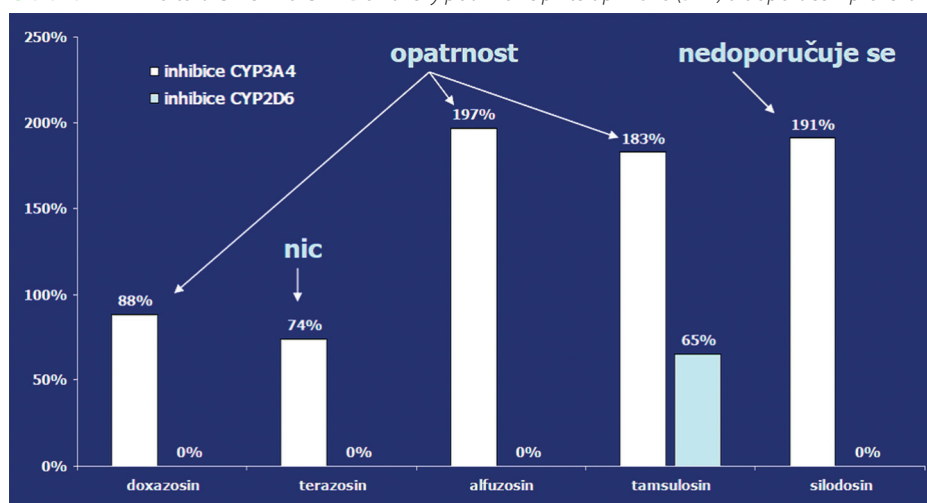
Při terapii LUTS (BHP) se používají alfa-blokátory, inhibitory testosteron 5-alfa reduktázy nebo některé rostlinné přípravky, zejména standardizované extrakty serenoy plazivé (*Serenoa repens*) či slivoně africké (*Pygeum africanum*). Jako léčivý přípravek jsou registrovány pouze extrakty z plodů serenoy plazivé, které prokazatelně neinteragují na úrovni CYP3A4 ani CYP2D6, mohou však zvýšit antikoagulační efekt warfarinu (11), neboť se ukazuje, že mají antiagregační působení (12).

Tab. 3. Doporučení dávkování při souběžném podávání silných inhibitorů CYP3A4

	Nejvyšší doporučená dávka		
	Obvykle až	Souběžně podávané silné inhibitory CYP3A4	Porucha funkce jater nebo ledvin a podávání silných inhibitorů CYP3A4
Propiverin	45 mg	zpočátku 15 mg denně, dávku opatrně titrovat	
Solifenacin	10 mg	5 mg	kontraindikace
Darifenacin	15 mg	kontraindikace	-
Fesoterodin	8 mg	4 mg	kontraindikace
Mirabegron	50 mg	50 mg	mírná: 25 mg středně závažná porucha ledvin: 25 mg, jater: nedoporučuje se závažná: nedoporučuje se

Tab. 4. Citlivost léčiv používaných k terapii LUTS (BHP) jako substrátů

Substrát	doxazosin	terazosin	alfuzosin	tamsulosin	silodosin
	Cardura®	Hytrin®	Xatral®	Omnic®	Urorec®
CYP3A4	**	**	***	***	***
CYP2D6	*	*	-	**	-
CYP2C9	*	-	-	-	-
UGT	*	**	**	**	***
P-gp	*	*	*	*	**

Obr. 2. Vliv inhibitorů CYP3A4 a CYP2D6 na léky používané při terapii LUTS (BHP) a doporučení pro lékaře

Alfa-blokátory i inhibitory testosteron 5-alfa reduktázy jsou substráty CYP3A4. V tomto článku se budeme zabývat především alfa-blokátory (neselektivní doxazosin a terazosin a selektivní alfuzosin a především tamsulosin a silodosin). Podobně jako u léků na OAB je v případě alfa-blokátorů nezbytné počítat s lékovými interakcemi na úrovni inhibice nebo indukce CYP3A4. Tamsulosin (a částečně také doxazosin a terazosin) je pak dále substrátem CYP2D6.

V klinické studii u zdravých dobrovolníků zvýšilo podávání ketokonazolu (silný inhibitor CYP3A4) expozici tamsulosinu o 183% (13), alfuzosinu o 108% (14) nebo silodosinu o 191% (15). Taková zvýšení mohou vést k výskytu závratí, hypotenze a dalších nežádoucích účinků, v případě alfuzosinu též k prodloužení intervalu QT (a s ním

spojeným výskytem komorových arytmií typu torsade de pointes).

Může mít zvýšení expozice alfa-blokátorům vliv na výskyt nežádoucích účinků? S velkou pravděpodobností ano. Byla např. popsána kazuistika pacienta (16) s benigní hyperplazií prostaty a současně s HIV a HCV (hepatitidou typu C) infekcí. Pacient byl léčen antiretrovirotiky (efavirenz, emtricitabin, tenofovir) a na hepatitidu typu C užíval boceprevir spolu s peginterferonem alfa-2B a ribavirinem. Na BHP pacient užíval doxazosin a tamsulosin. Dále pacient užíval řadu dalších léků (ondansetron, esomeprazol, kvetiapin, lithium, losartan, naproxen, paracetamol s oxykodonem, loperamid, kodein s guaifenesinem a cyklobenzaprin). Pacient byl hospitalizován pro tři dny trvající priapismus, který vznikl devět dnů po zahájení podávání

bocepreviru. Podávání doxazosinu a tamsulosinu bylo ukončeno. Stav se postupně upravil a další příhoda priapismu se již nevyskytla ani při zachování terapie kvetiapinem.

Proto výrobci upozorňují na nezbytnou opatrnost při kombinaci se silnými inhibitory CYP3A4 a v případě silodosinu pak takovou kombinaci považují za nedoporučenou. Avšak v USA považuje FDA kombinaci alfuzosinu se silnými inhibitory CYP3A4 za kontraindikovanou.

Jak si tedy představit opatrnost? Především je vhodné znát pacientův krevní tlak a v případě alfuzosinu i EKG (protože moderní EKG podávají informaci o délce intervalu QT, respektive QTc). Dále je třeba pacienta upozornit, aby především na začátku souběžné terapie pomalu vstával, protože existuje riziko ortostatické hypotenze.

O lékových interakcích finasteridu a dutasteridu je jen málo informací. Oba léky jsou substráty CYP3A4, přičemž pro finasterid byla dosud publikována jediná interakční studie, a to s třezalkou tečkovanou. V této studii u zdravých dobrovolníků vedlo podávání extraktu z třezalky ke snížení expozice finasteridu o 58% (17), a že může být tento typ lékové interakce klinicky relevantní, potvrdila kazuistika pacienta, u nějž došlo po zahájení užívání extraktu z třezalky k selhání terapie finasteridem (18). V případě dutasteridu je známo, že středně silný inhibitor CYP3A4 diltiazem zvýšil jeho expozici o 80%. Výrobce dutasteridu v ČR uvádí: dutasterid je eliminován hlavně metabolismem. Studie in vitro naznačují, že tato metabolizace je katalyzována CYP3A4 a CYP3A5. Formální interakční studie se silnými inhibitory CYP3A4 nebyly provedeny. Dlouhodobé souběžné podávání dutasteridu s léčivými, která jsou silnými inhibitory CYP3A4 (např. ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, perorálně podávaný ketokonazol), může zvýšit sérové koncentrace dutasteridu. Při zvýšené expozici dutasteridu není větší inhibice 5-alfa-reduktázy pravděpodobná. Zaznamenají-li se však nežádoucí účinky, má se zvážit snížení frekvence dávkování dutasteridu. Je třeba podotknout, že v případě inhibice enzymu se dlouhý poločas může ještě více prodloužit a může trvat více než šest měsíců souběžné terapie, než se dosáhne nového ustáleného stavu.

Dílčí závěr

Léky používané při terapii LUTS (BHP) mohou vážně interagovat zejména na úrovni metabolizace. Užívá-li pacient více léků a je-li u něj nasazována terapie některým z léků používaným při terapii LUTS (BHP), je vhodné zkontrolovat lékové interakce, případě medikaci pacienta nechat zkontrolovat u specialisty na tuto tematiku, tj. u lékárníka, optimálně klinického farmaceuta.

Lékové interakce léků používaných při ED

Mezi léky používané při terapii ED, tj. mezi inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), v podmínkách ČR patří avanafil, sildenafil, tadalafil a vardenafil, v Asii a Japonsku je pak používán též udenafil. Všechny inhibitory PDE5 jsou substráty CYP3A4, v našich podmínkách pouze tadalafil je méně citlivý substrát, ostatní jsou velmi citlivé substráty.

Např. v klinické studii u zdravých dobrovolníků vedlo podávání ritonaviru (silný inhibitor CYP3A4) ke zvýšení expozice vardenafilu

o poměrně obtížně představitelných 4 810 % (19) a nadto se biologický poločas vardenafilu prodloužil z 2,6 hodiny na přibližně 26 hodin. Vážný důsledek této lékové interakce je důvodem, proč je souběžné podávání vardenafilu a inhibitorů retrovirových proteáz (jako je ritonavir) považováno za kontraindikované. Souběžné podávání jiného silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu vedlo ke zvýšení expozice vardenafilu o 894 % (20), podávání ketokonazolu je proto třeba se vyvarovat a v případě mužů starších 75 let je kontraindikované.

Obdobný vliv mají silné inhibitory CYP3A4 na expozici avanafilu a sildenafilu, pouze tadalafil (jako méně citlivý substrát CYP3A4) vede k mírnějším důsledkům lékové interakce se silnými inhibitory CYP3A4.

V klinické studii u zdravých dobrovolníků vedlo podávání ritonaviru ke zvýšení expozice tadalafilu o 124 % (21), ale jen minimálnímu vlivu na jeho plazmatické koncentrace. Byla však popsána kazuistika pacienta (22), který od roku 1999 do dubna

2003 užíval bez jakýchkoli nežádoucích účinků pro erektilní dysfunkci sildenafil v dávkách 100 mg, poté začal užívat tadalafil v dávkách 10 mg. Neužíval jiné léky a neměl žádné nežádoucí účinky. V září 2003 mu byl pro rekurentní onychomykózu předepsán itraconazol v dávkách 400 mg denně na sedm dnů měsíčně. Pacient již dříve užíval itraconazol při současném užívání sildenafilu bez nežádoucích účinků. V prvním dnu týdně-měsíční terapie itraconazolem (říjen 2003) pacient užíval tadalafil; za několik hodin se vyskytl priapismus trvající déle než čtyři hodiny. V listopadu 2003, opět při týdně-měsíční terapii itraconazolem, pacient znovu užíval stejnou dávku tadalafilu a opět se za podobně dlouhou dobu vyskytl priapismus obdobně dlouhého trvání; tentokrát navíc s bolestivými erekcemi v následujících 72 hodinách. V dalších sedmi měsících pacient neužíval tadalafil a během terapie itraconazolem u něj nedošlo k novému výskytu priapismu, když znovu začal užívat sildenafil.

Vzhledem k tomu, že jsou všechny inhibitory PDE5 substráty CYP3A4, je zřejmé, že jejich expozici a účinek mohou snižovat silné induktory CYP3A4. Takové studie však, s výjimkou tadalafilu, dosud nebyly provedeny. V případě tadalafilu vedlo souběžné podávání rifampicinu (silný induktor CYP3A4) ke snížení expozice tadalafilu o 88 % (23), tedy ke ztrátě účinku. Proto výrobce tadalafilu uvádí, že souběžné podávání silných induktorů CYP3A4 může vést ke snížení účinku při léčbě ED a v případě terapie plicní hypertenze takovou kombinaci nedoporučuje.

Z pragmatických důvodů byly provedeny studie, které potvrdily lékovou interakci mezi sildenafilem, tadalafillem a vardenafillem a středně silným induktorem CYP3A4 bosentanem. Bosentan se totiž, stejně jako uvedené inhibitory PDE5, používá při terapii plicní hypertenze, a proto bylo nutné znát odpověď na otázku, zda bude taková souběžná terapie dostatečně účinná.

Ukázalo se, že souběžné podávání bosentanu (tedy středně silného induktoru CYP3A4) snižuje expozici sildenafilu o 69 % (24) nebo tadalafilu o 41 % (25).

Je nezbytné též uvést, že pití grapefruitové šťávy nebo požívání grapefruitů může zvýšit expozici inhibitorům PDE5, neboť dochází k inhibici CYP3A4 a výše bylo doloženo, že všechny inhibitory PDE5 jsou substráty CYP3A4, současně ale může dojít též ke snížení jejich expozice, protože grapefruitová šťáva je inhibitor OATP1A2 a sildenafil je prokazatelně substrátem OATP1A2 a je

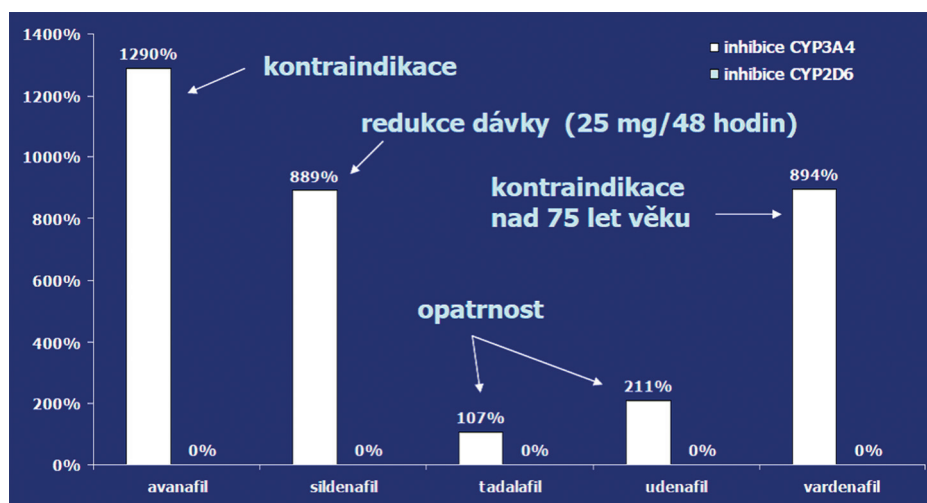
Tab. 5. Citlivost léčiv používaných k terapii ED jako substrátů

Substrát	avanafil Spedra®	sildenafil Viagra®	tadalafil Cialis®	udenafil Zydena®	vardenafil Levitra®
CYP3A4	***	***	* až **	**	***
CYP2D6	-	-	-	-	-
CYP2C9	*	-	-	-	-
UGT	**	**	**	**	**
P-gp	*	*	*	*	**
OATP1A2		**			

Tab. 6. Induktory CYP3A4

	Silný	Středně silný	Slabý
Induktory CYP3A4	rifampicin, enzalutamid, apalutamid, mitotan, karbamazepin, fenytoin, třezalka tečkovaná	dexamethason, lesinurad, bosentan, efavirenz, oxkarmazepin, modafinil	prednison, topiramát, metamizol

Obr. 3. Vliv inhibitorů CYP3A4 a CYP2D6 na léky používané při terapii ED a doporučení pro lékaře



poměrně velmi pravděpodobné, že substráty OATP1A2 mohou být i ostatní inhibitory PDE5. Oba mechanismy interakcí tak jsou ve svém důsledku proti sobě. K dispozici jsou data pouze pro sildenafil, jehož expozici grapefruitová šťáva zvyšuje pouze o 23 % (26), tedy klinicky nevýznamně. Šťáva z pomela však expozici sildenafilu nezvyšuje, ale snižuje, a to o 40 % (27), což již klinicky významné může být. Proto je dobré, aby se pacienti vyhnuli pití grapefruitové šťávy zejména ve větším množství.

Dílčí závěr

Léky používané při terapii ED mohou vážně interagovat především na úrovni metabolizace. Je dobré se vyhnout souběžnému podávání inhibitorů PDE5 a silných induktorů CYP3A4, a to pro ztrátu účinku. Stejně tak je vhodné se vyhnout, nebo lze považovat za kontraindikované souběžné podávání silných inhibitorů

CYP3A4, s výjimkou tadalafilu, kde patrně taková kombinace není klinicky příliš významná, i když opatrnosti ani v tomto případě není nazbyt.

Diskuze a závěr

Urologové jsou v těžké pozici, vedle péče o pacienty mají, podobně jaké jiné odbornosti, mnoho administrativy, formulářů k vyplnění a odeslání na nejroztodivnější instituce v ČR, přičemž vše je povinné a sankcionovatelné. Je obtížné nutit je do sledování dalších oblastí, ale v případě lékových interakcí je to v jejich zájmu a též v zájmu jejich pacientů. Polyfarmacie, tedy souběžné užívání osmi a více léků, je dnes spíše obvyklá a v případě seniorů starších 65 let je naprosto běžná. Přitom je známo, jak z ambulantní péče, tak i bohužel z péče lůžkové, že pacienti mají obvykle více než jeden lékový problém. Tak např. u hospitalizovaných pacientů (28) na třech klinikách univerzitní nemocnice (včetně

urologické kliniky) bylo zjištěno, že na jednoho pacienta průměrně připadaly 2,3 lékových problémů, přičemž 35 % z těchto problémů tvořily lékové interakce. Celkem 37 % lékových problémů bylo identifikováno při přijetí k hospitalizaci, 27 % pak během přechodné péče a 36 % za pobytu pacienta na samotné klinice. Pochopitelně byly zjištěny kvalitativní rozdíly v lékových problémech mezi klinikami, ale v četnosti lékových problémů nebyl nalezen žádný významnější rozdíl. V další práci bylo upozorněno na značné množství lékových interakcí u pacientů s karcinomem prostaty (29) či lékové interakce obecně se vyskytující v urologii (30). Stejně tak byly opakovaně publikovány přehledné články zabývající se problematikou lékových interakcí inhibitorů PDE5 (např. 31).

Vyznat se v lékových interakcích a umět je správně interpretovat rozhodně není lehké. Francouzští autoři (32) si dokonce zoufají, neboť podle jejich názoru chybí koreláty mezi farmakokinetickými změnami a klinickými dopady a rozebírají přitom lékové interakce léků používaných při terapii OAB. Uvádějí, že buď zcela absentují údaje, nebo jsou údaje jednotlivých výrobců nekonzistentní a nepochopitelně rozdílné. To vrhá lékaře do nejistoty a vytváří v nich obavy z hlediska volby správného postupu.

LITERATURA

1. Wakuda H, et al. Effects of Anticholinergic Drugs Used for the Therapy of Overactive Bladder on P-Glycoprotein Activity. *Biol Pharm Bull* 2019; 42: 1996–2001.
2. Paško P, et al. A short review of drug-food interactions of medicines treating overactive bladder syndrome. *Int J Clin Pharm* 2016; 38: 1350–1356.
3. Kerbusch T, et al. Population pharmacokinetic modelling of darifenacin and its hydroxylated metabolite using pooled data, incorporating saturable first-pass metabolism, CYP2D6 genotype and formulation-dependent bioavailability. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 639–652.
4. Krauwinkel W, et al. The effect of mirabegron, a potent and selective β_3 -adrenoceptor agonist, on the pharmacokinetics of CYP2D6 substrates desipramine and metoprolol. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2014; 39: 43–52.
5. Knisely MR, et al. CYP2D6 drug-gene and drug-drug-gene interactions among patients prescribed pharmacogenetically actionable opioids. *Appl Nurs Res* 2017; 38: 107–110.
6. Cazet L, et al. Interaction between CYP2D6 inhibitor antidepressants and codeine: is this relevant? *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018; 14: 879–886.
7. Takusagawa S, et al. Intestinal absorption mechanism of mirabegron, a potent and selective β_3 -adrenoceptor agonist: involvement of human efflux and/or influx transport systems. *Mol Pharm* 2013; 10: 1783–1794.
8. Misaka S, et al. Green tea ingestion greatly reduces plasma concentrations of nadolol in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95: 432–438.

	propiverin Mictionorm®	solifenacin Vesicare®	darifenacin Emselex®	fesoterodin Toviaz®	mirabegron Betmiga®
Nižší dávka	15 mg	5 mg	7,5 mg	4 mg	25 mg
Vyšší dávka	45 mg	10 mg	15 mg	8 mg	50 mg
Klarithomycin	15 mg **	5 mg *	kontraindikace	4 mg *	50 mg ##
Itrakonazol	15 mg **	5 mg	kontraindikace	4 mg *	50 mg ##
Flukonazol	45 mg	5–10 mg	7,5 mg **	4 mg #	50 mg
Ciprofloxacín	45 mg	5–10 mg	7,5 mg ***	4 mg #	50 mg
Doxycyklin	45 mg	5–10 mg	7,5 mg ***	4 mg #	50 mg
Verapamil	45 mg	5–10 mg	7,5 mg **	4 mg #	50 mg
Diltiazem	45 mg	5–10 mg	7,5 mg **	4 mg #	50 mg
Třezalka	nepodávat ≠	nepodávat ≠	nepodávat ≠	nepodávat ≠	nepodávat ≠

* – v případě současné poruchy funkce ledvin nebo jater kontraindikace souběžného podávání

** – zpočátku podat nejnižší dostupnou dávku, kterou titrovat nejdříve po týdnů na dávku vyšší, avšak pouze v případě, že je to klinicky nutné, sledovat případný výskyt nežádoucích účinků

*** – po dobu souběžného podávání lze doporučit podávat nižší dávku (podávání ciprofloxacínu i doxycyklinu je vždy časově omezené)

– v případě závažné poruchy funkce ledvin nebo středně závažné poruchy funkce jater kontraindikace souběžného podávání

– dávka se snižuje na 25 mg pouze u pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin či mírnou poruchou funkce jater, u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo středně těžkou poruchou funkce jater se souběžné podávání nedoporučuje

≠ – raději se souběžnému podávání vyhnout, protože není přesně známo, jak významně by byl snížen účinek léčiva třezalkou

	doxazosin Cardura®	terazosin Hytrin®	alfuzosin Xatral®	tamsulosin Omnic®	silodosin Urorec®
Klarithomycin	opatrnost *	– **	opatrnost *	opatrnost *	nepodávat
Itrakonazol	opatrnost *	– **	opatrnost *	opatrnost *	nepodávat
Flukonazol	-	– **	-	opatrnost *	-
Ciprofloxacín	-	– **	-	opatrnost *	-
Doxycyklin	-	– **	-	opatrnost *	-
Verapamil	-	– **	-	opatrnost *	-
Diltiazem	-	– **	-	opatrnost *	-
Třezalka	nepodávat ***	nepodávat ***	nepodávat ***	nepodávat ***	nepodávat ***

* – opatrnost se rozumí sledování krevního tlaku a v případě alfuzosinu též EKG (délky intervalu QT)

** – terazosin interaguje velmi obdobně jako např. doxazosin, výrobce terazosinu však žádná opatření nedoporučuje

*** – raději se souběžnému podávání vyhnout, protože není přesně známo, jak významně by byl snížen účinek léčiva třezalkou

	avanafil	sildenafil	tadalafil	udenafil	vardenafil
	Spedra®	Viagra®	Cialis®	Zydena®	Levitra®
Klarithomycin	kontraindikace	nedoporučeno	opatrnost	kontraindikace	vyhnout se
Itrakonazol	kontraindikace	nedoporučeno	opatrnost	kontraindikace	vyhnout se
Flukonazol	100 mg *	– **	–	opatrnost	– #
Ciprofloxacín	100 mg *	– **	–	opatrnost	– #
Doxycyklin	100 mg *	– **	–	opatrnost	– #
Verapamil	100 mg *	– **	–	opatrnost	– #
Diltiazem	100 mg *	– **	–	opatrnost	– #
Třezalka	nedoporučeno	nepodávat ***	vyhnout se	kontraindikace	vyhnout se

* – interval mezi dávkami nesmí být kratší než 48 hodin

** – počáteční dávka má být 25 mg, tuto dávku lze v případě potřeby zvýšit až na 100 mg

*** – sníží se velmi pravděpodobně účinek, což obvykle nelze vykompenzovat zvýšením dávky

– počáteční dávka má být 5 mg, tuto dávku lze v případě potřeby zvýšit až na 20 mg

9. Jeon H, et al. Apple juice greatly reduces systemic exposure to atenolol. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75: 172–179.

10. Lilja JJ, et al. Itraconazole increases but grapefruit juice greatly decreases plasma concentrations of celiprolol. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 192–198.

11. Cheema P, El-Mefty O, Jazieh AR. Intraoperative haemorrhage associated with the use of extract of Saw Palmetto herb: a case report and review of literature. *J Intern Med* 2001; 250: 167–169.

12. Breu W, Hagenlocher M, Redl K, Tittel G, Stadler F, Wagner H. Anti-inflammatory activity of sabal fruit extracts prepared with supercritical carbon dioxide. In vitro antagonists of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase metabolism *Arzneimittelforschung* 1992; 42: 547–551.

13. Troost J, et al. Effects of strong CYP2D6 and 3A4 inhibitors, paroxetine and ketoconazole, on the pharmacokinetics and cardiovascular safety of tamsulosin. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 247–256.

14. Study INT4285 (http://www.accessdata.fda.gov/drugsat-fda_docs/nda/2003/21-287_Uroxtatral_BioPharmr_P2.pdf).

15. Study SI06008 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsat-fda_docs/nda/2008/022206s000_ClinPharmR.pdf).

16. Hammond KP, et al. Priapism induced by boceprevir-CYP3A4 inhibition and α -adrenergic blockade: case report. *Clin Infect Dis* 2014; 58: e35–e38.

17. Lundahl A, et al. The effect of St. John's wort on the pharmacokinetics, metabolism and biliary excretion of finasteride and its metabolites in healthy men. *Eur J Pharm Sci* 2009; 36: 433–443.

18. Lochner S, Kirch W. Does St. John's wort interact with finasteride? *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 1746.

19. Study 100512. In: Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review: NDA 21–400 (Amendment), Bayer Corporation, February 19, 2003: 28–34.

20. Study 010229. In: FDA Medical Review: Levitra®, Application Number 21–400, Appendix J, Bayer, 2002. (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-400_Levitra_Medr_P5.pdf).

21. Study H6D-EW-LVEV in Clinical Pharmacology and Bio-

pharmaceutics Review: Cialis® (tadalafil) 2003: 53–67. (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-368_Cialis_BioPharmr_P1.pdf).

22. Gallati L, et al. Interaction between tadalafil and itraconazole. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 200.

23. Study H6D-EW-LVAZ. In: IC351 (LY450190): Common Technical Document, Section 2.7.2 – Summary of clinical pharmacology studies. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Tokyo, Japan, 2009. (http://www.pmda.go.jp/drugs/2009/P200900050/530471000_22100AMX02266000_K100_2.pdf).

24. Paul GA, et al. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 107–112.

25. Wrishko RE, et al. Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 610–618.

26. Jetter A, et al. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of sildenafil. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 21–29.

27. Mutasim A, et al. The effects of pummelo juice on pharmacokinetics of sildenafil in healthy adult male Jordanian volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 159–163.

28. Lenssen R, et al. Analysis of drug-related problems in three departments of a German University hospital. *Int J Clin Pharm* 2016; 38: 119–126.

29. Hebenstreit D, et al. Drug-Drug Interactions in Prostate Cancer Treatment. *Clin Genitourin Cancer* 2019; pii: S1558–7673(19): 30154–5.

30. Michel MC, et al. Drug-drug interactions in urology. *Urologe A* 2009; 48: 264–269.

31. Gur S, et al. Update on drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors prescribed as first-line therapy for patients with erectile dysfunction or pulmonary hypertension. *Curr Drug Metab* 2013; 14: 265–269.

32. Bensalah N, Garcia S, Rose FX, Bedouch P, Conort O, Juste M, Roubille R, Allenet B, Tod M, Charpiat B. How to act when an α -blocker is associated with a potent inhibitor of CYP3A4. *Prog Urol* 2017; 27: 275–282.