

# Co jsou lékové interakce, vzájemné interakce mezi léky



 **Interakční akademie**  
DrugAgency, a.s.

**10. ledna 2022**  
**PharmDr. Josef Suchopár**

# Na úvod

*„Většina lidí neumírá na své nemoci, ale na své léky.“*



Molière

# Definice lékových interakcí

**Změna očekávaných vlastností léčiva způsobená jiným léčivem, potravou nebo jejími složkami, dietou, nápojem nebo doplňkem stravy.**

**Důsledkem může být:**

- **zvýšení nebo snížení (ztráta) účinku**
- **zvýšení nebo snížení výskytu nežádoucích účinků**
- **jiné změny v účinku (reverzní efekt)**
- **neočekávaná toxicita**
- **poškození zdraví nebo smrt**

# Co je horší?

## Nemoc

- akutní
- chronická
- polymorbidita

Příklady: neléčený diabetes vede ke vzniku akutních a později chronických komplikací, což zkracuje život a zhoršuje jeho kvalitu...

## Užívání léků

- limit pro lékaře 7 léků, při předpisu 8. nebo dalšího by měl zkontrolovat pacientovu medikaci

Příklady: některé léky užívané při diabetu vyvolávají nežádoucí účinky, některé zhoršují (jinak) kvalitu života, některé mohou dokonce zkracovat život

# Rozdělení lékových interakcí

## Duplicity podání

Interakce jsou dvojího druhu

**a) Farmakodynamické (70 %), změna osudu**

- aditivní účinek (součet účinků)
- antagonistický účinek (opačný účinek)
- synergický účinek (vystupňování účinku)
- různé toxicity (zvýšení výskytu nežádoucích účinků)

**b) Farmakokinetické (30 %), změna účinku**

- při transportu
- při metabolismu

# Co je významné?

**Duplicity**

**Interakce lék-lék**

**Interakce lék-nemoc**

**Interakce lék-kouření**

**Interakce lék-potrava**

**Interakce lék-nápoj**

**Interakce lék-rostlinná medicína**

**Interakce lék- doplněk stravy**



**duplicity**

# **Jaký může mít léková interakce význam**

## **D Duplicita**

- a) duplicita 1. typu**
- b) duplicita 2. typu**



# Duplicity

Předpis dvou léků, které obsahují STEJNOU účinnou látku

Duplicita **1.** typu

např. Brufen a Ibalgin

Utajená duplicita

složený a jeden další přípravek oba obsahují tutéž látku

Falešná duplicita oba léky jsou na jednom receptu, ale nemají se užívat zároveň

Předpis dvou léků, které obsahují PODOBNOU účinnou látku

Duplicita **2.** typu

např. Brufen a Voltaren

- hrozí předávkování
- výskyt toxicity
- kombinace nemá smysl
- farmaceutické firmy takové kombinace obecně nedoporučují pro výše uvedená rizika

# Prevalence duplicit v ČR

[www.znamsveleky.cz](http://www.znamsveleky.cz)

6/2014-2/2015, celkem 19 680 dotazů

z toho 2 293 duplicit (11,65 %)

kardiovaskulární léky	837	36,5 %
muskuloskeletální léky	522	22,8 %
centrálně působící léky	393	17,1 %

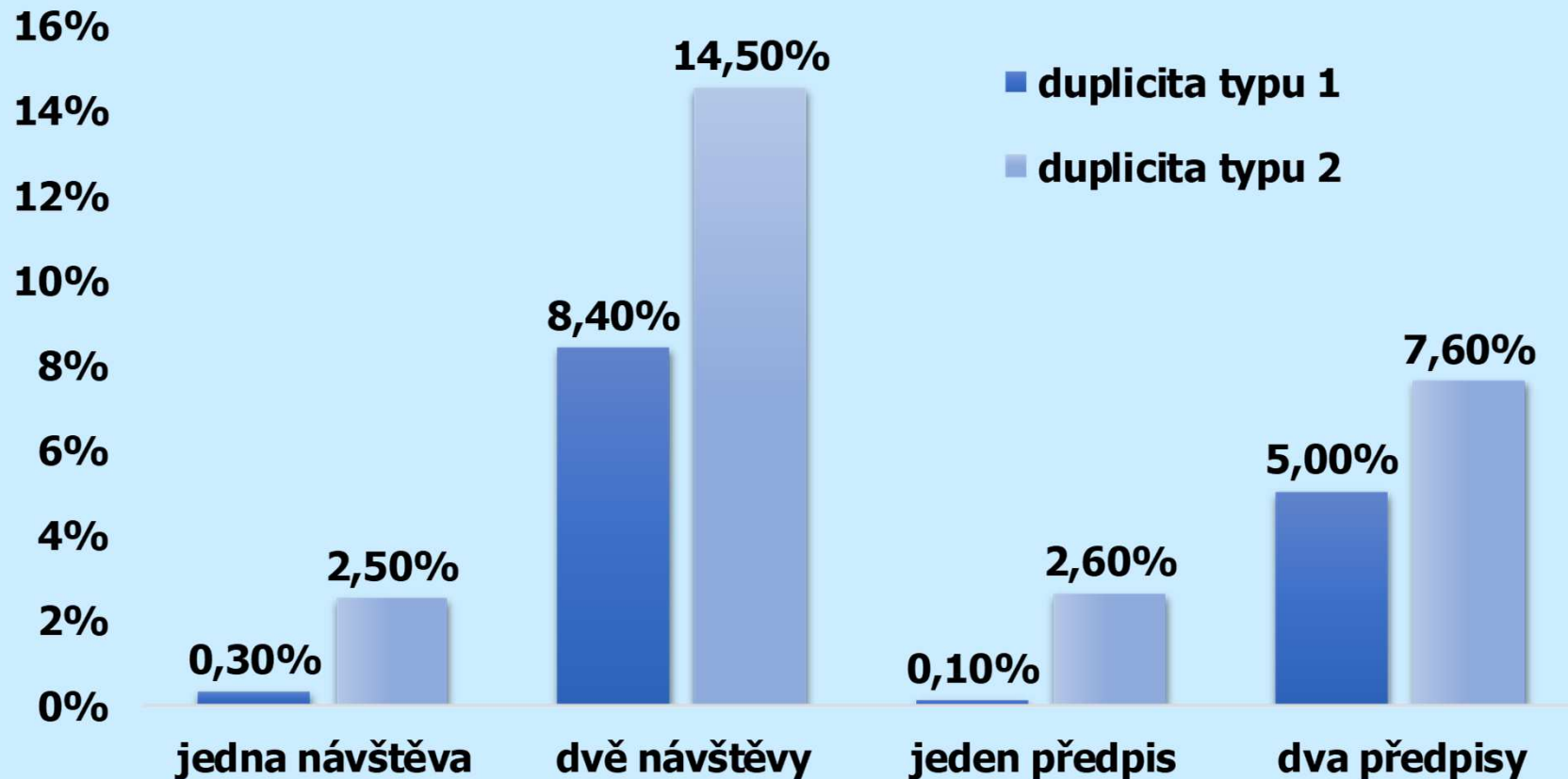
# Duplicity různých statinů

## (nikoli stejných molekul)

	Královéhradecký kraj		Středočeský kraj	
	celkem	týž lékař a den	celkem	týž lékař a den
případy duplicit	<b>199</b>	<b>50</b>	<b>345</b>	<b>73</b>
počty pacientů s duplicitou	<b>181</b>	<b>46</b>	<b>320</b>	<b>71</b>
počty lékařů s duplicitou	<b>114</b>	<b>41</b>	<b>211</b>	<b>64</b>
počty pacientů se statiny	<b>49 288</b>		<b>85 589</b>	
podíl pacientů s duplicitou	<b>0,37 %</b>	<b>0,09 %</b>	<b>0,37 %</b>	<b>0,08 %</b>

Zdroj: Analýza lékových interakcí a duplicit pro VZP ČR, Infopharm, a.s., 2011

# Prevalence duplicit v Korey



Zdroj: Kim DS et al: Therapeutic duplicate prescribing in Korean ambulatory care settings using the National Health Insurance claim data. Int J Clin Pharm 2015; 37: 76-85

# Co může způsobit duplicita?

**někdy téměř nic (krom toho, že je zbytečná)**

**Zvýšení výskytu nežádoucích účinků**

**Vznik toxicity**

- **poškození ledvin**
- **poškození jater**

**Zvýšení rizika úmrtí**

# **Jak poznat duplicitu?**

**Informace v příbalovém letáku**

**Musím znát léky, které užívám**

**Lékař i lékárník se mohou splést**

**Důvěra nesmí být slepá**

**Při nejistotě konzultace s lékárníkem nebo  
lékařem**

# Jak poznat duplicitu?

## Složení léku

Příbalová informace: informace pro pacienta

**Helicid 20 mg** enterosolventní tvrdé tobolky  
omeprazolum

Příbalová informace: Informace pro uživatele

**Ortanol 20 mg** enterosolventní tvrdé tobolky  
omeprazolum

**Jednoduché, jedná se o duplicitu 1. typu**

# Jak poznat duplicitu?

## Složení léku

Příbalová informace: informace pro pacienta

**Helicid 20 mg** enterosolventní tvrdé tobolky  
omeprazolum

Příbalová informace: informace pro uživatele

**Nolpaza 20 mg** enterosolventní tablety  
pantoprazolum

**Na první pohled nepoznám, ale jedná se o duplicitu 2. typu**



# Jak poznat duplicitu 2. typu?

## Použití léku (je třeba znát na co lék užívám)

### 1. Co je přípravek Helicid a k čemu se používá

Přípravek Helicid obsahuje léčivou látku omeprazol. Omeprazol patří do skupiny léčiv nazývaných „inhibitory protonové pumpy“. Účinkují tak, že snižují množství kyseliny, která se tvoří ve Vašem žaludku.

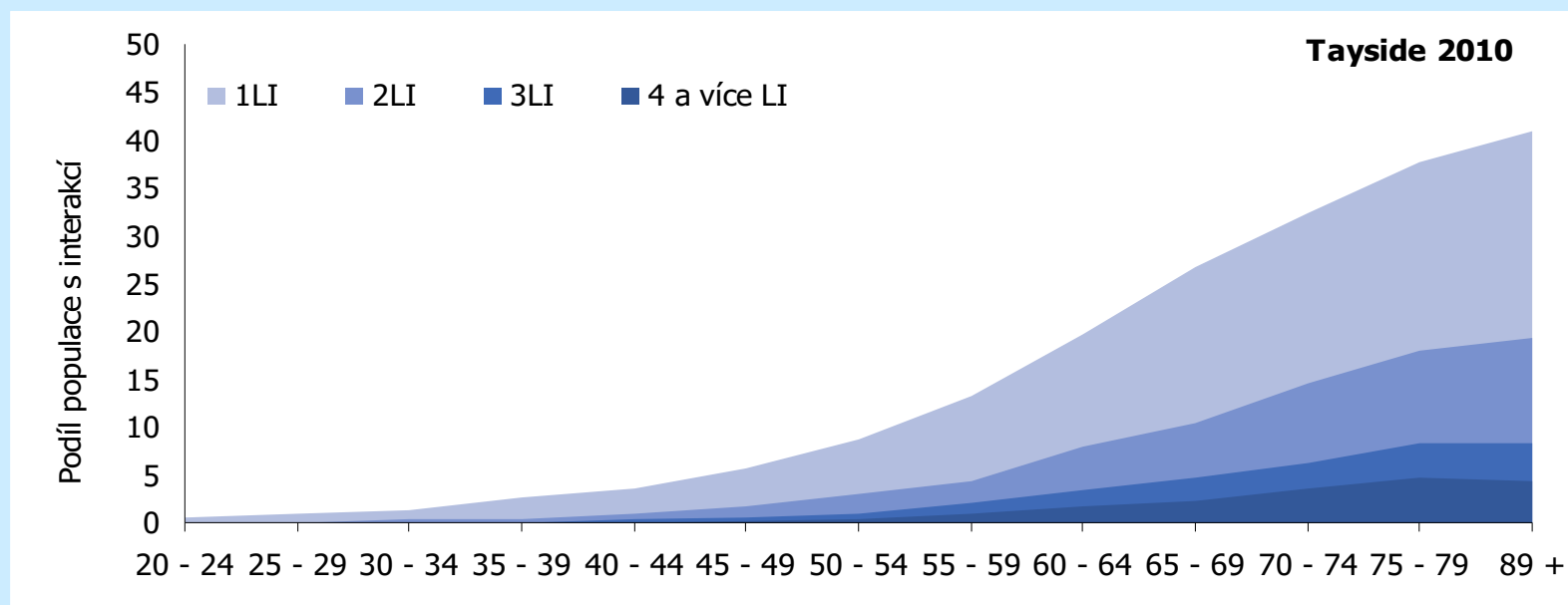
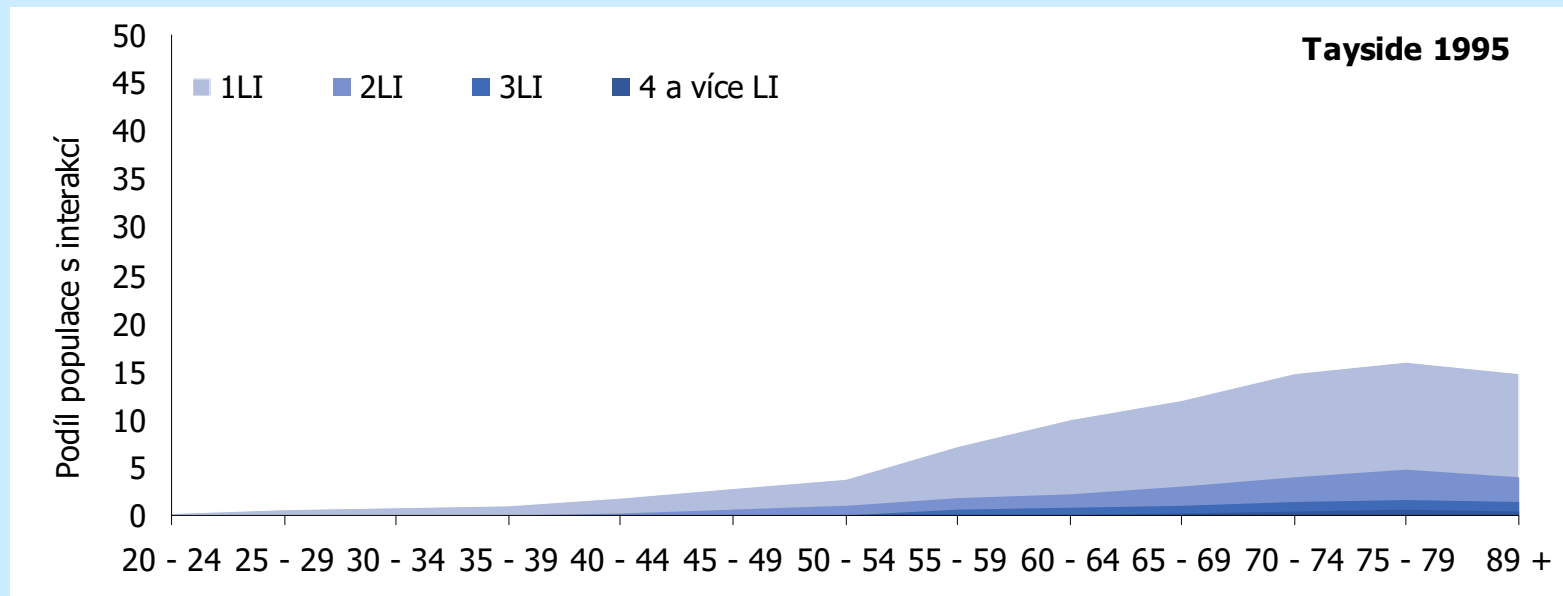
### 1. Co je přípravek Nolpaza a k čemu se používá

Přípravek Nolpaza je selektivní inhibitor protonové pumpy, lék snižující tvorbu kyseliny v žaludku. Používá se k léčbě onemocnění souvisejících s kyselostí žaludku a střev.

**Léky patří do stejné skupiny, účinkují stejně,  
při nejistotě se zeptám lékárníka**



# **lékové interakce**



**Zdroj: Guthrie B et al: The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. BMC Medicine 2015; 13: 74**



# **farmakodynamické lékové interakce**



**anticholinergika**

# **Anticholinergika**

**(léky s anticholinergním účinkem)**

**Anticholinergní účinek spočívá v blokádě acetylcholinu, buď v mozku nebo jinde v těle. Podle toho se projevuje různými nepříznivými projevy**

**Hlavní projevy jsou**

- **zhoršení paměti a rozvoj demence**
- **sucho v ústech, zástava pocení,**
- **zvýšení tělesné teploty**
- **rozšíření zornic, dvojité vidění**
- **zvýšení tepové frekvence**
- **zadržení moči**
- **zpomalení pohybu střev**

# Anticholinergika

(léky s anticholinergním účinkem)

DrugAgency anticholinergika člení do tří kategorií:

**silná** – celkem 25 léčivých látek

(např. propiverin, solifenacin, darifenacin, klozapin, amitriptylin a další TCA, promethazin)

**střední** – celkem 7 léčivých látek

(např. karbamazepin, paroxetin, amantadin, dosulepin, pethidin)

**slabá** – celkem 21 léčivých látek

(např. ranitidin, tramadol, maprotilin, oxykodon, haloperidol, risperidon, kodein)

# Anticholinergika

(mírný kognitivní deficit)

**2,73násobné zhoršení kognitivního deficitu (např. paměti), při užívání tří ACh léků**

**V retrospektivní studii u 4.197 pacientů (Cai et al, 2013) byla prokázána přímá úměra mezi stupněm zátěže léčivy s anticholinergním působením a vznikem mírného kognitivního deficitu (mild cognitive impairment).**

**Riziko vzniku mírného kognitivního deficitu činilo 2,73 (1,27-5,87 na 95% hladině spolehlivosti) u pacientů užívajících tři a více léčivých látek s anticholinergním působením oproti pacientům bez anticholinergní medikace.**



# Anticholinergika

(demence)

**1,54násobné zvýšení rizika demence po podání 1 095 dávek ACh léků**

**V prospektivní studii u 3.434 pacientů (Gray et al, 2015) ve věku > 65 let po dobu 7,3 roku byl sledován výskyt demence. Ta vznikla u 23 % pacientů (u 80 % se jednalo o demenci Alzheimerova typu).**

**U pacientů, kteří v minulosti požili více než 1 095 standardizovaných dávek léčiv s anticholinergním působením, bylo riziko vzniku demence 1,54krát vyšší (1,21-1,96 na 95 % hladině spolehlivosti) než u pacientů, kteří léky s anticholinergním působením neužívali.**

# **Anticholinergika**

**(pneumonie)**

**1,36násobné (1 lék), respektive  
2,68násobné (2 léky) zvýšení rizika zápalu  
plic při užívání ACh léků**

**Analýzou 12 442 případů pacientů s Alzheimerovou  
chorobou bylo zjištěno zvýšení rizika pneumonie  
při užívání anticholinergik:**

**1,36 (1,29-1,43 na 95% hladině spolehlivosti)**

**po přidání druhého anticholinergika:**

**2,68 (2,15-3,34 na 95% hladině spolehlivosti)**

# Anticholinergika

(ztráta soběstačnosti)

**1,42násobné riziko ztráty soběstačnosti při užívání ACh léků**

**Ve skupině seniorů bez kognitivního deficitu (n=691), s mírným kognitivním deficitem (n=541) nebo Alzheimerovou chorobou (n=1127) užívalo anticholinergika 15,9 % jedinců.**

**Užívání anticholinergik zvýšilo riziko ztráty soběstačnosti v běžných denních aktivitách 1,42 (1,10-1,83 na 95% hladině spolehlivosti; p=0,006)**

# **Anticholinergika**

**(doporučení)**

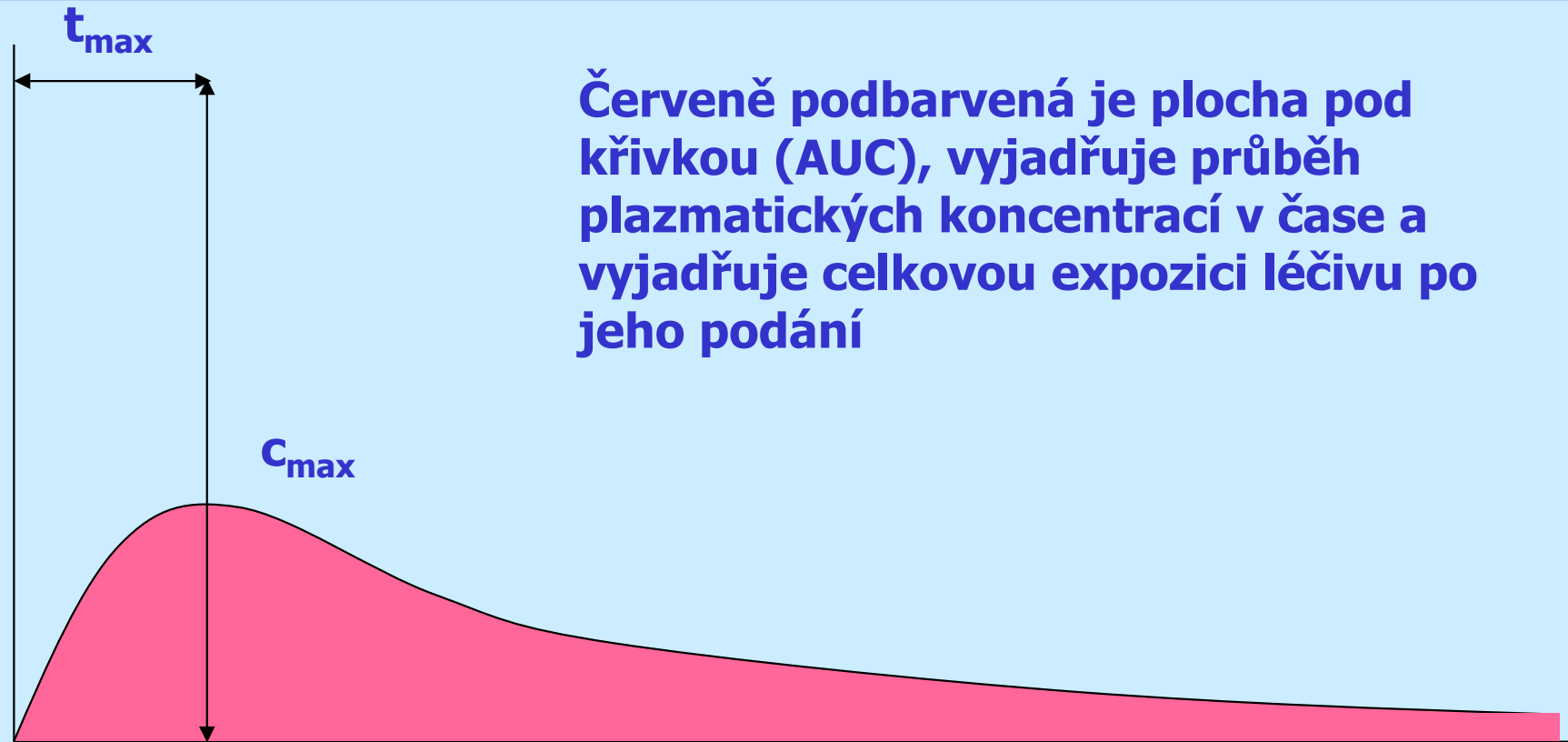
## **Doporučení americké urogynekologické společnosti**

**Vzhledem k dostupným důkazům, které prokázaly významné souvislosti mezi užíváním anticholinergních léků a zvýšeným rizikem kognitivního poškození a demence, by poskytovatelé měli pacienty poučit o souvisejících rizicích, předepsat nejnižší účinnou dávku a zvážit alternativní léky u rizikových pacientů.**

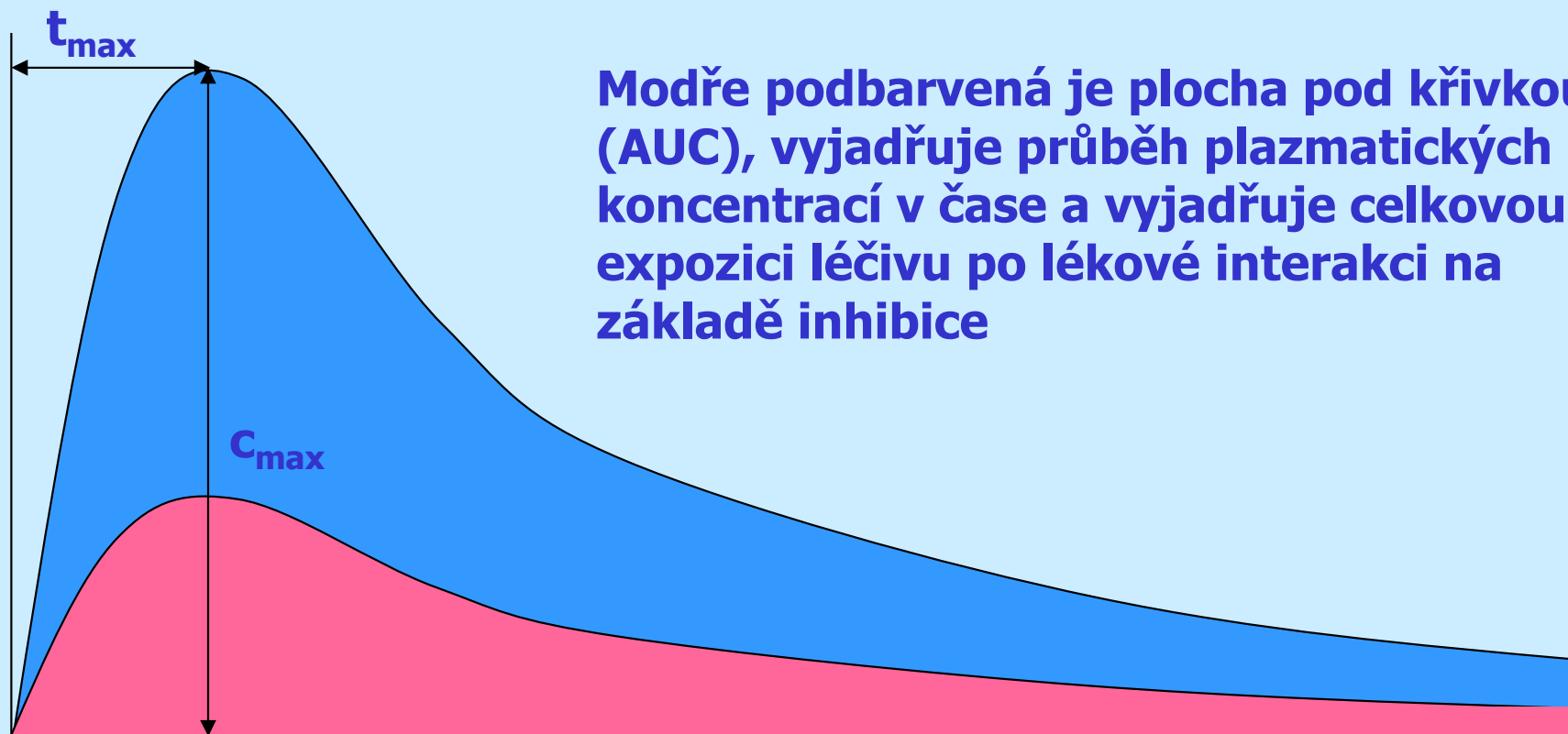


# **farmakokinetické interakce**

# Expozice léku



# Expozice léku při lékové interakci





**kasuistika**



# pacient, 82 let

**vysoký krevní tlak s miháním srdečních síní  
(fibrilace)**

**BMI: 30,8 kg/m<sup>2</sup>**

**funkce ledvin: 62 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

**pozitivita COVID-19, prudké zhoršení stavu,  
hospitalizace**

**Terapie při přijetí:**

- **antihypertenziva**
- **apixaban 5 mg 2krát denně („ředění krve“)**

# pacient, 82 let

**z důvodu zhoršení stavu zahájeno podávání  
kombinace lopinavir/ritonavir (Kaletra®)  
osvícená klinická farmaceutka doporučuje sledování  
krevních hladin apixabanu s výsledkem:**

**$C_{\text{through}}$  nejprve + 77 %, poté až + 491 %**

**$t_{1/2}$  se prodloužil z 12 hodin na 54 hodin !**

# **pacient, 82 let**

**podávání apixabanu ukončeno**

**za 24 hodin zahájena aplikace LMWH**

**dle guidellines správně, ale příliš brzy vzhledem ke  
konkrétní situaci, aplikace LMWH proto  
ukončena**

**další významné zhoršení funkce ledvin**

**bylo nezbytné podání aktivního uhlí k urychlení  
eliminace apixabanu**

**snížení dávky kombinace lopinavir/ritonavir**

**podávání kombinace lopinavir/ritonavir ukončeno**

# **pacient, 82 let**

**pacient měl štěstí po dalších 16 dnech hospitalizace  
byl propuštěn do domácího ošetřování**

**bylo to všechno nutné?**

# **podle stupně poznání 2021 NE**

**apixaban je substrát CYP3A4 a P-glykoproteinu  
lopinavir i ritonavir jsou silné inhibitory CYP3A4 a  
středně silné inhibitory P-glykoproteinu  
dávky apixabanu mají být sníženy při poruše funkce  
ledvin u pacientů starších 80 let  
těžký průběh infekce COVID-19 je spojen s tzv.  
cytokinovou bouří  
akutní zánět vede ke snížení míry a rychlosti  
metabolizace a transportu léků**

**→ že dojde k lékové interakci bylo jasné od začátku**

# **léková interakce**

**V souvislosti s COVID-19 léková interakce popsána již v roce 2020 při pandemii v Cremoně**

**Průměrné nárůsty  $c_{\text{through}}$  činily:**

<b>apixaban</b>	<b>231 %</b>
<b>dabigatran</b>	<b>309 %</b>
<b>edoxaban</b>	<b>419 %</b>
<b>rivaroxaban</b>	<b>1 769 %</b>

**→ jsme nepoučitelní nebo nám chybí informace**

# sdělení výrobce

**Užívání přípravku Eliquis se nedoporučuje u pacientů, kteří současně systémově užívají silné inhibitory CYP3A4 a P-gp, jakými jsou azolová antimykotika (například ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol) a inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir).**

lék	lopinavir	darunavir	ritonavir
apixaban	<b>nedoporučeno</b>	nedoporučeno	<b>nedoporučeno</b>
dabigatran	nedoporučeno	nedoporučeno	nedoporučeno
edoxaban	↓ dávky	↓ dávky	↓ dávky
rivaroxaban	nedoporučeno	nedoporučeno	nedoporučeno





# **mechanismy ovlivnění transportu léků**

# Transportéry ve střevě

**léky se v těle transportují pomocí speciálních transportních systémů**

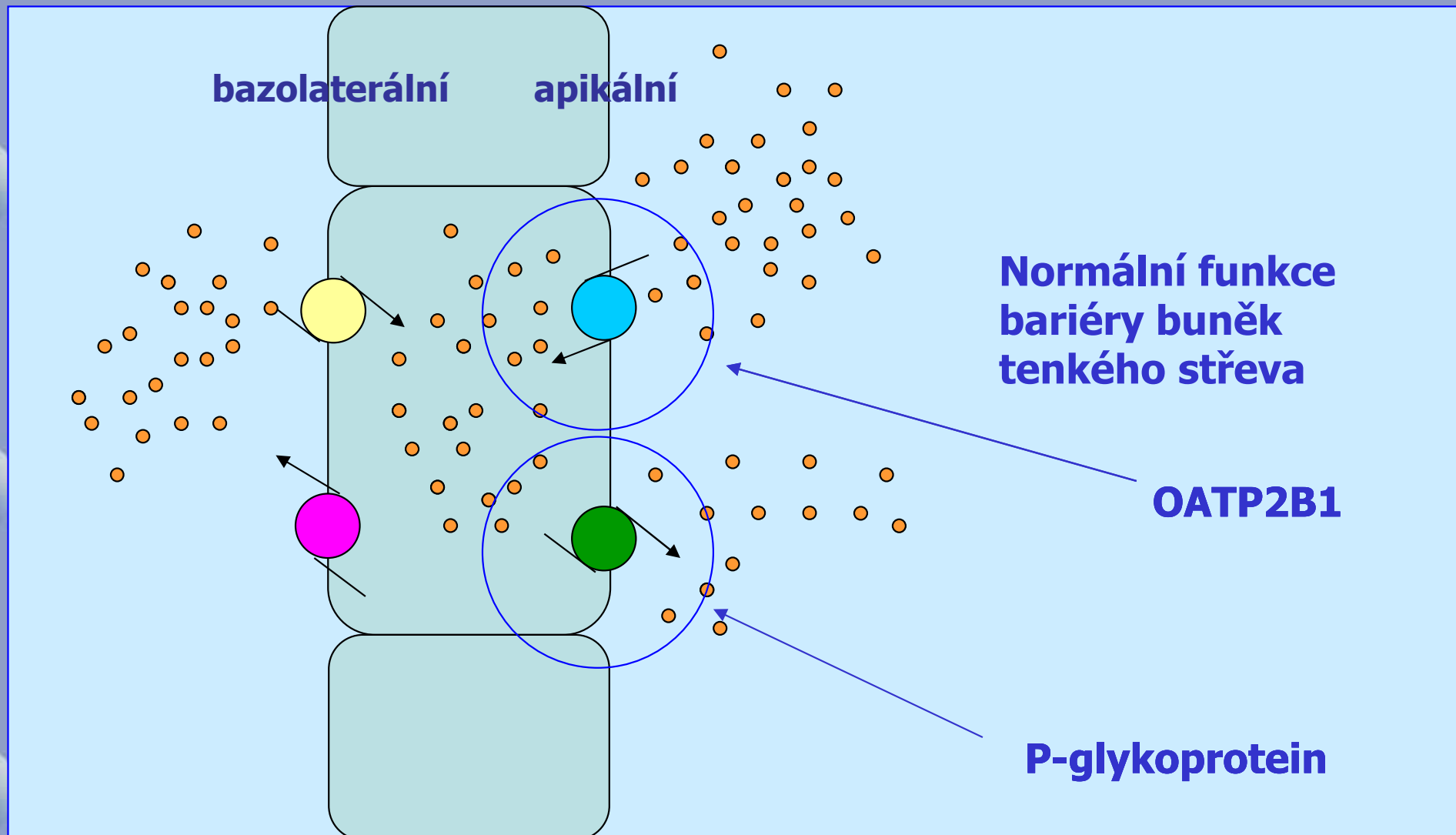
**Co z toho vyplývá?**

**Významné riziko lékových interakcí při vstřebávání jiných léků podaných perorálně.**

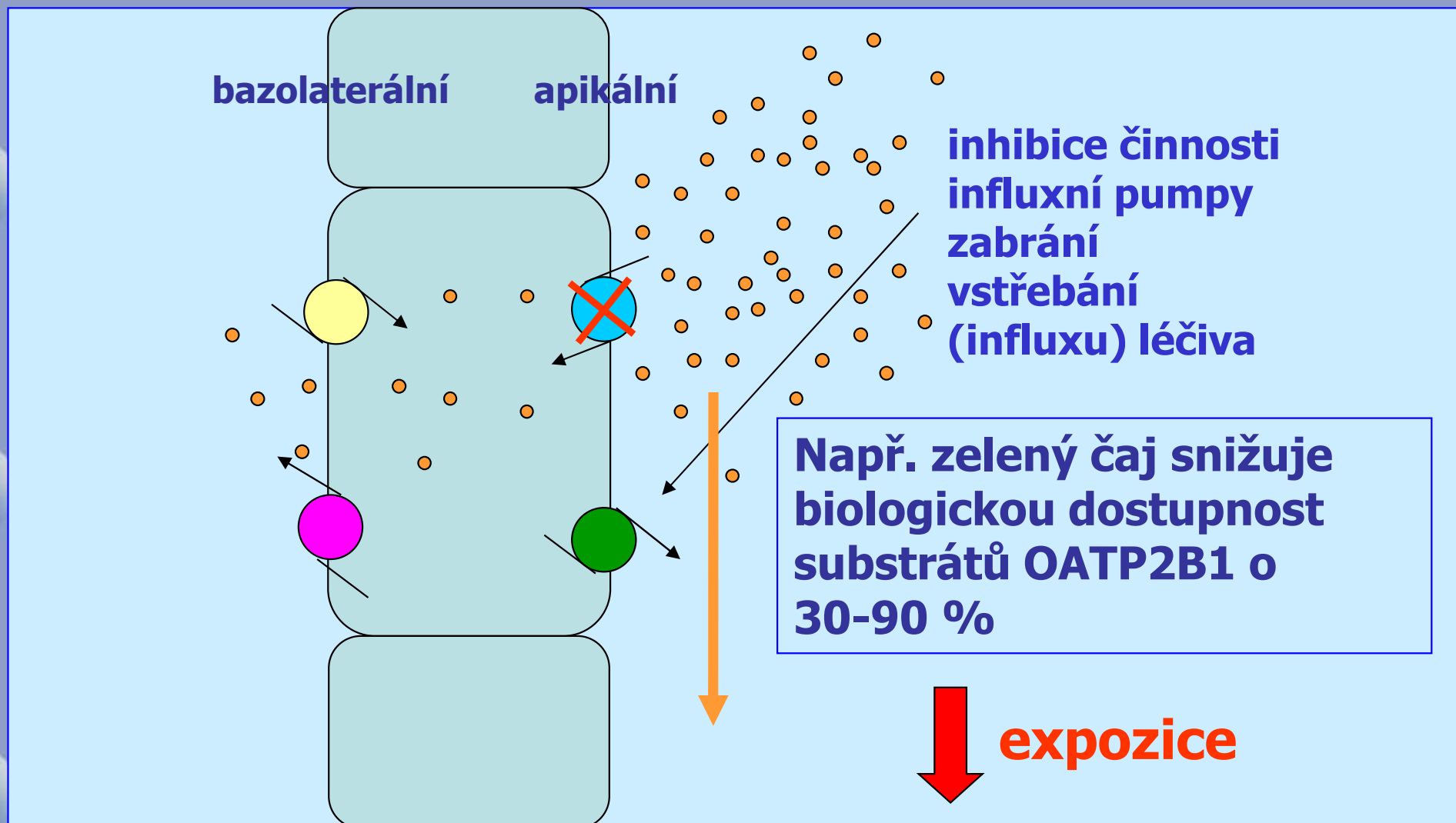
**Významné riziko lékových interakcí při vylučování léků ledvinami nebo játry.**

**Významné riziko lékových interakcí při průniku léků do mozku.**

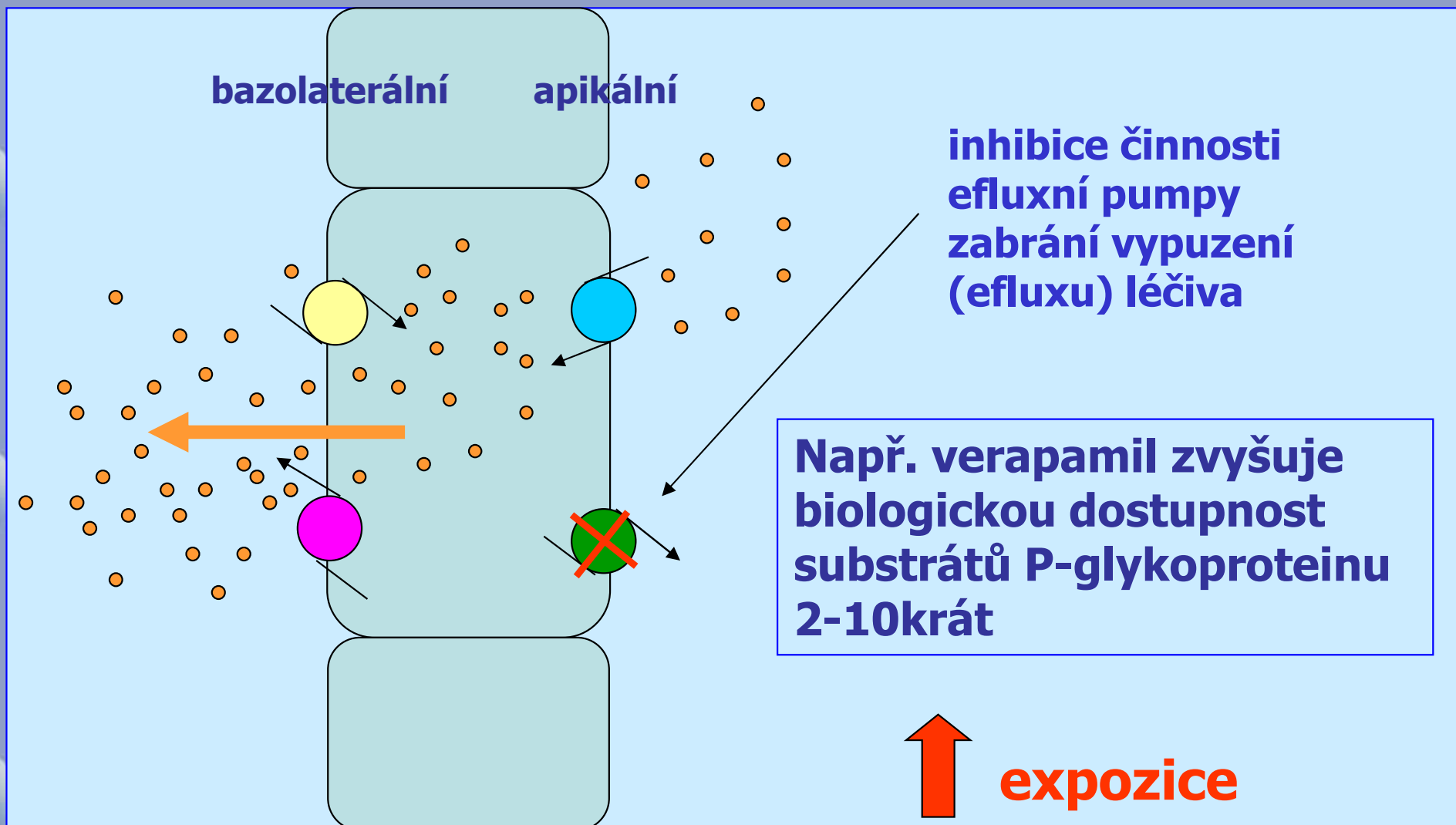
# Transport léků ve střevě



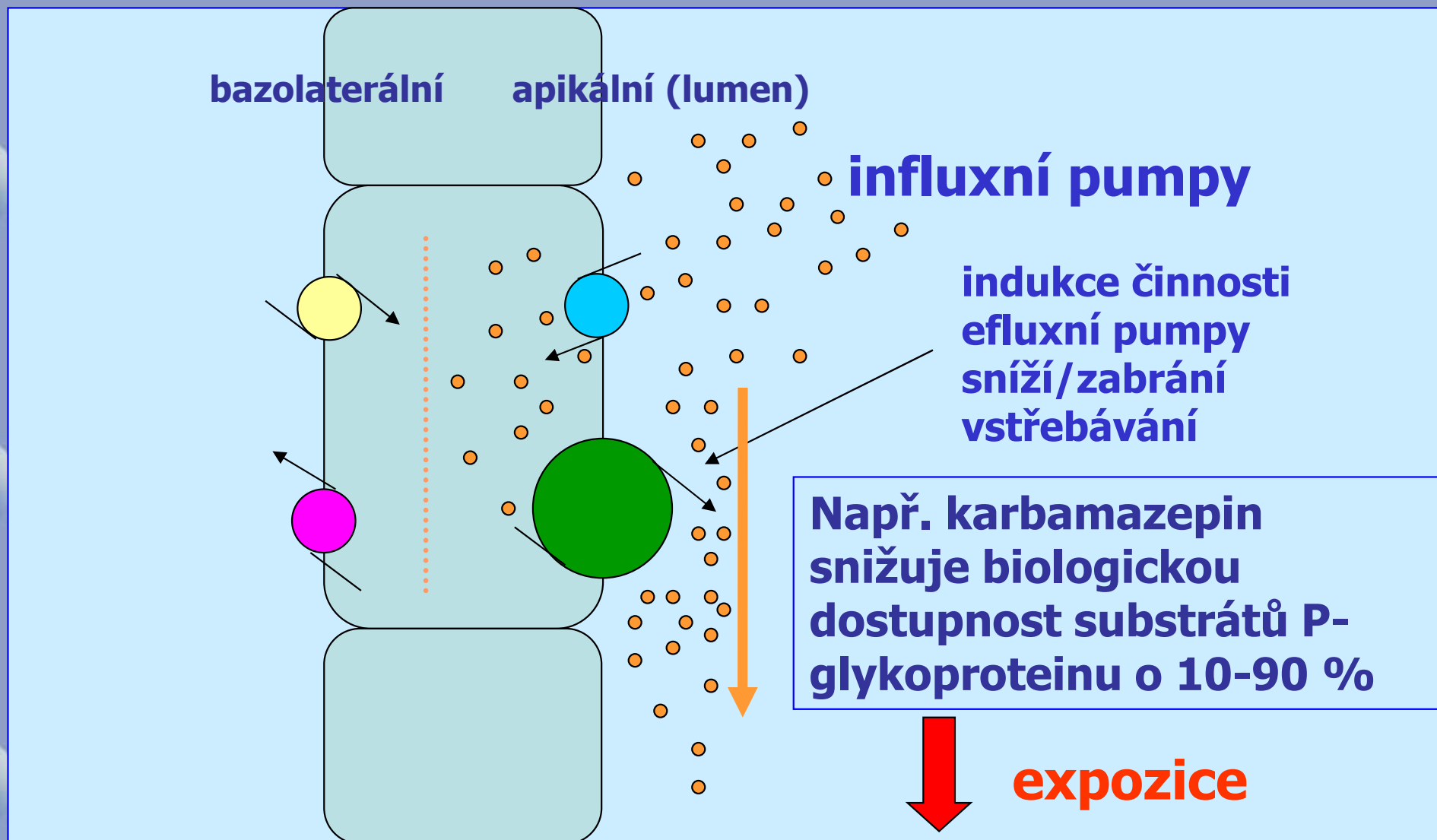
# Interakce na úrovni transportu



# Interakce na úrovni transportu



# Interakce na úrovni transportu



# Transportéry v játrech

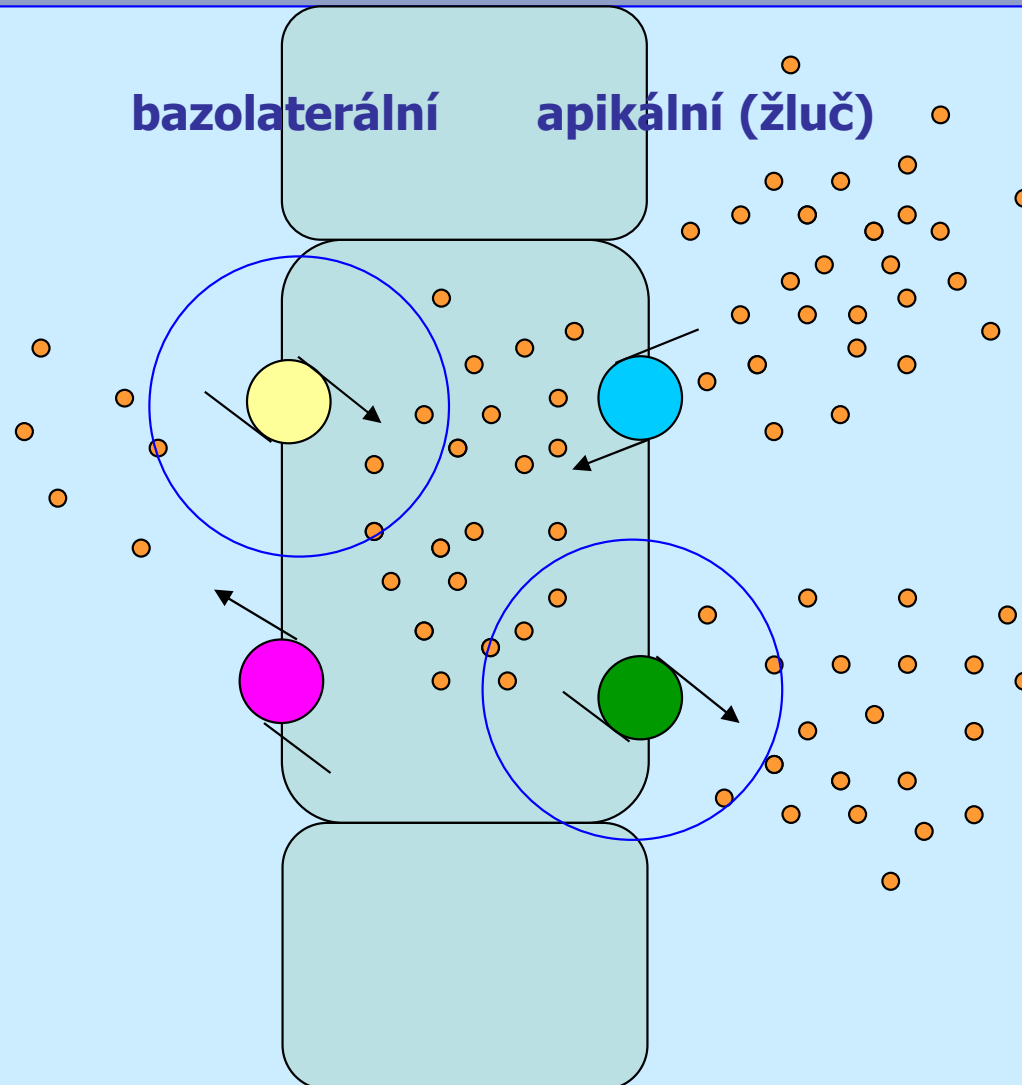
**léky se při vylučování játry transportují pomocí speciálních transportních systémů**

**Co z toho vyplývá?**

**Významné riziko lékových interakcí při eliminaci léků játry.**

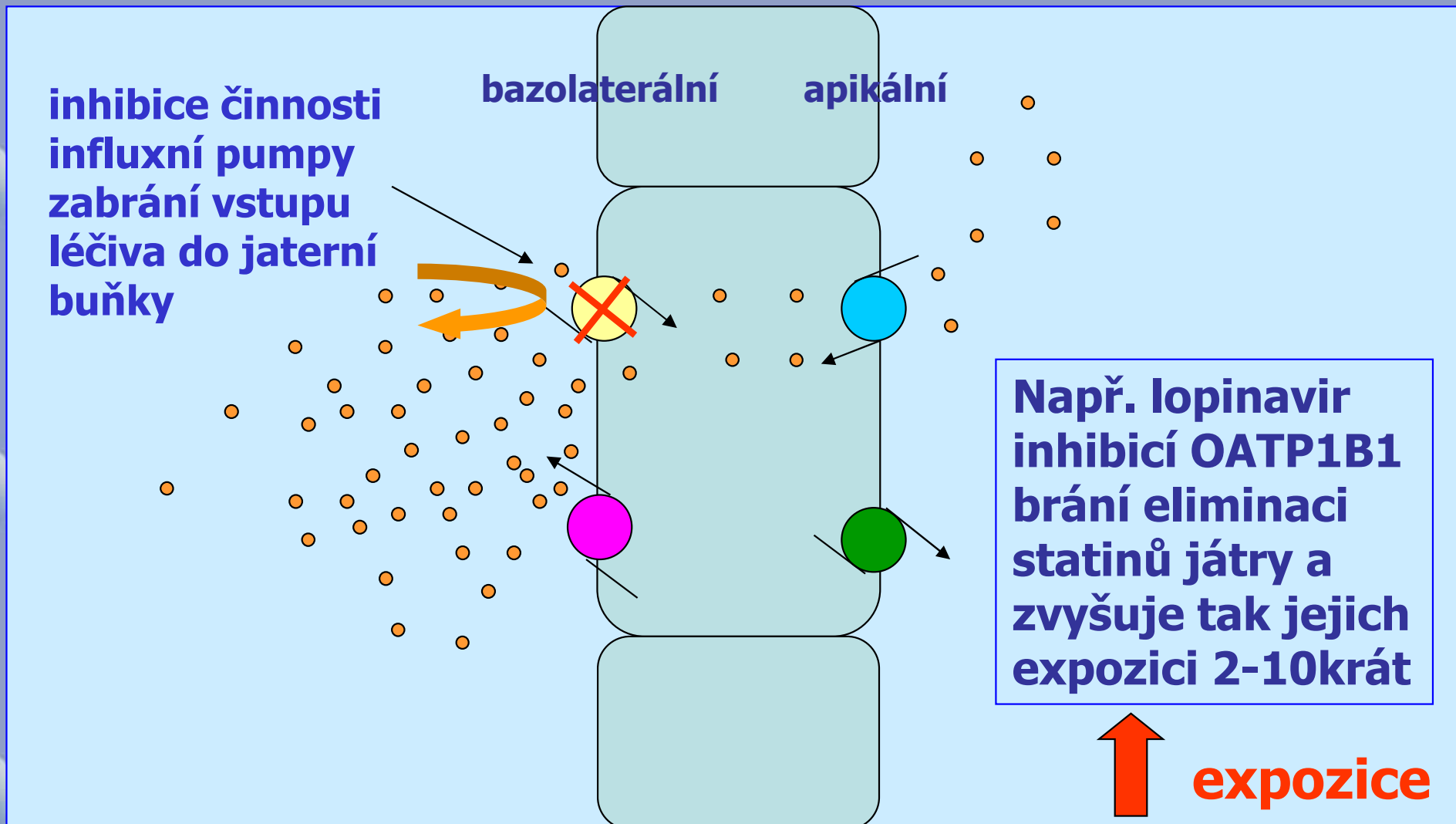
# Transport léků v játrech

Normální funkce  
bariéry jaterní  
buňky



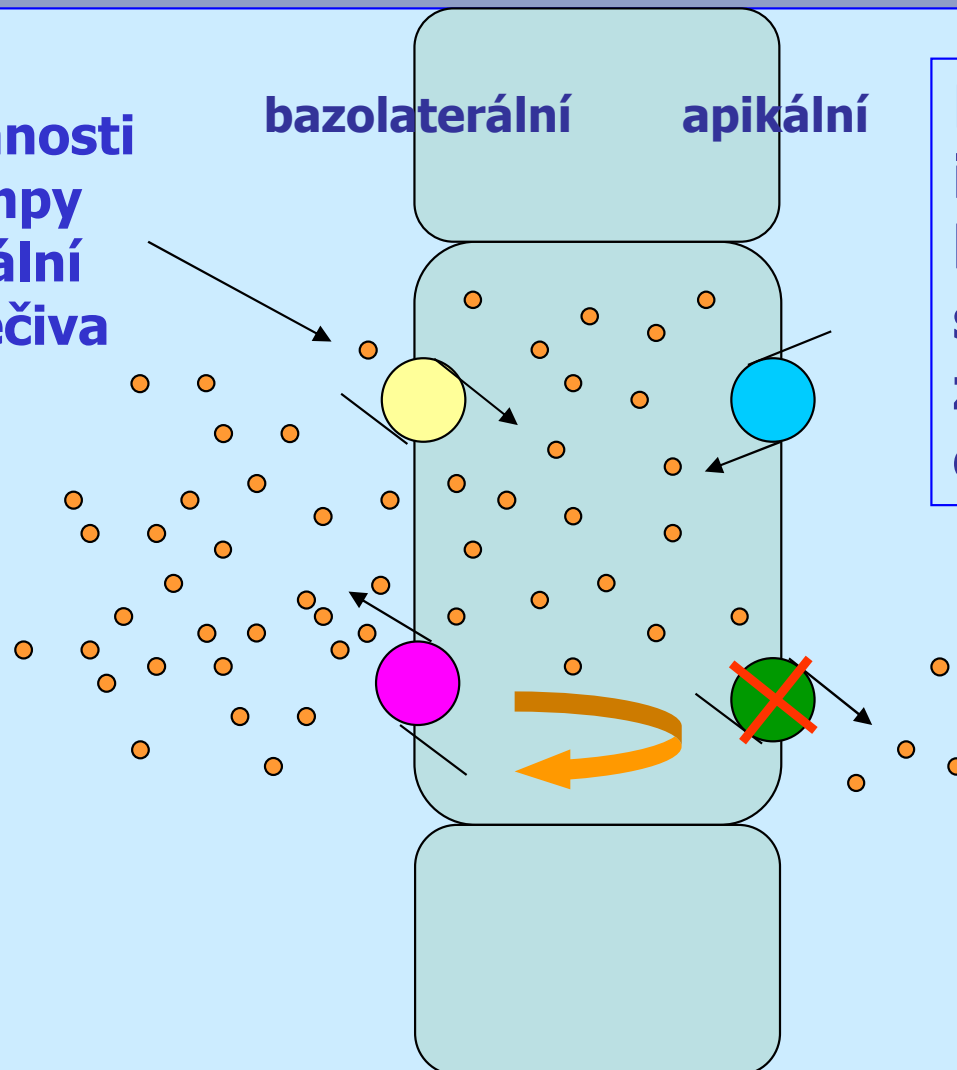


# Interakce na úrovni transportu



# Interakce na úrovni transportu

inhibice činnosti  
efluxní pumpy  
zabrání finální  
eliminaci léčiva  
do žluči



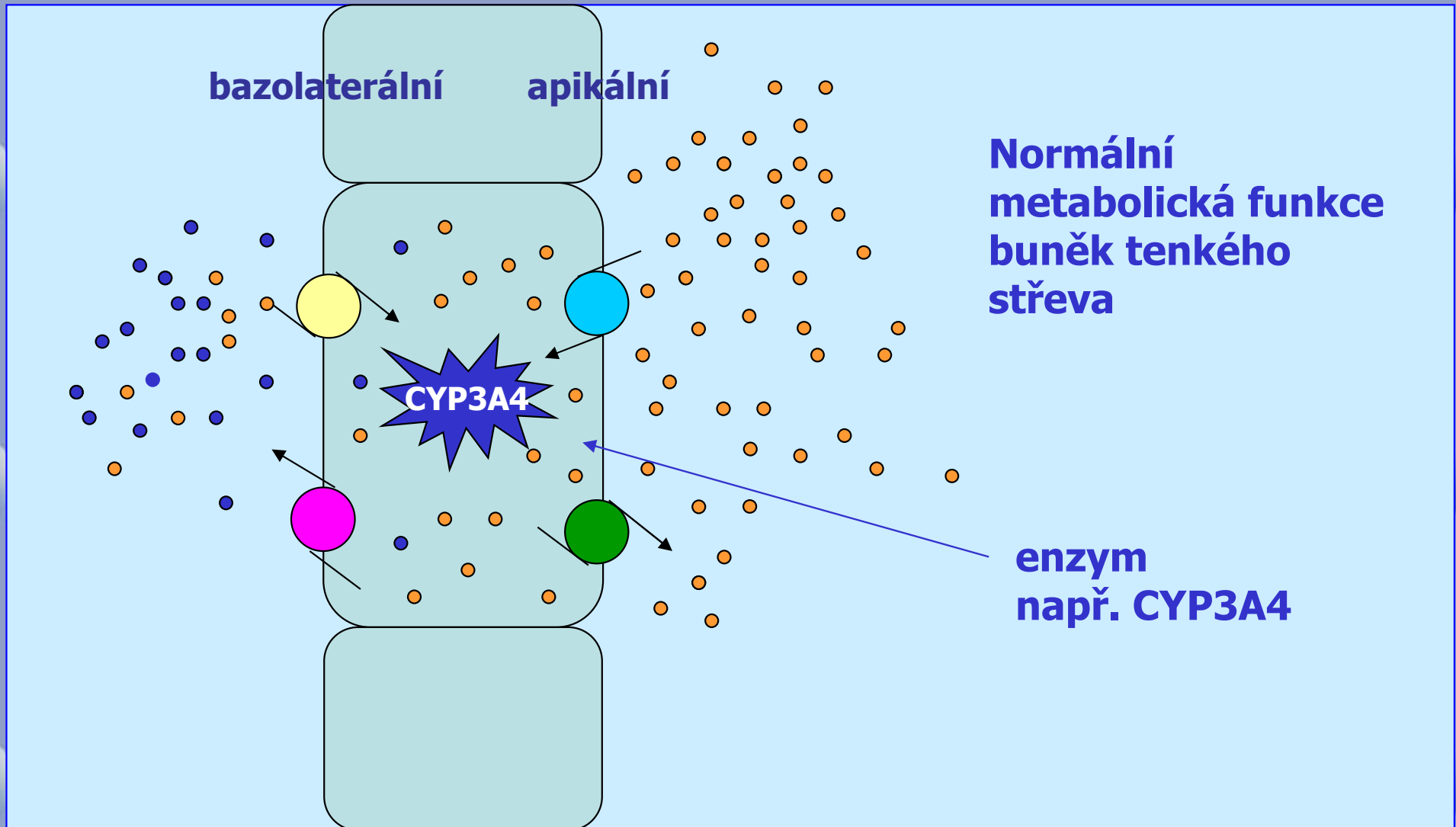
Např. cyklosporin  
inhibicí BCRP  
brání eliminaci  
statinů játry a  
zvyšuje tak jejich  
expozici 2-10krát

↑  
expozice

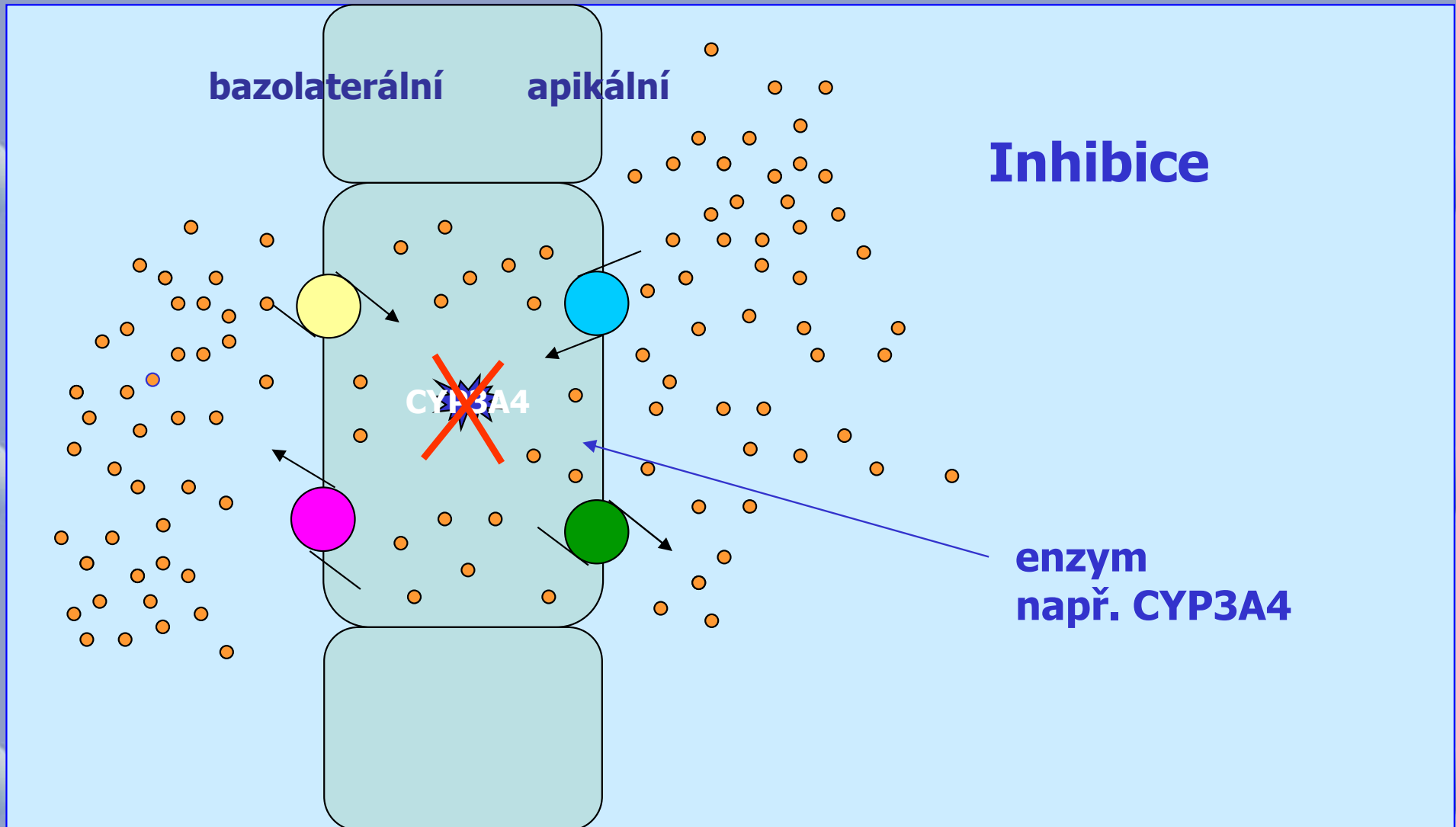


# **mechanismy ovlivnění metabolismu léků**

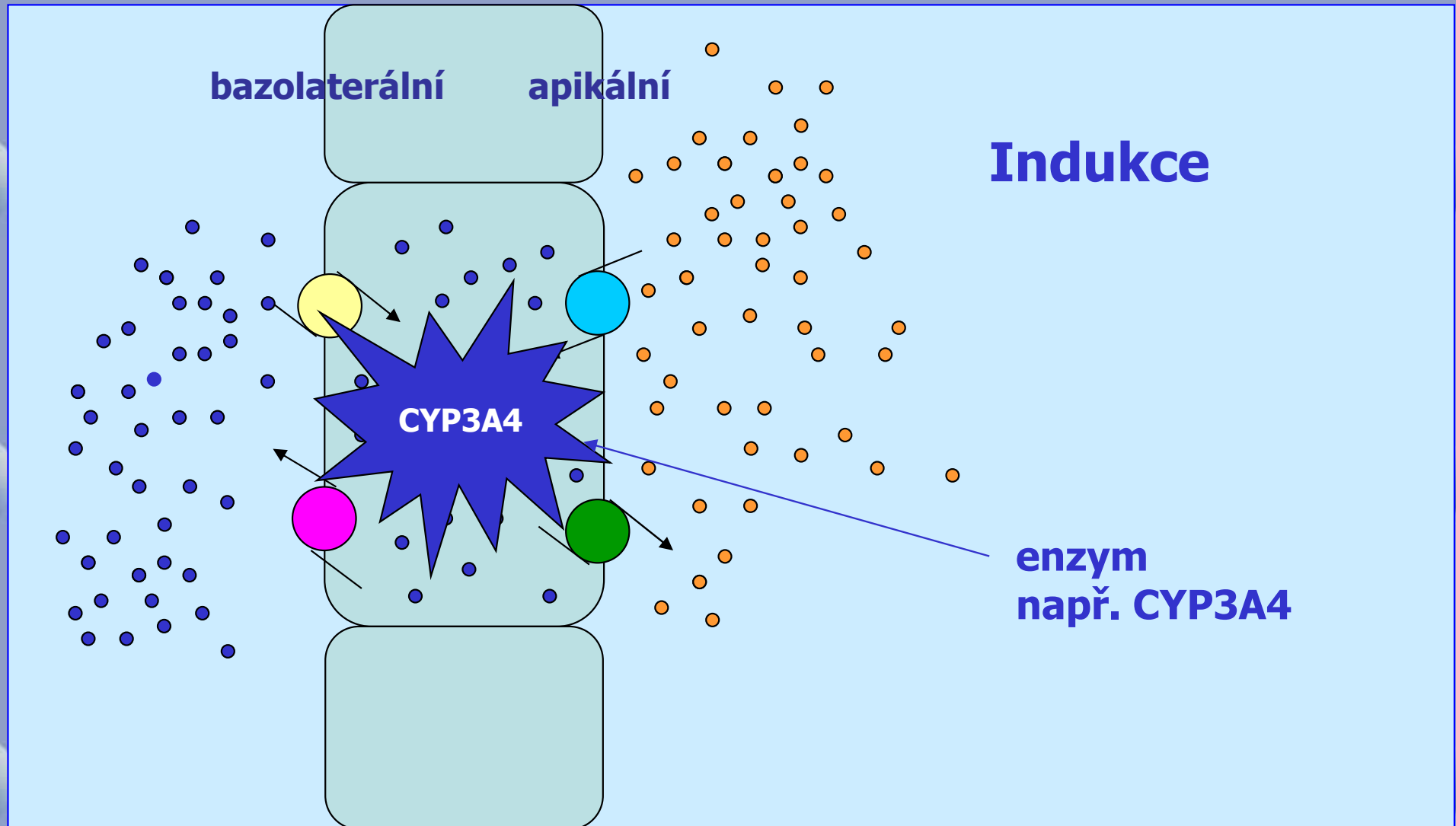
# metabolismus léků v buňce



# metabolismus léků v buňce



# metabolismus léků v buňce



**co lze očekávat od  
lékových interakcí?**

# Zvýšení úmrtnosti

**Blokátory vápníkových kanálů u seniorů v kombinaci s makrolidy (erythromycin nebo klarithromycin)**

- **mechanismus: inhibice CYP3A4**
- **důsledek: hypotenze s pády o 63 % (21-122 %)**  
**zvýšení úmrtnosti o 74 % (57-94 %)**



# Zvýšení nemocnosti

## Nová perorální antikoagulancia v kombinaci s amiodaronem

- mechanismus: inhibice CYP3A4 a P-glykoproteinu
- důsledek: 1,37násobné (1,25-1,50 na 99 % hladině spolehlivosti) zvýšení rizika velké krvácivé příhody

# Zhoršení kvality života

**Zhoršení kognitivního deficitu o 173 % (27-483 %) v případě užívání 3 a více anticholinergně působících léků (Cai et al, 2013).**

**Zvýšení rizika vzniku demence u seniorů o 54 % (21-96 %) při tříletém užívání více anticholinergik (Gray et al, 2015).**

# Zvýšení rizika selhání terapie

## Erlotinib v kombinaci s omeprazolem

- mechanismus: snížení biologické dostupnosti erlotinibu
- důsledek: zkrácení doby přežití o 37 % (11-69 %)



# **kasuistika**

## **(interakce lék-kouření)**

# **pacient, 67 let**

**ischemická kardiomyopatie, srdeční selhání,  
fibrilace síní, stav po infarktu myokardu**

**silný kuřák (20-30 cigaret/den)**

**z důvodu kuřáctví nebyl pacient zařazen na čekací  
listinu na transplantaci srdce**

**proto se pacient rozhodl přestat s kouřením**

# **pacient, 67 let**

## **Terapie:**

- amiodaron**
- sakubitril/valsartan**
- spironolakton**
- digoxin**
- karvedilol**
- kyselina acetylsalicylová**
- klopidogrel**
- warfarin**
- finasterid**
- duloxetin (120 mg/den)**

# **pacient, 67 let**

**za týden po ukončení kouření:**

- tachykardie (140-160 tepů/minutu)**
- hypokalémie**
- poruchy srdečního rytmu, prodloužení QT**

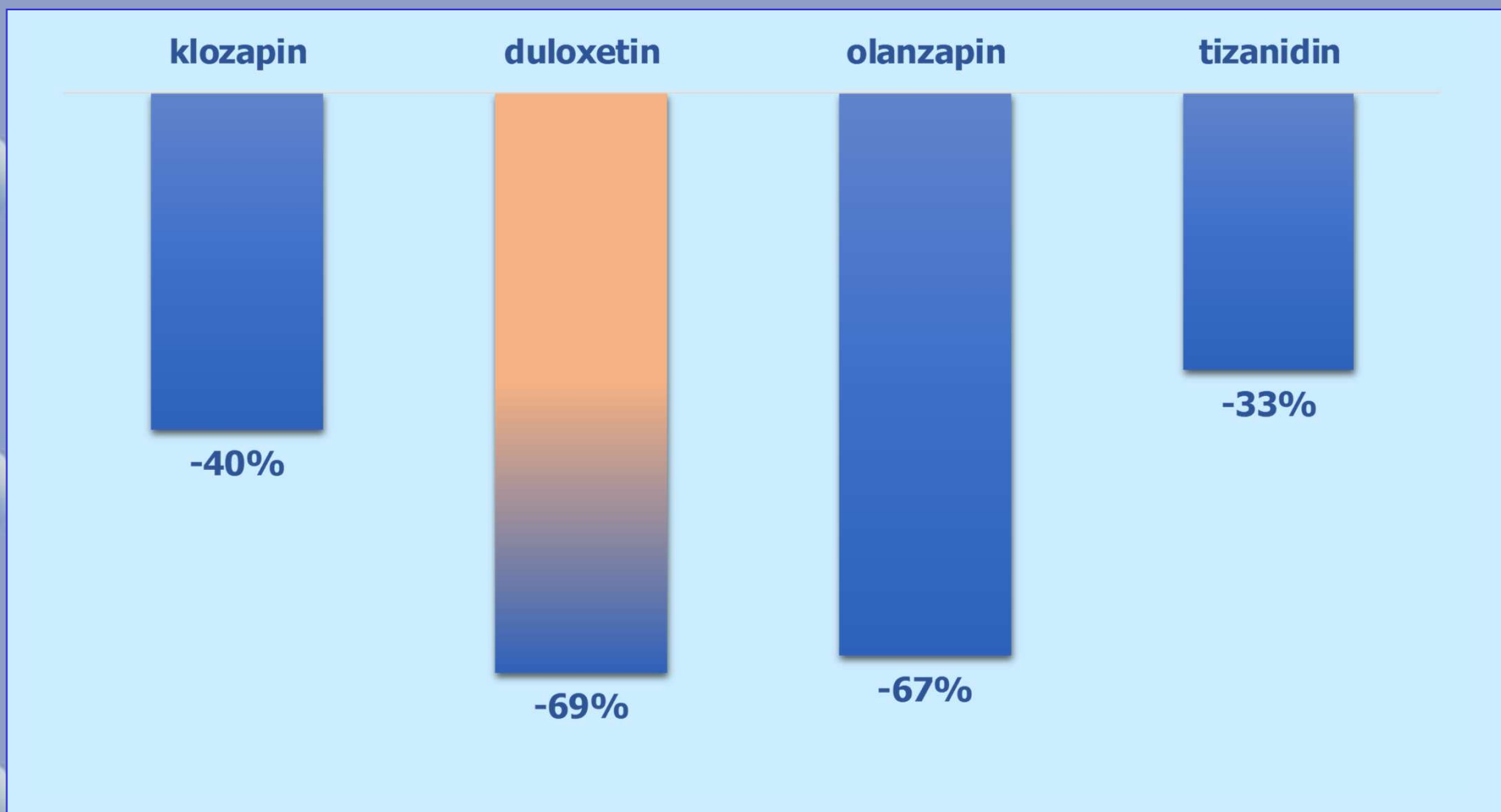
**Pacient byl hospitalizován na JIP**

- mnoho změn terapie**
- celkem hospitalizace trvala 53 dnů**

**Důvod problémů?**

**Pacient se otrávil duloxetinem, když přestal kouřit  
byla dávka náhle příliš vysoká**

# Kouření jako induktor CYP1A2





# **pacient, 67 let**

**Kouření (zvyšuje aktivitu enzymu CYP1A2)**

**Duloxetin (se odbourává cestou enzymu CYP1A2)**

- a) 30 mg/den (málo účinné)**
- b) 90 mg/den (málo účinné)**
- c) 120 mg/den (dobrý efekt)**
- d) zanechání kouření**
- e) za 5 dnů hospitalizace na JIP**
- f) při propuštění z nemocnice dávka 20 mg/den**



**jak se bránit lékovým  
interakcím?**

# **Jak se bránit lékovým interakcím**

**Přemýšlet**

**Nebát se zeptat**

**Nebýt slepě důvěřivý**

**Číst příbalovou informaci**

**Neužívat léky na doporučení známých**

**Poradit se o vhodných volně prodejných lécích**



# **nejčastější lékové interakce v praxi**

# duplicita

**Léky na bolest  
např. Votaren**

**Léky na bolest  
např. Brufen**

## Důsledek lékové interakce:

**Zvýšení gastrotoxicity, zvýšení rizika vzniku  
vředové choroby, zvýšení rizika poškození jater**

## Řešení:

**Použít jiné léky na bolest např. Valetol, ten lze s  
Brofenem nebo Votarenem kombinovat**

# **závažnost 4**

**Léky na ředění krve  
např. Warfarin**

**Léky na bolest  
např. Brufen**

**Důsledek lékové interakce:**

**Zvýšení rizika krvácení, zvýšení rizika hospitalizace  
pro krvácení**

**Řešení:**

**Pokud možno neužívat současně, na bolest volit jiné  
léky (Paralen) nebo se poradit s lékařem**

# **závažnost 5**

**Léky na destičky  
např. Plavix**

**Léky na pálení žáhy  
např. Helicid**

## **Důsledek lékové interakce:**

**Významné snížení účinku klopidogrelu, možnost  
vzniku trombózy nebo plicní embólie**

## **Řešení:**

**Nepoužívat současně! Při nutnosti podat IPP volit  
pantoprazol (např. Controloc), který interakci  
nevyvolává**

# **závažnost 6**

**Léky na erekci  
např. Viagra**

**Léky na bolest na hrudi  
např. Nitroglycerin**

**Důsledek lékové interakce:**

**Možnost dramatického snížení krevního tlaku  
provázeného kolapsem nebo i úmrtím**

**Řešení:**

**Kombinace je opravdu nebezpečná, každý kdo je  
léčen „nitráty“ musí tuto skutečnost sdělit  
urologovi**





**management lékových  
interakcí v praxi**

# Neužívání jiných léků

## Neužívejte Simvastatin Aurovitas

- jestliže jste alergický(á) na simvastatin nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže máte v současnosti problémy s játry;
- jestliže jste těhotná nebo kojíte;
- jestliže užíváte lék(y) s jednou nebo více z následujících léčivých látek:
  - itraconazol, ketokonazol, posakonazol nebo vorikonazol (používané k léčbě plísňových infekcí),
  - erythromycin, klarithromycin nebo telithromycin (používané k léčbě infekcí),
  - inhibitory HIV-proteázy, jako je indinavir, nelfinavir, ritonavir a sachinavir (inhibitory HIV-proteázy se používají k léčbě infekce HIV),
  - boceprevir nebo telaprevir (používané k léčbě infekce virem hepatitidy C),
  - nefazodon (používaný k léčbě depresí),
  - kobicistat,
  - gemfibrozil (používaný ke snížení cholesterolu),
  - cyklosporin (používaný u pacientů po transplantaci orgánu),
  - danazol (umělý hormon používaný k léčbě endometriózy, což je stav, kdy sliznice dělohy vyrůstá mimo dělohu),
  - informujte svého lékaře, jestliže užíváte nebo jste v posledních 7 dnech užíval(a) léčivý přípravek obsahující kyselinu fusidovou (k léčbě bakteriální infekce), podávaný ústy nebo ve formě injekcí. Kombinace kyseliny fusidové a přípravku Simvastatin Aurovitas může vést k závažným svalovým obtížím (rhabdomyolýza).

# Informujte svého lékaře

Přípravek Nolpaza může ovlivnit účinek jiných léků, proto informujte svého lékaře, jestliže užíváte:

- Léky jako ketokonazol, itrakonazol a posakonazol (používané k léčbě plísňových infekcí) nebo erlotinib (používaný u některých typů rakoviny), protože přípravek Nolpaza může narušit správný účinek těchto a dalších léků.
- Warfarin a fenpropion, které ovlivňují srážení nebo ředění krve (krevní srážlivost). Mohou být nutná další vyšetření.
- Léky k léčbě HIV infekce, jako je atazanavir.
- Methotrexát (k léčbě revmatoidní artritidy, psoriázy (lupénky) a rakoviny) – jestliže užíváte methotrexát, Váš lékař může dočasně přerušit Vaši léčbu přípravkem Nolpaza, neboť pantoprazol může hladinu methotrexátu v krvi zvýšit.
- Fluvoxamin (užívaný k léčbě depresí a jiných psychiatrických onemocnění) – jestliže užíváte fluvoxamin, Váš lékař může snížit dávku.
- Rifampicin (užívaný k léčbě infekcí).
- Třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) (užívaná k léčbě mírných depresí).

# **Shrnutí a závěr**

# Shrnutí lékové interakce

**Pandemie COVID-19 přinesla zcela nový přístup k řešení lékových interakcí**

- od prostého posouzení dvou léků ke
- komplexnímu posouzení léků, onemocnění, stavu funkce ledvin a jater a výskytu komplikací

**Začal být kladen větší důraz na „personalizované“ problémy**

**Začalo být běžnější monitorování neobvyklých léků**

**Začaly být více studovány souvislosti mezi léky a onemocněním**

**Ukázalo se, že za značnou část úmrtnosti jsou odpovědné „medical errors“**

**o čem si povíme za týden?**

# **Interakce léků s potravinami**



**Děkuji za  
pozornost**