

Úvod

Léková interakce je definována jako ovlivnění farmakokinetických či farmakodynamických vlastností léku jiným lékem, potravou, nápojem či vlivem jiných chemických látek z okolního prostředí. Stejně jako nežádoucí účinky léčiv jsou lékové interakce podceňovaným zdrojem nemocnosti populace. Opakovaně se v klinických studiích potvrdilo, že s rostoucím počtem užívaných léčiv stoupá také incidence nežádoucích účinků a riziko výskytu lékových interakcí. V jedné studii byl výskyt nežádoucích účinků při průměrné „konzumaci“ 6–10 léků 7%, ale již 40% při současném užívání 16–20 léčiv. V různých studiích byla frekvence výskytu klinicky významných lékových interakcí stanovena na 4,7 %, 6,3 % resp. 8,8 %. Jiná studie zjistila, že asi 10 % hospitalizací souviselo s farmakoterapií a 4,4 % bylo v důsledku lékových interakcí. Povědomí o těchto rizicích však stoupá, o čemž svědčí také větší vnímavost státních lékových agentur k těmto rizikům. V roce 1998 byl v důsledku nebezpečných lékových interakcí stažen z trhu první lék – blokátor vápníkového kanálu mibefradil. V roce 2000 bylo v některých zemích pozastaveno podávání cisapridu a v roce 2001 byl z trhu stažen astemizol. Jedním z hlavních důvodů dobrovolného stažení cerivastatinu z trhu výrobcem v srpnu 2001 byly též lékové interakce (především s fibráty), které zvyšovaly riziko vzniku závažných svalových komplikací.

Lékové interakce mohou být klasifikovány podle různých kritérií. Základní rozdělení je podle mechanismu účinku na farmakodynamické a farmakokinetické, které se potom dále dělí na různé úrovně interakce (fáze absorpce, distribuce, biotransformace, exkrece – ADME). Jiný pohled na lékové interakce hovoří o lékových interakcích žádoucích a lékových interakcích nežádoucích. Ve své podstatě může většina lékových interakcí pacienta za určitých podmínek ohrozit, ale někdy lze vzájemné zvýšení nebo snížení účinku léků terapeuticky využít. Příkladem jsou lékové kombinace v terapii hypertenze, epilepsie či bolesti. Z praktického pohledu je přínosem rozdělení na život ohrožující, klinicky významné a méně významné lékové interakce. Přestože je toto dělení obtížné a do určité míry umělé, je důležitým vodítkem pro běžnou praxi. Postupem času se pohled na klinický význam různých typů léko-

vých interakcí změnil. Ukázalo se, že např. lékové interakce vznikající na základě vytěsnění vazby na plazmatické bílkoviny nejsou tak běžné, jak se dříve soudilo, na druhou stranu roste povědomí o rizicích spojených s lékovými interakcemi na cytochromu P-450. Cílem této publikace je vybrat ty lékové interakce, které mohou mít reálný klinický dopad, nebo dokonce ohrozit zdraví pacienta. Jiné publikace tento problém neřeší nebo jej řeší nedostatečně a v záplavě lékových interakcí s různým klinickým významem se ztrácejí interakce, o kterých by měl lékař či farmaceut vědět. Významným aspektem tohoto rozdělení je následně praktické doporučení, které říká, zda se určité lékové interakci zcela vyhnout, upravit dávkování, či postačí se zvýšenou pozorností monitorovat nežádoucí projevy farmakoterapie.

Dalším problémem v pozadí lékových interakcí, který se snaží řešit tato publikace, je míra doloženosti jednotlivých interakcí. Také oblast lékových interakcí se neubráníla vlivu medicíny založené na důkazech (evidence-based medicine) a znalost toho, z jak věrohodného zdroje informace o konkrétní lékové interakci pochází, je velmi potřebná. Dnes je každé léčivo v rámci klinického zkoušení testováno z pohledu rizika lékových interakcí. Jedná se však především o studie se zdravými dobrovolníky, které nevystihují změny farmakokinetických a farmakodynamických parametrů v běžné populaci. Proto je záchyt lékových interakcí v klinické praxi formou kazuistik, sérií kazuistik nebo jako vedlejší produkt klinických studií důležitým zdrojem informací o rizikovém profilu léčiv.

Publikace, kterou dostáváte do ruky, je zaměřena na lékové interakce volně prodejných léčiv. Jedná se o problematiku, která vyžaduje zvýšenou pozornost kvůli lehkomyšlnosti, s níž se někdy k rizikům volně prodejných léčiv přistupuje. Z pohledu lékových interakcí skýtají volně prodejná léčiva principiálně stejná rizika jako léky vázané na předpis. Významným článkem v prevenci těchto rizik je lékárník nebo farmaceutická laborantka, kteří při prodeji OTC léčiva mohou, jsou-li náležitě připraveni, předejít potenciálně závažným lékovým interakcím. Ještě více podceňovanou skupinou z pohledu rizik jsou fytofarmaka, potravinové doplňky a různé složky potravy. Na příkladu grapefruitové šťávy nebo extraktu z třezalky je ale možné si ukázat, že z pohledu lékových interakcí mohou tyto skupiny působit srovnatelná rizika jako léky předepisované na lékařský předpis.

Získávání informací o lékových interakcích je kontinuálním a nikdy nekončícím procesem. Stále roste počet nových léčiv, která přicházejí do prodeje, a rozrůstá se také informovanost o tzv. interakčním potenciálu starších léčiv. Berte proto, prosím, tuto publikaci jako informaci o aktuálním stavu platném k termínu dokončení rukopisu. Nové informace o lékových interakcích je možné získat na internetu na adrese www.farmakologie.net a www.medicina.cz.

Klasifikace lékových interakcí podle klinické závažnosti a kvality doloženosti

klinická závažnost interakce:	
A	pravděpodobně klinicky nezávažná
B	klinická závažnost zatím nepotvrzena (teoretická úroveň)
C	středně závažná (vyžadující úpravu dávkovacího schématu nebo zvýšené sledování)
D	klinicky závažná – ohrožující
úroveň dokumentace lékové interakce	
1	nekompletní kazuistika
2	dobře zdokumentovaná kazuistika nebo série kazuistik
3	studie se zdravými dobrovolníky
4	kontrolované klinické studie s pacienty

Volně prodejná léčiva používaná u nemocí trávicího ústrojí

účinná látka	interagující léčivo	výsledek interakce	mechanismus interakce	klinická závažnost	kvalita dokumentace	citace
antacida (křemičitan hořečnatý, algedrat, fosforečnan hlinitý, uhličitan vápenatý, magaldrat, hydrotalcit)	doxycyklin (Deoxymykoin [®] , Doxybene [®] , Doxycyclin AL [®] , Doxycyclin-ratiopharm [®] , Doxyhexal [®]), tetracyklín (Tetrachel [®])	snížení účinnosti tetracyklinů	absorpce	C	4	[1]
	hydrochlorothiazid (Accuzide [®] , Amilorid/HCT AL [®] , APO-Amilzide [®] , Captohexal [®] , Enap H [®] , Enap HL [®] , Hydrochlorothiazid Léčiva [®] , Hyzaar [®] , Loradur [®] , Moduretic [®] , Rhefluin [®]), chlortalidon (Urandil [®]), indapamid (Indap [®] , Tertensiv [®])	mlk-alkali syndrom	exkrece (reabsorpce)	C	2	[2]
	chinolony, např. norfloxacin (Gyablock [®] , Nolicin [®]), ciprofloxacin (Cifloxinal [®] , Ciphin [®] , Ciplox [®] , Ciprinol [®] , Ciprobay [®] , Ciprobid [®] , Quintor [®] , Quipro [®]), ofloxacin (Ofloxin [®] , Tarivid [®] , Taroflox [®] , Zanocin [®]) a další	snížení účinnosti chinolonů	absorpce	C	3	[3]
	allopurinol (Alopurinol Belupo [®] , APO-Allopurinol [®] , Milurit [®] , Purinol [®] , Zyloric [®])	snížení účinnosti allopurinolu	absorpce	C	2	[4]
	kyselina acetylsalicylová (Acylpyrin [®] , Alka-Seltzer [®] , Anopyrin [®] , Aspirin [®] , Aspro [®] , Godasal [®] , Migpriv [®] , Ring N [®] , Thomapyrin [®] , Upsarin [®]) a její deriváty	snížení účinnosti salicylátů	absorpce/exkrece	C	4	[5]
	levothyroxin (Jodthyrox [®] , Thyreotom [®])	snížení účinnosti levothyroxinu	absorpce	C	2	[6]
	azolová antimykotika, např. ketokonazol (Nizoral [®] , Oronazol [®]), itraconazol (Sporanox [®])	snížení účinnosti ketokonazolu	absorpce	C	3	[7]
	ticlopidin (Tagren [®] , Ticlid [®] , APO-TIC)	snížení účinnosti ticlopidinu	absorpce	C	3	[8]

Volně prodejná léčiva používaná u nemocí trávicího ústrojí (pokračování)

účinná látka	interagující léčivo	výsledek interakce	mechanismus interakce	klinická závažnost	kvalita dokumentace	cítace
antacida (pokrač.)	bisfosfonáty, např. klodronat (Bonfos [®] , Lodronat [®]), alendronat (Fosamax [®])	snížení účinnosti bisfosfonátů	vyvázání bisfosfonátů kalcíem	B	0	
ranitidin (Histac [®] , Ranisan [®] , Zantac [®] , APO-Ranitidine)	tolazolín (Divascol [®])	ztráta účinku tolazolinu	antagonizace na H ₂ receptorech	D	4	[9]
	azolová antimykotika, např. ketoconazol (Nizoral [®] , Oronazol [®]), itraconazol (Sporanox [®])	snížení účinnosti ketoconazolu	absorpce	C	3	[10]
	metformin (Glucophage [®] , Metformin Léčiva [®] , Metformin BMS [®] , Siofor [®])	snížená clearance metforminu	renální tubulární sekrece	B	0	
	glipizid (Antidiab [®] , Minidiab [®])	snížená clearance glipizidu	jaterní biotransformace	C	2	[11]
	warfarin (Warfarin Orion [®])	snížená clearance warfarinu	jaterní biotransformace	C	2	[12]
domperidon (Motilium [®])	lithium (Contemnil [®] , Lithium carbonicum [®])	extrapyramidové projevy, CNS toxicita	vliv na dopaminové receptory v CNS	B	0	
	bromocriptin (Medocriptin [®] , Parlodel [®] , Serocryptin [®])	snížení účinnosti bromocriptinu při terapii hyperprolaktinémie	dopaminové receptory	B	1	[13]

Literatura:

- [1] D'Arcy PF & McElroy JC. Drug-antacid interactions: assessment of clinical importance. *Drug Intell Clin Pharm* 1987;21:607-617.
- [2] Gora ML, Seth SK, Bay WH, et al. Milk-alkali syndrome associated with use of chlorothiazide and calcium carbonate. *Clin Pharm* 1989;8:227-229.
- [3] Shimada J, Saito A, Shiba K et al. Pharmacokinetics and clinical studies of sparflaxacin. *Chemotherapy* 1991;39(suppl 4):234-242.
- [4] Weissman I & Krivoy N. Interaction of aluminum hydroxide and allopurinol in patients on chronic hemodialysis. *Ann Intern Med* 1987;107:787.
- [5] Gaspari F, Viganò G, Tocattelli M, et al. Influence of antacid administrations on aspirin absorption in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1988;11:338-342.
- [6] Schneyer CR. Calcium carbonate and reduction of levothyroxine efficacy (letter). *JAMA* 1998;279:750.
- [7] Van der Meer JWM, Keuning JJ, Scheijgrond HW, et al: The influence of gastric acidity on the bioavailability of ketoconazole. *J Antimicrob Chemother* 1980;6:552-554.
- [8] Shah J, Fratis A, Ellis D, et al. Effect of food and antacid on absorption of orally administered ticlopidine hydrochloride. *J Clin Pharmacol* 1990; 30:733-736.
- [9] Bush A, Busst CM, Knight WB, et al. Cardiovascular effects of tolazoline and ranitidine. *Arch Dis Child* 1987;62:241-246.
- [10] Goss TF, et al. Evaluation of ketoconazole bioavailability interactions with sucralfate and ranitidine using gastric pH monitoring (abstract). *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:128.
- [11] MacWalter RS, Debari EI, Feeley J, et al. Potentiation by ranitidine of the hypoglycaemic response to gliclazide in diabetic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1985;19:121P-122P.
- [12] Baciewicz AM & Morgan PJ. Ranitidine-warfarin interaction (letter). *Ann Intern Med* 1990;112:76-77.
- [13] Cann PA, Read NW, Holdsworth CD. Galactorrhea as a side effect of domperidone. *Br Med J* 1983;286:1395-6.

Volně prodejná léčiva používaná u nemocí nosu, krku a vedlejších nosních dutin

účinná látka	interagující léčivo	výsledek interakce	mechanismus interakce	klinická závažnost	kvalita dokumentace	citace
fenypropanolamin (Contac 400 [®])	inhibitory MAO (Pamate [®])	hypertenzní reakce	adrenergní synapse	D	2	[14]
	bromocriptin (Medocriptin [®] , Parlodel [®] , Serocryptin [®])	zvýšení toxicity	neznámá	D	2	[15]
	dihydroergotamin (Clavigenin [®] , Dihyergot [®])	hypertenzní reakce	neznámá	D	1	
pseudoefedrin (Modafen [®] , Nurofen Stopgrip [®])	inhibitory MAO (Pamate [®])	hypertenzní krize	adrenergní synapse	D	2	[16]
	methylodopa (Dopegyt [®])	hypertenzní krize	neznámá	D	2	[17]
	linezolid (Zyvox [®])	hypertenzní krize	inhibice biotransformace pseudoefedrinu	D	3	[18]
chlorfenamin (Contac 400 [®] , Grippostad C [®])	fentyoin (Epanutin [®] , Epilan D [®] , Phenydan [®] , Sanepil [®] , Sodanton [®])	zvýšení toxicity fentyoinu	inhibice biotransformace fentyoinu	C	2	[19]
	inhibitory MAO (Pamate [®])	zvýšení anticholinergních účinků chlorfenaminu	neznámá	C	2	
acetylcystein (ACC [®] , Acetylcystein Stada [®] , Acetylcystein AL [®] , Cimexyl [®] , Mucobene [®] , Solmucol [®])	nitroglycerin (Maycor [®] , Nit-Rer [®] , Nitro-Mack [®] , Nitroglycerin-Slovakofama [®] , Nitromint [®] , Perliganit [®])	riziko hypotenze	aditivní vazodilatace	C	4	[20]
	carbamazepin (APO-Carbamazepin [®] , Biston [®] , Neurotop [®] , Tegretol [®] , Timonil [®])	riziko poklesu hladiny carbamazepinu	zvýšená clearance carbamazepinu	B	1	[21]

Volně prodejná léčiva používaná u nemocí nosu, krku a vedlejších nosních dutin (pokračování)

účinná látka	interagující léčivo	výsledek interakce	mechanismus interakce	klinická závažnost	kvalita dokumentace	citace
dextromethorphan (Rhinotussal [®])	inhibitory MAO (Pamate [®])	serotoninový syndrom	adrenergní synapse	D	2	[22]
	fluoxetin (APO-Fluoxetin [®] , Deprenon [®] , Deprex [®] , Floxet [®] , Fluxonil [®] , Portal [®] , Prozac [®]), paroxetin (Seroxat [®])	zvýšení toxicity dextromethorphanu, serotoninový syndrom	vzájemná inhibice biotransformace	D	2	[23]
	sibutramin (Mendia [®])	serotoninový syndrom	adrenergní a serotoninergní synapse	D	1	[24]
	amiodaron (Cordarone [®] , Sedacoron [®]), chinidin (Chinidin retard ISIS [®] , Tbl. Chinidini sulfurici [®])	zvýšení toxicity dextromethorphanu	inhibice biotransformace dextromethorphanu	C	2	[25]
phenylefrin (Vibrocil [®])	inhibitory MAO (Pamate [®])	hypertenzní reakce	potenciace adrenergního přenosu	D	2	
	tricyklická antidepresiva (imipramin, klomipramin, lofepramin, dibenzepin, amitriptylin, nortriptylin, dosulepin)	hypertenze, srdeční arytmie	potenciace adrenergního přenosu	D	2	

Literatura:

- [14] Smookler S & Bermudez AJ. Hypertensive crisis resulting from an MAO inhibitor and an over-the-counter appetite suppressant. *Ann Emerg Med* 1982;1:482-484.
- [15] Kulig K, Moore LL, Kirk M, et al. Bromocriptine-associated headache: possible life-threatening sympathomimetic interaction. *Obstet Gynecol* 1991;78:941-943.
- [16] Smookler S & Bermudez AJ. Hypertensive crisis resulting from an MAO inhibitor and an over-the-counter appetite suppressant. *Ann Emerg Med* 1982;1:482-484.

- [17] McLaren EH. Severe hypertension produced by interaction of phenylpropanolamine with methyldopa and oxprenolol. Br Med J 1976;2:283-284.
- [18] Product Information: Zyvox(R), linezolid. Pharmacia & Upjohn Company, Kalamazoo, MI, 2000.
- [19] Pugh RNH, et al. interaction of phenytoin with chlorpheniramine. Br J Clin Pharmacol 1975;2:173.
- [20] Horowitz JD, Henry CA, Syrjanen ML, et al. Nitroglycerine/N-acetylcysteine in the management of unstable angina pectoris. Eur Heart J 1988;9(suppl A):95-100.
- [21] Simonart T, Tugendhaft P, Vereecken P, et al. Hazards of therapy with high doses of N-acetylcysteine for anticonvulsant-induced hypersensitivity syndrome (letter). Br J Dermatol 1998;138:544-564.
- [22] Sovner R & Wolfe J. Interaction between dextromethorphan and monoamine oxidase inhibitor therapy with isocarboxazid (letter). N Engl J Med 1988;319:1671.
- [23] Skop BP, Finkelstein JA, Mareth TR, et al. The serotonin syndrome associated with paroxetine, an over-the-counter cold remedy, and vascular disease. Am J Emerg Med 1994;12:642-644.
- [24] Stembach H. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry 1991;148:705-713.
- [25] Zhang Y, et al. Dextromethorphan and quinidine: a drug interaction of potential therapeutic utility. Pharm Res 1991;8 (10 Suppl):314.

Volně prodejná léčiva používaná u nemocí centrálního nervového systému

účinná látka	interagující léčivo	výsledek interakce	mechanismus interakce	klinická závažnost	kvalita dokumentace	citace
piracetam (Geratam [®] , Kalicor [®] , Nootropil [®] , Pirabene [®] , Piracetam AL [®] , Piracetam EGIS [®])	warfarin (Warfarin Orion [®])	zvýšené riziko krvácení	neznámá	C	1	[26]
pyritinol (Encefabol [®] , Enerbol [®])	penicilamin (Matacaptase [®] , Trovolol [®]), solí zlata (Tauredon [®]), levamisol (Decaris [®])	zesílení nežádoucích účinků	neznámá	C	1	
valeriana extraktum (Valdispert [®] , Hova [®] , Persen [®] , Pasedan [®] , Visinal [®] , Bio-Strath [®] , a další)	sedativa (calcii bromolactobionas, phenobarbital), hypnotika (benzodiazepiny, zolpidem, zopiclon, zalepton)	zesílení hypnotického účinku	centrální nervový systém	B	2	
calcii bromolactobionas (Calabron [®])	sedativa (phenobarbital), hypnotika (benzodiazepiny, zolpidem, zopiclon, zaleplon)	zesílení účinku	centrální nervový systém	B	2	
třezalka (Depnim [®] , Esbericum [®] , Kira [®] , Psychotonin Forte [®] , Turineurin [®])	indinavir (Crixivan [®]), ciclosporin (Consupren [®] , Sandimmun [®]), digoxin (Digoxin [®] , Digoxin Léčiva [®] , Digoxin Pliva [®] , Digoxin SPOFA [®] , Digoxin-Galena [®]), warfarin (Warfarin Orion [®])	snížení biologické dostupnosti	indukce izoenzymu CYP3A4	C	3	[27]
	SSRI , např. fluoxetin (APO-Fluoxetin [®] , Deprenon [®] , Deprex [®] , Floxet [®] , Fluxonil [®] , Portal [®] , Prozac [®])	riziko serotoninového syndromu	zvýšení synaptické dostupnosti serotoninu	D	2	[73]

Literatura:

- [26] Pan HYM & Ng RP. The effect of Nootropil in a patient on warfarin. Eur J Clin Pharmacol 1983;24:711.
- [27] Doležal T. Lékové interakce třezalky tečkované. Remedia 2000;10:445-446.

Volně prodejná léčiva používaná u bolesti nebo horečky

účinná látka	interagující léčivo	výsledek interakce	mechanismus interakce	klinická závažnost	kvalita dokumentace	citace
kyselina acetylsalicylová (Acylpyrin [®] , Alka-Seltzer [®] , Anopyrin [®] , Aspirin [®] , Aspro [®] , Godasal [®] , Migpriv [®] , Ring N [®] , Tomapyrin [®] , Upsarin [®])	heparin* (Heparin Biochemie [®] , Heparin Léčiva [®])	zvýšené riziko krvácení	koagulační systém	C	4	[29]
	trombolytika* (Kabikinase [®] , Streptase [®] , Uklidan [®] , Actilysa [®])	zvýšené riziko krvácení	koagulační systém	C	4	[29]
	ticlopidin (APO-Tic [®] , Tagren [®] , Ticlid [®]), clopidogrel (Plavix [®])*	zvýšené riziko krvácení	koagulační systém	C	4	[30]
	methotrexat (Methotrexat Ebewe [®] , Methotrexat Lachema [®] , Methotrexat Lederle [®] , Methotrexat-TEVA [®])	zvýšení toxicity methotrexatu	inhibice renální sekrece methotrexatu	D	4	[31]
	inzulin, perorální anti-diabetika (Glybenhexal [®] , Glucobene [®] , Maninil [®] , Antidiab [®] , Minidiab [®] , Dirastan [®] , Glucophage [®] , Metformin Léčiva [®] , Metformin BMS [®] , Siofor [®])	potenciace hypoglykemizujícího účinku	přímý hypoglykemizující účinek ASA; vytěsnění z vazby na plazmatické bílkoviny (tolbutamid)	C	3	[32]
	ginkgo (Ginkosan Pharmaton [®])	zvýšené riziko krvácení	potenciace antiagregačního účinku	C	2	[33]
kortikosteroidy (betamethason, budesonid, dexamethason, mometason, methylprednisolon, prednicarbat, prednisolon, triamcinolon, hydrocortison, cortison)	zvýšení rizika gastrointestinálního krvácení	sumace gastrotoxického účinku	C	2	[34]	

Volně prodejná léčiva používaná u bolesti nebo horečky (pokračování)

účinná látka	interagující léčivo	výsledek interakce	mechanismus interakce	klinická závažnost	kvalita dokumentace	citace
kyselina acetylsalicylová (Acylpyrin [®] , Anopyrin [®] , Aspirin [®] , Aspro [®] , Godasal [®] , Migpriv [®] , Ring N [®] , Tomapyrin [®] , Upsarin [®]) – pokračování	inhibitory karboanhydrázy (Diluran [®] , Oratrol [®])	metabolická acidóza, vzestup toxicity ASA	inhibice renální sekrece acetazolamidu	D	2	[35]
	nesteroidní antirevmatika (diclofenac, flurbiprofen, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, nabumeton, naproxen, piroxicam, tiaprofenová kyselina)	zvýšené riziko gastrotoxicity	inhibice protektivních prostaglandinů	C	3	[36]
	inhibitory ACE (kaptopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril, quinapril, benazepril, cilazapril, fosinopril, trandolapril, spirapril, moexipril)	pokles hypotenzního účinku inhibitorů ACE	inhibice syntézy renálních prostaglandinů	B	3	[37]
	kyselina acetylsalicylová a metoclopramid (Migpriv [®])	zvýšení toxicity ciclosporinu	zvýšení absorpce ciclosporinu	C	3	[38]
propyfenazon (Sandon [®] , Valetol [®])	kortikosteroidy (betamethason, budesonid, dexamethason, mometason, methylprednisolon, prednicarbat, prednisolon, triamcinolon, hydrocortison, cortison), nesteroidní antirevmatika (diclofenac, flurbiprofen, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, nabumeton, naproxen, piroxicam, tiaprofenová kyselina)	zvýšení rizika gastrointestinálního krvácení	sumace gastrotoxického účinku	C	1	

Volně prodejná léčiva používaná u bolesti nebo horečky (pokračování)

účinná látka	interagující léčivo	výsledek interakce	mechanismus interakce	klinická závažnost	kvalita dokumentace	citace
paracetamol (APO-Acetaminophen [®] , Paracetamol K [®] , Paralen [®] , Mexalen [®] , Effergal [®] , Benuron [®] , Panadol [®] , Medipyrin [®] , Calpol [®])	alkohol	riziko hepatotoxicity	vznik toxických metabolitů paracetamolu	D	2	[39]
	inhalační anestetika (halotan, enfluran, isofluran)	riziko hepatotoxicity	potenciace hepatotoxického účinku	C	2	[40]
	antiepileptika (carbamazepin - APO-Carbamazepin [®] , Biston [®] , Neurotop [®] , Tegretol [®] , Timonil, a fenytoin - Epanutin [®] , Epilan D [®] , Phenydan [®] , Sanepil [®] , Sodanton [®])	riziko hepatotoxicity	potenciace vzniku toxických metabolitů paracetamolu	C	2	[41]
	warfarin (Warfarin Orion [®])	zvýšené riziko krvácení	inhibice biotransformace warfarinu především u starších osob	C	3	[42]

* uvedená interakce může být využita léčebně k potenciaci antikoagulačního a antiagregačního účinku

[28] Chan TYK. Adverse interactions between warfarin and nonsteroidal antiinflammatory drugs: mechanisms, clinical significance, and avoidance. *Ann Pharmacother* 1995;29:1274-1283.

[29] Collins R, Peto R, Baigent C, et al. Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:847-860.

[30] Hobson AG & Sowinski KM. Ticlopidine and aspirin therapy following implantation of coronary artery stents. *Ann Pharmacother* 1997;31:770-772.

[31] Furst DE, Herman RA, Koehnke R, et al. Effect of aspirin and sulindac on methotrexate clearance. *J Pharm Sci* 1990;79:782-786.

[32] Cattaneo AG, Cavigioli F & Pozza G. Pharmacological interaction between tolbutamide and acetylsalicylic acid: study on insulin secretion in man. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990;28:229-234.

[33] Rosenblatt M & Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of ginkgo biloba extract. (letter). *N Engl J Med* 1997;336:1108.

[34] Day RO, et al. Interaction of salicylate and corticosteroids in man. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:301-7.

[35] Cowan RA, et al. Metabolic acidosis induced by carbonic anhydrase inhibitors and salicylates in patients with normal renal function. *Brit Med J* 1984;289:347-8.

[36] Brooks PM et al. Indomethacin-aspirin interaction - A chemical appraisal. *Br Med J* 1975;3:69-71.

[37] Cleland JGF, et al. Is aspirin safe for patients with heart failure? *Br Heart J* 1995;74:215-219.

[38] Brooks PM, et al. Indomethacin-aspirin interaction - A chemical appraisal. *Br Med J* 1975;3:69-71.

[39] Slattery JT, et al. The complex interaction between ethanol and acetaminophen. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:241-6.

[40] Klotz U, et al. Clinical and toxicological consequences of the inductive potential of ethanol. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:7-12.

[41] Miners, et al. Determinants of acetaminophen metabolism: effects of inducers and inhibitors of drug metabolism on acetaminophen_s metabolic pathways. *Clin Pharmacol Ther* 1984;35:480-486.

[42] Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation [see comments]. *JAMA* 1998; 279(9):657-62.

Volně prodejná léčiva používaná u nemocí pohybového ústrojí

účinná látka	interagující léčivo	výsledek interakce	mechanismus interakce	klinická závažnost	kvalita dokumentace	citace
nesteroidní antirevmatika (ibuprofen – Pabiprofen®, APO-Ibuprofen®, Ibuprofen Léčiva®, Irfen®, Brufen®, Solpaflex®, Nurofen®, diclofenac – Diclofenac Duo®, Apo-Diclo, Apo-Dilose, Voltaren®, Flector®, Uno®, Almira®, Dolmina®, Naklofen®, Monoflam®, Olfen®, Diclorem®, Diclofenac Phamavit®, naproxen – Aleve®, Nalgasin S®)	methotrexat (Methotrexat Ebewe®, Methotrexat Lachema®, Methotrexat Lederle®, Methotrexat-TEVA®)	zvýšení toxicity methotrexatu	snížení renální clearance methotrexatu	D	2	[43]
	heparin (Calciparine®, Heparin Biochemie®, Heparin Léčiva®) a nízkomolekulární hepariny (např. enoxaparin – Clexane®, nadroparin – Fraxiparine®, pamaparin – Fluxum®, reviparin – Clivarin®)	zvýšené riziko krvácení	potenciace antikoagulačního a antiagregačního účinku	C	2	[44]
	warfarin (Warfann Orion®)	zvýšené riziko krvácení	potenciace antikoagulačního a antiagregačního účinku	B	2	[45]
	tacrolimus (Prograf®)	riziko selhání ledvin	potenciace nefrotoxického účinku	C	2	[46]
	kortikosteroidy (betamethason, budesonid, dexamethason, metometason, methylprednisolon, prednicarbat, prednisolon, triamcinolon, hydrocortison, cortison), nesteroidní antirevmatika (diclofenac, flurbiprofen, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, nabumeton, naproxen, piroxicam, tiaprofenová kyselina)	zvýšení nízká gastrointestinálního krvácení	sumace gastrotoxického účinku	C	1	

Volně prodejná léčiva používaná u nemocí pohybového ústrojí (pokračování)

účinná látka	interagující léčivo	výsledek interakce	mechanismus interakce	klinická závažnost	kvalita dokumentace	citace
nesteroidní antirevmatika (pokračování) ibuprofen a pseudoefedrin (Modafen®, Nurofen Stogrip®)	antihypertenziva	snížení antihypertenzního účinku	inhibice renálních prostaglandinů	B	2	[47]
	inhibitory MAO (Pamate®)	hypertenzní krize	zvýšení dostupnosti katecholaminů na adrenergní synapsi	D	2	[48]
	methyldopa (Dopegyt®)	hypertenzní reakce	neznámý	D	2	[49]
	dihydroergotamin (Clavigenin®, Dihydergot®)	hypertenzní reakce	neznámý	D	1	[50]
	linezolid (Zyvox®)	hypertenzní reakce	neznámý	D	1	[51]
	inhibitory karboanhydrázy (Diluran®, Oratrol®), bikarbonát	zvýšení toxicity pseudoefedrinu	pokles renální excrece alkalizací moči	C	2	
	sibutramin (Meridia®)	riziko hypertenzní reakce	zvýšení dostupnosti katecholaminů na adrenergní synapsi	B	1	

[43] Skeith KJ, Russell AS, Jamal F, et al. Lack of significant interaction between low dose methotrexate and ibuprofen or flurbiprofen in patients with arthritis. J Rheumatol 1990;17:1008-1010.

[44] Anon: Reports prompt new warnings on LMW heparin, heparinoids. Am J Health Syst Pharm 1998;55:210.

[45] Schulman S, et al. Interaction of ibuprofen and warfarin on primary haemostasis. Br J Rheumatol 1989;28:46-9.

[46] Sheiner PA, Mor E, Chodoff L, et al. Acute renal failure associated with the use of ibuprofen in two liver transplant recipients on FK506. Transplantation 1994;57:1132-1133.

[47] Minuz P, et al. Amlodipine and haemodynamic effects of cyclooxygenase inhibition. Br J Clin Pharmacol 1995;39:45-50.

[48] Smookler S & Bermudez AJ. Hypertensive crisis resulting from an MAO inhibitor and an over-the-counter appetite suppressant. Ann Emerg Med 1982;11:482-484.

[49] McLaren EH. Severe hypertension produced by interaction of phenylpropanolamine with methyldopa and oxprenolol. Br Med J 1976;2:283-284.

[50] Product Information: D.H.E. 45(R), dihydroergotamine. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, 1997.

[51] Product Information: Zyvox(R), linezolid. Pharmacia & Upjohn Company, Kalamazoo, MI, 2000.

Lékové interakce grapefruitové šťávy

účinná látka	interagující léčivo	výsledek interakce	mechanismus interakce	klinická závažnost	kvalita dokumentace	citace
grapefruitová šťáva za efekt jsou patrně zodpovědné látky: naringinin a dihydroxybergamottin	felodipin (Presid [®] , Plendil [®])	zvýšení biologické dostupnosti – prohloubení hypotenzního účinku	inhibice cytochromu P-450 3A4	C	4	[52]
	benzodiazepiny: (diazepam – Diazepam Slovafarma [®] , APO-Diazepam [®] , Apaunin [®] , Seduxen [®] , Diazepam Desitin [®] , midazolam – Midazolam Synthon [®] , Midazolam Tonex [®])	prohloubení sedativního účinku	inhibice cytochromu P-450 3A4	C	3	[53]
	ciclosporin (Consupren [®] , Sandimmun [®]), tacrolimus (Prograf [®])	riziko zvýšené toxicity ciclosporinu	inhibice cytochromu P-450 3A4	C	4	[54]
	terfenadin (Terfenadin AL [®] , Teridin [®] , Lotanax [®]), cisaprid (Prepulsid [®]), pimozid (Orap [®])	riziko komorové arytmie	inhibice cytochromu P-450 3A4	D	3	[55]
	statiny: (lovastatin – Holetar [®] , Medostatin [®] , APO-Lovastatin [®] , Lovacard [®] , Mevacor [®] , simvastatin – Simvor [®] , Vasilip [®] , Simgal [®] , Zocor [®] , Simvacard [®] , atorvastatin – Sortis [®])	zvýšené riziko myopatie až rhabdomyolýzy	inhibice cytochromu P-450 3A4	C	3	[56]
	buspiron (Buspiron-Egis [®] , Anxiron [®])	riziko zvýšené toxicity buspironu	inhibice cytochromu P-450 3A4	C	3	[57]
	sertralin (Zolof [®]), clomipramin (Anafranil [®])	zvýšené riziko nežádoucích účinků	neznámý	C	3	[58]

[52] Bailey DG, Arnold JMO, Bend JR, et al. Grapefruit juice-felodipine interaction: reproducibility and characterization with the extended release drug formulation. Br J Clin Pharmacol 1995;40:135-140.

[53] Ozdemir M, Aktan Y, Boydag B, et al. Interaction between grapefruit juice and diazepam in humans. Eur J Drug Metab Pharmacokin 1998;23:55-59.

[54] Yee GC, Stanley DL, Pessa LJ, et al. Effect of grapefruit juice on blood ciclosporin concentration. Lancet 1995;345:955-956.

[55] Benton RE, Honig PK, Zamani K, et al. Grapefruit juice alters terfenadine pharmacokinetics, resulting in prolongation of repolarization on the electrocardiogram. Clin Pharmacol Ther 1996;59:383-388.

[56] Kantola T, Kivisto KT & Neuvonen PJ. Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. Clin Pharmacol Ther 1998;63:397-402.

[57] Lijja JJ, Kivisto KT, Backman JT, et al. Grapefruit juice substantially increases plasma concentrations of buspirone. Clin Pharmacol Ther 1998;64:655-660.

[58] Lee AJ, Chan WK, Harralson AF, et al. The effects of grapefruit juice on sertraline metabolism: an in vitro and in vivo study. Clin Ther 1999;21:1890-1899.

Lékové interakce alkoholu

účinná látka	interagující léčivo	výsledek interakce	mechanismus interakce	klinická závažnost	kvalita dokumentace	citace
ethanol	diphenhydramin (Benadryl®)	sedace a psychomotorický útlum	sumace tlumivého účinku na CNS	C	4	[59]
	bupiron (Bupiron-Egis®, Anxiron®)	sedace a psychomotorický útlum	sumace tlumivého účinku na CNS	C	4	[60]
	cefalosporinová antibiotika (pouze některá obsahující tetrazolový kruh – Mandol®, Cefobid®)	disulfiramová reakce (zvracení, průjem, tachykardie, hypotenze)	akumulace acetaldehydu	B	2	[61]
	clomethiazol (Heminevrin®)	sedace a psychomotorický útlum	sumace tlumivého účinku na CNS	D	3	[62]
	procarbazin (Natulan®)	disulfiramová reakce (zvracení, průjem, tachykardie, hypotenze)	neznámý	B	2	[63]
	isoniazid (Nidrazid®), ketoconazol (Nizoral®, Oronazol®), metronidazol (Medizol®, Entizol®, Efloran®)	zvýšené riziko hepatotoxicity	potenciace hepatotoxického účinku	B	2	[64]
	lithium (ContemnoI®, Lithium carbonicum®)	sedace a psychomotorický útlum	sumace tlumivého účinku na CNS	C	3	[65]
	chlorpromazin (Plegomazin®), thioridazin (Thionidazin Léčiva®), flupenthixol (Fluanxol®)	sedace a psychomotorický útlum, vzestup nežádoucích účinků neuroleptik	sumace tlumivého účinku na CNS, snížení neurotoxického prahu alkoholem	C	3	[66]

Lékové interakce alkoholu (pokračování)

účinná látka	interagující léčivo	výsledek interakce	mechanismus interakce	klinická závažnost	kvalita dokumentace	citace
ethanol	tricyklická antidepresiva (imipramin, klomipramin, lofepramin, dibenzepin, amitriptylin, nortriptylin, dosulepin), mianserin (Miabene®, Mianserin von ct®, Lerivon®), trazodon (Trittico®)	sedace a psychomotorický útlum	sumace tlumivého účinku na CNS	C	3	[67]
	deriváty sulfonyleurey (Glybenhexal®, Glucobene®, Maninil®, Antidiab®, Minidiab®, Dirastan®)	disulfiramová reakce (zvracení, průjem, tachykardie, hypotenze)	neznámý	C	2	[75]
	metronidazol (Medizol®, Entizol®, Efloran®)	disulfiramová reakce (zvracení, průjem, tachykardie, hypotenze)	inhibice biotransformace ethanolu	C	4	[74]

[59] Linnola M. Effects of drugs on psychomotor skills related to driving: antihistamines and alcohol. Eur J Clin Pharmacol 1973;5:87.

[60] Laisu U, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of diazepam with different alcoholic beverages. Eur J Clin Pharmacol 1979;16:263.

[61] Portier H, et al. Interactions between cephalosporins and alcohol. Lancet 1980;2:263.

[62] McInnes GT. Chlormethiazol and alcohol: a lethal cocktail. Br Med J 1987;294:592.

[63] Fett DL & Vukov LF. An unusual case of severe griseofulvin-alcohol interaction. Ann Emerg Med 1994;24:95-97.

[64] Kopanoff DE, et al. Isoniazid-related hepatitis. AM Rev Resp Dis 1978; 117:991-1001.

[65] Anton RF, et al. Effect of acute alcohol consumption on lithium kinetics. Clin Pharmacol Ther 1985;38:52-5.

[66] Milner G, et al. Alcohol, thioridazine and chlorpromazine effects on skills related to driving behavior. Brit J Psychiatry 1971;118:351-2.

[67] Dorian, et al. Amitriptyline and ethanol: pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction. Eur J Clin Pharmacol 1983;25:325-331.

Lékové interakce fytofarmak

účinná látka	interagující léčivo	výsledek interakce	mechanismus interakce	klinická závažnost	kvalita dokumentace	citace
ginkgo biloba (Ginkosan, Phamaton®, Tanakan®, Tebokan®)	warfarin (Warfarin Orion®)	zvýšené riziko krvácení	neznámý	C	2	[68]
	kyselina acetylsalicylová (Acylpyrin®, Alka-seltzer®, Anopyrin®, Aspirin®, Aspro®, Godasal®, Migpriv®, Ring N®, Tomapyrin®, Upsarin®)	zvýšené riziko krvácení	ginkgolidy jsou silnými inhibitory PAF (faktoru aktivujícího destičky)	B	2	[69]
česnek (Ilija Rogoff forte®, Klosterfrau aktiv kapslen®, Kwai®, Sabadilla®)	warfarin (Warfarin Orion®)	zvýšené riziko krvácení	česnek působí dysfunkci destiček	B	2	[70]
třezalka (Depnim®, Esbericum®, Kira®, Psychotonin Forte®, Turineurin®)	indinavir (Crixivan®), ciclosporin (Consupren®, Sandimmun®), digoxin (Digoxin®, Digoxin Léčiva®, Digoxin Pliva®, Digoxin SPOFA®, Digoxin-Galena®), warfarin (Warfarin Orion®)	snížení biologické dostupnosti	indukce izoenzymu CYP3A4	C	3	[27]
	SSRI, např. fluoxetin (APO-Fluoxetin®, Deprenon®, Deprex®, Floxet®, Fluxonil®, Portal®, Prozac®)	riziko serotoninového syndromu	zvýšení synaptické dostupnosti serotoninu	D	2	[73]
echinacea (Dr. Rentschler Echinacea®, Echinacin Capsetten®, Echinacin Madaus®, Immunal®, Lymphozil®)	imunosupresiva (Consupren®, Sandimmun®, Prograf®, Imuran®)	riziko snížení účinnosti imunosupresiv	neznámý	B	1	[71]
ženšen (Ginkosan Phamaton®, Ginsana®)	warfarin (Warfarin Orion®)	zvýšené riziko krvácení	inhibice eliminace warfarinu	B	2	[72]

[68] Metthews MK. Association of Ginkgo biloba with intracerebral hemorrhage. Neurology 1998;50:1933.

[69] Rosenblatt M, et al. Spontaneous hyphema associated with ingestion of ginkgo biloba extract. N Engl J Med 1997;336:1108.

[70] German K, et al. Garlic and the risk of TURP bleeding. Br J Urol 1995;76:518.

[71] Ernst E. Herb-drug interactions: potentially important but woefully under-researched. Eur J Clin Pharmacol 2000;56:523-524.

[72] Yu CM, et al. Chinese herbs and warfarin potentiation by danshen. J Intern Med 1997;241:337-339.

[73] Lantz MS, Buchalter E, et al. St. John's Wort and antidepressant drug interaction in the elderly. J Geriatr Psychiatry 1999;12:7-10.

[74] Goodwin DW. Metronidazole in the treatment of alcoholism. Amer J Psychiat 1968; 123:1276-8.

[75] Hillson RM, et al. Chlorpropamide-alcohol flush: a critical reappraisal. Diabetologia 1984;26:6-11.

Lékové interakce látek obsažených v cigaretovém kouři

účinná látka	interagující léčivo	výsledek interakce	mechanismus interakce	klinická závažnost	kvalita dokumentace	citace
cigaretový kouř za efekt jsou patrně zodpovědné polyaromatické uhlovodíky a další látky indukující jaterní mikrozomální enzymy	theofylin (Spophyllin retard®, Teotard®, Afonilum®, Euphyllin®, Theoplus®, Uni-Dur®)	snížení účinnosti theofylinu	indukce biotransformace theofylinu	C	3	[76]
	benzodiazepiny (alprazolam, diazepam, chlordiazepoxid, midazolam, medazepam, flunitrazepam, nitrazepam)	snížení účinnosti benzodiazepinů	indukce biotransformace benzodiazepinů	B	3	[77]
	betablokátory (acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, bopindolol, celiprolol, karvedilol, labetalol, metoprolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, sotalol, metipranolol)	snížení účinnosti betablokátorů	indukce biotransformace betablokátorů	C	4	[78]

[76] Hunt SN, et al. Effect of smoking on theophylline disposition. Clin Pharmacol Ther 1976;19:546.

[77] Smith Rb, et al. Single- and multiple dose pharmacokinetics of oral alprazolam in healthy smoking and non-smoking men. Clin Pharm 1983;2:139-43.

[78] Fox. Ket al. The interaction of cigarette smoking and beta-adrenoceptor blockade. Br J Clin Pharmacol 1984;17:92-93S.

Lékové interakce OTC

MUDr. Tomáš Doležal