

Vybrané kapitoly ze sociální a klinické farmakologie

Doc. MUDr. Petr Petr, PhD, Mgr. Hana Kalová

Pracoviště klinické farmakologie
Katedra veřejného a sociálního zdravotnictví
Zdravotně sociální fakulta JU
Staroměstská 16
370 04 České Budějovice

2005

OBSAH:

Akce, reakce, interakce

Předmluva

Návod k používání tabulek

Lékové interakce — přehledné tabulky (Uvedeny samostatně, nikoliv v tomto výkladovém textu).

Inkompatibilita antibiotik při parenterální aplikaci

Seznam použité literatury

Akce, reakce, interakce

Po mnoho desetiletí podávají lékaři pacientům léčiva, která se tak stávají lékem. Způsob myšlení lékařů je dán celkovým způsobem myšlení celé vzdělané veřejnosti, která je dědicem a pokračovatelem zakladatelů moderního evropského myšlení. A tak i do vztahu lék — organismus pacienta pronikl v lékařském myšlení metodologický redukcionismus dle schématu akce — reakce. Sledovat akci podaného léku a reakci organismu na tento zásah, za pokud možno standardních podmínek, s vyloučením všech takzvaných náhodných vlivů, se stalo cílem terapeutů a je podkladem klinického zkoušení léků.

S therapeutickou explozí posledních let se ale tyto takzvané náhodné vlivy stále dostávají do popředí, neúprosně nám připomínány stoupajícím počtem výskytu nežádoucích účinků léků. A tak naše civilizace, jejíž rozvoj a nesmírná technologická zdatnost byly umožněny právě nástupem onoho způsobu myšlení dle schématu akce — reakce, který umožňuje redukovat problémy na dílčí jevy a po částech je řešit, tato civilizace přináší s sebou problémy, které je nutno řešit celostně, ať už je to ochrana životního prostředí či nežádoucí účinky léků. Přináší potřebu pohledu na tyto problémy jako na složité interakce, které nelze vyložit jako prostou sumu různých akcí a reakcí.

Takto nahlíženy jsou i interakce léků součástí celostního pohledu na člověka a jeho prostředí.

Lékové interakce

Interakcí rozumíme působení různých léčiv nebo léčiva a jiných látek navzájem. Rozumíme tedy pod tímto pojmem nejruznější modifikace působení jednoho léku současně nebo následně podanou látkou jinou. [6]

K takovýmto modifikacím dochází uvnitř organismu, na jeho povrchu, anebo mimo organismus, například v injekční stříkačce nebo v infúzní láhvi.

Obecně lze tedy říci, že interakcí rozumíme vzájemné působení léků mezi sebou, nebo léků a xenobiotik mezi sebou. Efekty takovýchto modifikací mohou být i terapeuticky výhodné. Zájem je však nutno věnovat především tem nežádoucím, které mohou vést k nežádoucím vedlejším účinkům léků.

Nežádoucí účinky léků na podkladě lékových interakcí se stávají celosvětovým problémem. Dnes je již výjimkou, že by pacient dostával jen jeden lék. Na lůžkových odděleních užívá polovina nemocných více než pět léků současně. (!.) Pravděpodobnost vzniku lékových interakcí je v populaci hospitalizovaných i ambulantních pacientů veliká. Skutečnost, že lékové interakce jsou předpověditelné a tedy nežádoucí účinky léků na jejich podkladě jsou odvrátitelné, vede k trvalému zájmu o lékové interakce.

Jedinečnost fenoménu lékových interakcí tkví pak zejména v tom, že jde o přímý důsledek volního jednání lékaře. Lékař tím, že pacientovi podá několik léků, které mezi sebou interagují, vyvolá něco, co by bez jeho rozhodnutí a dá se říci příkazu, nebylo vzniklo. Důkladnou informovaností farmako-therapeutů lze zabránit mnoha nepříznivým důsledkům lékových interakcí.

Současné studie ukazují, jak rozdílný může být i u shodných diagnóz výběr preskribovaných léků. (9.) V terapeutické praxi je proto nutné trvale a aktivně myslet nejen na terapeutický cíl, jehož má být dosaženo, ale i na důsledky možných lékových interakcí. (10).

Přehled typů interakcí

Obecně rozlišujeme tři základní typy lékových interakcí. Toto dělení vychází z osudu léku v organismu tak, jak je] sleduje farmakologie, (prof. Květina, předneseno 1. 4. 1976 ILF Praha]

1. Biofarmaceutický typ — jedná se o vzájemné ovlivnění léků
 - a) mimo organismus
 - b] po podání
2. Farmakokinetický typ — jedná se o vzájemné ovlivnění léků při
 - a] distribuci v organismu
 - b) eliminaci z organismu

Ad a) interakce léků při distribuci v organismu lze dále rozdělit na tři skupiny, kdy interakce probíhají během

 - absorpce
 - nespecifické vazby (na bílkoviny, zejména krevní plasmu]

— rozdělení v biologických tekutinách

Ad b] interakce při eliminaci z organismu lze dále dělit na interakce při

 - biotransformaci
 - exkreci
3. Farmakodynamický typ — jde o lékové interakce v cílových orgánech a lze je rozdělit na typ interakcí
 - a) na podkladě specifické afinity
 - b) na podkladě vnitřní aktivity

Interakce uvedené sub. 3. probíhají na receptorech. V zásadě podobné dělení typů lékových interakcí podává Jan Koch-Weser, který dělí lékové interakce takto: (4)

- A. Lékové interakce na podkladě modifikace metabolismu léku
 1. Absorpce
 2. Vazba na inaktivních místech
 3. Biotransformace
 4. Exkrece

Pohyb léku k místu jeho akce
- B. Lékové interakce na podkladě modifikace akce léku v aktivním místě
 1. Kompetice o receptory
 2. Efekt na substance zprostředkující akci léku
 3. Změny v sensitivitě tkání
 4. Additivní nebo reduktivní účinek léku

Další přehled vychází z dělení citovaného dle Květiny [6, 7).

Lékové interakce biofarmaceutického typu

Jak uvedeno výše, k interakcím biofarmaceutického typu může dojít mimo organismus nebo po podání.

Mimo organismus dochází k lékovým interakcím na podkladě nesprávné zvolené slazení infúzních roztoků nebo směsí v injekční stříkačce, či jednotlivých složek v lékové formě. Kupříkladu Penicilin a Dolsin v téže injekční stříkačce nebo infúzní láhvi dají vznik soli a dojde ke ztrátě účinnosti obou látek.

Po podání dvou a více léků dochází k Interakcím, které co do mechanismu tvoří přechod mezi lékovými interakcemi biofarmaceutického a první z citovaných reakcí farmakokinetického typu, to jest interakcemi při absorpci. Lékové interakce farmakokinetického typu

První skupinu lékových interakcí farmakokinetického typu tvoří lékové interakce při absorpci.

Lékové interakce při absorpci lze rozdělit do devíti skupin (Koch-Weser, 4):

1. Změny v žaludečním a střevním pH [Acida, antacida).
2. Změny v motilitě gastrointestinálního traktu [léky podněcující či oslabující motilitu].
3. Změny v perfusi gastrointestinálního traktu (léky ovlivňující kardiovaskulární systém).
4. Interference s funkcí mukosy (Neomycin, kolchicin).
5. Chelatační efekt (Tetracyklíny).
6. Iontoměničový efekt (cholestyramin).
7. Adsorbce (kaolin, antacida).
8. Rozpuštění léků v kapalině, která se špatně absorbuje (oleje],
9. Neznámé mechanismy (Heptabarbital, bishydroxykumarin, Allopurinol, Warfarin).

Podáme-li současně několik léků perorálně, je velmi pravděpodobné, že dojde ke změnám absorpce jednoho nebo více z nich. Therapeuticky důležité jsou změny v rychlosti absorpce i v její úplnosti.

Změny v rychlosti absorpce mohou být důležité tam, kde je therapeuticky závažná vrcholná intenzita účinku léku, ale budou mít menší význam u léku dlouhodobě podávaného. Změny v úplnosti absorpce jsou vždy therapeuticky závažné, neboť mění vztahy mezi dávkováním léku a jeho průměrnou koncentrací v místě účinku. Lékové interakce při absorpci většinou snižují absorpci léku, ale mohou zvýšit jeho bioavailabilitu. Zdá se, že takovéto interakce významně ovlivňují kupříkladu Digoxin, Quanthidin a Pelentan. Tyto léky jsou totiž neúplně a nespolehlivě absorbovány i v nepřítomnosti interagující substance.

Význam stavu ionizace molekul léku a změn v žaludečním a střevním pH.

Má-li molekula léku kladný nebo záporný elektrický náboj, chová se odlišně od své neionizované formy. Jelikož většina léků jsou slabé kyseliny nebo slabé zásady, ionizující v roztoku v závislosti na pH určité tělní tekutiny nebo tkáně. Slabé kyseliny disociují v alkalickém prostředí, slabé zásady v kyselém prostředí. Podíl ionizované a neionizované části léku je dán následujícím vztahem:

Pro slabé kyseliny platí $pK = pH - \log \frac{C_i}{C_n}$

Pro slabé zásady platí $pK = 14 - pH - \log \frac{C_i}{C_n}$

kde pK je disociační konstanta

C_n koncentrace látky v neionizované formě C; koncentrace látky v ionizované formě

Přitom je třeba mít na paměti následující skutečnosti: Absorbce léků se děje přes lipoidní membránu o známé struktuře, která má polárně orientované lipoidní vrstvy. V biologické membráně jsou otvory, štěrbiný o rozměru většinou 4 Å°, kudy procházejí látky ve vodě rozpustné, o poměrně nízké molekulové váze.

Přes takovou membránu může dojít k absorpci léku třemi následujícími možnostmi, třemi mechanismy:

1. Filtrací — tj. přechodem přes membránové štěrbiný. Tak se absorbují léky rozpustné ve vodě.
2. Difusí - která se děje přes lipoidní membránu. Tak se absorbují léky rozpustné v tucích. K přechodu přes membránu je nutný gradient koncentrací.
3. Specializovaným transportem — ten se děje i proti koncentračnímu gradientu. Vyžaduje specializované nosičové systémy — carriers systems. Při difuzi, která je z hlediska absorbce léků nejdůležitější, je nutno si uvědomit, že difunduje neionizovaná část léku. Proto ovlivnění pH prostředí, ze kterého se lék absorbuje, ovlivní vzájemný poměr ionizovaného a neionizovaného podílu léku, a tím i jeho absorpci.

Slabé kyseliny jsou nedisociované v kyselém prostředí, a proto se z něho dobře vstřebávají.

Slabé zásady jsou nedisociované v alkalickém prostředí zásaditém, a proto se z něho dobře vstřebávají.

Budou se tedy slabé kyseliny vstřebávat dobře ze žaludku a slabé zásady ze střeva. Několik příkladů je uvedeno v následujícím krátkém přehledu [Robinson D. S., 12).

Slabé kyseliny

Slabé zásady

Barbituráty

Antihistaminika

Salicylany

Codein

Tetracyklíny

Fenothiaziny

Penicilíny

Erythromycin

Sulfonylurea

Fenylbutazon

Jako model lékové interakce na výše popisovaných principech lze uvést tuto situaci.

Pentobarbital, slabá kyselina, je v žaludku dobře vstřebáván. Je v žaludku v neionizované formě. Po přidání antacida dojde k výraznému snížení vstřebávání Pentobarbitalu. Po přidání acidum acetylosalicylicum k lepšímu vstřebávání Pentobarbitalu, a navíc se odstraní i nausea, která vzniká při pomalém vstřebávání barbituranů [6].

Na bariéře vysokých rozdílů pH dojde kupříkladu k té situaci, že Morphin. slabá zásada, se vylučuje z plasmy do žaludku (6).

Význam změn v motilitě gastrointestinálního traktu

Při zvýšení motility zažívacího traktu projímadly se zkrátí doba kontaktu jiného současně podávaného léku se sliznicí gastrointestinálního traktu a tím může dojít ke snížení absorpce. Léky, které zpomalují motilitu gastrointestinálního traktu, jako jsou opiáty, ganglioplegika, anticholinergika a antacida obsahující hliník, zpomalují rychlost absorpce mnoha léků, ale na druhé straně prodlužují dobu kontaktu léku se sliznicí a zvyšují tak jeho bioavailabilitu zvýšením stupně úplnosti jeho absorpce. To je významné zejména u léků, které jsou de norma neúplně absorbovány. Příkladem budiž interakce mezi anti-cholinergiky a L-DOPA. Při současném podání se zpomalí pasáž L-DOPA v gastrointestinálním traktu, L-DOPA se dostává pomalu do jejunu a tam se dobře vstřebává. Je-li však dávka anticholinergika příliš vysoká, dojde k takovému zpomalení pasáže, že dojde ke zvýšené degradaci L-DOPA, (6).

Význam změn v perfusi gastrointestinálního traktu

Ke změnám v perfusi gastrointestinálního traktu vedou kardiotonika a všechny vasoaktivní látky. Mění se perfuse v souvislosti se stavem kompenzace kardiopulmonální a dále v souvislosti s nástupem či odezněním edemu sliznice gastrointestinálního traktu.

Význam interference s funkcí mukosy

Některé léky významně interferují s absorpční funkcí intestinální mukosy a zřetelně snižují bioavailabilitu současně podávaných dalších léků. Jsou to zejména neomycin a kolchicin.

Význam chelatace, iontoměničového efektu a adsorbce

Tetracykliny tvoří nevstřebatelné komplexy s dvojmocnými kationty Ca^{2+} , Mg^{2+} a s trojmocným Al^{3+} . Dále též s ionty železa. Tvoří nevstřebatelné komplexy s mléčnými produkty. Významně se na interakcích při absorpci podílí též cholestyramin. Tohoto jevu lze využít i terapeuticky, při léčbě intoxikace Digitalisem, kdy cholestyramin významně snižuje vstřebávání digitalizovaných preparátů z gastrointestinálního traktu. Některé léky se signifikantně váží na antacida a kaolinové látky. Antacida snižují významně resorpci Fenylbuta-zonu, Nitrofurantoinu, kyseliny nalidixové, některých sulfonamidů a Pelentanu. [4, 12]. Současné podávání Lincomycinu a směsí obsahujících kaolin vede k významnému snížení absorpce Lincomycinu [12]. Antacida dále významně snižují absorpci Fenothiazinů [12].

Význam rozpustnosti ve špatně resorbovatelné kapalině

Příkladem lékových interakcí na tomto podkladě jsou interakce při současném podávání parafinového oleje a jiných léků rozpustných v tucích. Významné jsou zejména interakce parafinový olej na straně jedné, a vitamíny A, D, E, K na straně druhé.

Absorbce intramuskulárně a sukutánně podaných léků

Při absorpci léků ze svalů a podkoží jde vlastně o filtraci. Limitantou průchodu látek přes membránu je při filtraci velikost membránových štěrbin: Je-li farmakun vázáno na větší molekulu, neprojde štěrbinou. To je podkladem různých depotních preparátů. Dalším faktorem určujícím rychlost absorpce ze svalů a podkoží je stav překrvení tkáně: Současně podané kardioaktivní či vasoaktivní léky mění stav perfuse tkáně a tím i absorpci dalších léků ze svalů či podkoží. Příkladem je přidání vasokonstrikčních látek k lokálním anestetikům.

Lékové interakce při nespecifické vazbě (zejména na bílkoviny plasmy)

Vliv vazebnosti na efekt podaného léku je dán třemi následujícími skutečnostmi:

1. část léku je v organismu volná, část vázaná na bílkoviny
2. vazba je reversibilní
3. jen volná část léku je zodpovědná za farmakologický efekt a prochází volně membránami.

Většina léků je v různém stupni vázána na bílkoviny krevní plasmy. Dvě rozdílné molekuly léků, zejména mají-li shodný elektrický náboj, mohou spolu kompetovat o sdílená vazebná místa. Ta část léku, která je vázána na plasmu, je farmakologicky neaktivní a slouží jako rezervoár léku. Volná část léku prochází biologickými membránami a je, jak uvedeno výše, zodpovědná za farmakologický efekt. Lék s vysokým stupněm vazebnosti na bílkoviny krevní plasmy je tedy v organismu přítomen v množství mnohonásobně převyšujícím jeho farmakologicky účinnou dávku. Přehled léků o vysoké vazebnosti na bílkoviny krevní plasmy je uveden v následujícím seznamu

Lék	vazebnost v %
Bishydroxykumariiii	99
Warfarin	97

Digitoxin	95
Difenylhydantoin	93
Trichlormethiazid	92
Diazoxid	91
Ethacrynová kyselina	90
Clofibrat	90
Hydralazin	87
Ghinidin	85

Jelikož léky se liší co do afinity ke společně sdíleným vazebným místům, mohou o tato místa kompetovat, látka s vyšší afinitou může vytěsnit z vazby látku o nižší afinitě, a tak mohou takovéto léky vzájemně měnit své volné hladiny, distribuční prostor, účinnost i toxicitu. Tyto efekty jsou významné především u látek s vysokou vazebností, tam, kde je v organismu přítomno velké množství léku, přesahující mnohonásobně farmakologicky účinnou hladinu. U farmak s procentuálně vysokou vazebností na plasmu stačí pak procentuálně malé vytěsnění z plasmu k několikanásobnému zvýšení volné, tedy farmakologicky účinné frakce léku. Je-li například látka A vázána na plasmu z 95 %, je v organismu přítomno 5 % z tohoto léku v účinné formě. Současné podání léku B, který jen z 10 %/d, vytěsní lék A z plasmu, povede k trojnásobnému zvýšení volné, tedy účinné frakce léku. Jelikož acidické léky jeví tendenci disociovat ve slabě alkalickém prostředí plasmu do aniontové, negativně nabitě formy, mají díky svému shodnému náboji tendenci kompetovat o vazebná místa na bílkovinách krevní plasmu a vzájemně se tak z vazby vytěsňovat. Několik klinicky závažných léků je uvedeno v následujícím přehledu [Robinson, 12]

Léky slabě vázané	Léky silně vázané
Sulfonylurea	Sulíonamidy
Antikoagulancia p.o.	Fenylbutazon
Peniciliny	Salicyláty
	Ethacrynová kyselina
	Nalidixová kyselina
	Chloralhydrát

Robinson cituje příklad hypoglykemického komatu u 60leté ženy po simultánním podání tolbutamidu a sulfisořalu [Gantrisin]. Obecně tedy látky silněji vázané, se silnější afinitou k vazebným místům budou vytěsňovat látky slaběji vázané a budou tak zvyšovat jejich účinnost.

Nejvýznamnější jsou lékové interakce perorálních antidiabetik a perorálních antikoagulancií na straně jedné, a léků silněji na plasmu vázaných na straně druhé. Tyto interakce vedou k závažným klinickým projevům, hypoglykemií či krvácení. Na okraj problematiky lze uvést, že vazba na bílkoviny se liší podle druhu proteinu. Například chlorpromazin se dobře váže na bílkoviny plasmu, ale ještě lépe na bílkoviny centrálního nervového systému. V plasmě je poměr volného ku vázanému chlorpromazinu 1 : 9, v CNS 1 : 500.

Lékové interakce při distribuci v biologických tekutinách

Z hlediska distribuce léku v biologických tekutinách lze rozlišovat čtyři různé tzv. „skutečné“ distribuční prostory.

Plasmatický prostor	V _p
Intersticiální prostor	V _i
Intracelulární prostor	V _e
Lipidový prostor	V _f

Celkový distribuční prostor je označován V, není to prostor „skutečný“, nýbrž kapacitní matematická konstanta. Kromě výše uvedených skutečných distribučních prostorů se na něm podílí vazba léku na bílkoviny. Všechny vlivy, které budou působit na rozdělení léku v jednotlivých prostorech, mohou mít za následek klinicky významné interakce (Detli L., Pharmacokinetic Aspects of Drug Interactions, in Clinical effects of Interaction Between Drugs, Cluif L. E. Petrie J. C. ed., (3).

Změna v distribuci léku ovlivní i jeho eliminaci, a to jak biotransformacemi, tak exkrecí. Např. přesun léku do plasmatického prostoru V_p [tím míníme vlastně vodu plasmu] povede k větší renální exkreci téhož léku. Dále bylo též prokázáno [Levý, 1970, 8), že léky mohou vytěsňovat další simultánně podaný lék z vazby na intracelulární makromolekulami vazebná místa. Mnohem větší frakce dávky léku může být vázána na interacelulární makromolekuly než-li na plasmatické proteiny, byť by šlo o lék s extrémně vysokou vazebností na plasmu, jako jsou kupříkladu dikumaroly.

Lékové interakce při biotransformaci

Biotransformace léků a obecně xenobiotik probíhají v organismu ve dvou etapách:

I. Oxydace, redukce, hydrolysa

II. Konjugace, vznik rozpustných konjugátů [a následná exkrece]

Při oxydaci všech farmak a všech tělu cizích látek vstupivších do metabolismu [xenobiotik] se účastní cytochrom P 450. Učastní se zřejmě i na vazbě léku k mikrosomům. Při této vazbě dojde k charakteristickým změnám v absorpčním spektru mikrosomů, čehož lze využít i v laboratorním hodnocení a sledování cytochromu 4 450. Oxydace zprostředkovaná cytochromem P 450 má tři klinicky důležité rysy:

1. Co do substrátů je nescifické
 2. Existují při ní značné inter a intradruhové varianty
 3. Má vysoký potenciál pro lékové interakce [zejména pro enzymovou indukci].
- Většina ieků metabolizovaných v játrech podléhá řadě modifikací postranního řetězce a konjugaci za tvorby esterů a solí, jako jsou glukuronidy a sulfáty. Tyto biotransformace v játrech směřují k tvorbě více rozpustných, více populárních sloučenin, čímž dojde k inaktivaci léku a k umožnění jeho reální exkrece. Více polární, více ionizovaná sloučenina se stane méně liposolubilní, takže její renální exkrece je zvýšena.

V játrech může interagující lék bud' podněcovat či inhibovat metabolismus dalšího simultánně podávaného léku. Lékové interakce mohou při biotransformacích probíhat na pokladě následujících možností:

1. Enzymová indukce
2. Enzymová inhibice
3. Bifásický efekt

Při enzymové indukci

dojde působením interagujícího léku -- inzymového induktoru, ke zvýšení produkce enzymu a tím k urychlení biotransformace dalšího současně podávaného léku. Zmnožuje se masa enzymu, nejde tedy o aktivaci ve smyslu zvýšené aktivity stejného množství enzymu. Enzymatický induktor zřejmě působí inhi-bičně na represor, který de norma trvale tlumí gen oprátor, při odpadnutí tlu-mivého vlivu represoru dojde vlivem genu oprátoru k uplatnění produkčních genů a ke zvýšené tvorbě enzymu. Rozeznáváme tři skupiny enzymové indukce a induktory lze rozdělit do tří skupin. (Uvedeno dle Elise.)

1. Fenobarbitalový typ indukce. Indukci tohoto typu vyvolávají Fenobarbital, Nikethamid, Meproamat, Pentobarbital, Tolbutamid, uretřian a další léky. Maximum účinku se dostaví za tři dny. Aktivita enzymu se zvyšuje tři až desetkrát.
2. Anthracenový typ indukce: Indukci tohoto typu vyvolávají polycyklické aromatické uhlovodíky, kde o časté karcinogeny. Příkladem je 3-methylcholaten, 3,4-benzpyren, benzathracen. Maximální vzestup aktivity se dostaví již za 24 hodiny. Vzestup aktivity enzymu je asi pětinasobný.
3. Fenanthrenový typ indukce. Indukci tohoto typu vyvolávají anabolické sté-roidy. Mechanismus je zatím špatně známý. Vyvolání indukce trvá u této skupiny několik týdnů.

Nejdůležitější je skupina Fenobarbitalu. Léky mající charakter enzymových induktorů jsou v klinické praxi prakticky vsudyprítomné. Efekt enzymové indukce je důležitý jak při nasazení léku -- enzymového induktorů, tak při jeho vysazení. V prvním případě klesá v těle hladina jiného současně podávaného léku až pod úroveň terapeutické hladiny, a může dojít ke ztrátě léčebného účinku. Ve druhém případě, vysazení léků — enzymového induktorů, může vést ke zvýšení hladin dalšího současně podávaného léku až na toxickou úroveň. Příkladem interakcí tohoto typu jsou popsané fatality při současném podávání Pentobarbitalu a Pelentanu, byl-li po vysazení Pentobarbitalu podáván dále Pelentan v nezměněné dávce. Mechanismem smrti v citovaném případě bylo masivní krvácení do plic.

Opačná situace, kdy lék působí jako enzymový inhibitor je též velmi častá a v klinické praxi závažná. Neobjasněná je zatím úloha Nitrozepamu. Nitro-zepam je látka, která vyvolá obrovskou toleranci k dalším současně podaným lékům, a to již za 24 hodiny. Nitrozepam je dobrým induktorem enzymů, ale tento fakt zřejmě nestačí k objasnění tak rychle nastupující tolerance.

Při enzymové inhibici

dojde po podání léku — enzymového inhibitoru, ke zpomalení biotransformace dalších současně podávaných léků. Jako inhibitory enzymů jsou známy Chloramphenicol, Disulfiram, Fenylobutazon a Pelentan. Současně podávání Pelentanu a Sodantonu vede ke zvýšení účinku Sodantonu, neboť Pelentan mechanismem enzymové inhibice zpomalí biotransformaci Sodantonu. Mezi inhibitory enzymů patří dále Allopurinol a inhibitory monoaminoxidasy. Allopurinol je významný zejména pro své interakce s imunosupresivy azathio-primem a 6-mercaptopurinem. Tyto lékové interakce jsou důležité u pacientů s transplantací ledvin, neboť u těchto je častá simultánní medikace Allopurinolem a imunosupresivy. Za této situace dojde k velkému vzestupu hladin imunosupresiv v organismu pacienta, a to mechanismem inhibice xanthinoxi-dasy (12). K zajímavé situaci dojde, je-li farmakologicky účinný až metabolit léku. To je kupříkladu případ Cyklophosphamidu. Za takovéto situace vedou léky — enzymové induktory k zesílení účinku Cyklophosphamidu, neboť urychlují vznik účinného metabolitu, a naopak léky — enzymové inhibitory, povedou ke snížení účinku Cyklophosphamidu, nebo enzymová inhibice zpomalí vznik účinného metabolitu. Přehled některých léků — enzymových inhibitorů, je v následujícím uveden dle Kroutila [5].

Léčiva působící enzymatickou indukci:

Alkohol, antiépileptika, antihistaminika, anabolika, barbiturany, centrální stimulantia, chlorované uhlovodíky, fenothiaziny, glukokortikoidy, griseofulvin, hypnotika, imipramin, nikotin, steroidy, trankvilisery.

Léčiva působící inhibičně na mikrosomální enzymy:
Allopurinol, anabolika, antituberkolotika, Chloramphenicol, chinin, chinacrin,
disulfiram, dikumaroly, inhibitory MAO, insekticida, methyfenidát, organofos-
fáty, pohlavní hormony, sulfafenazol.

Při bifásickém efektu

dojde v první fázi k inhibici enzymů a ve druhé fázi k jejich indukci. Význam pro lékové interakce není velký (Květina), [6],

Lékové interakce při exkreci

Tento poslední zbývající farmakokinetický proces zahrnuje problémy týkající se glomerulární filtrace, tubulární reabsorbce a případně tubulární sekrece léků. Molekuly léků nenavázané na bílkovinu přecházejí do glomerulárního filtrátu přes membránu, jejíž štěrbiný jsou až 500 Å široké. Filtrát přechází do tubulů, tam však již membrána štěrbiný opět převážně jen 4 Å široké, takže přechod přes membránu je možný difusí, či aktivním transportem pomocí carriers systems.

Lékové interakce při tubulárním transportu farmak možno rozdělit do tří skupin:

1. Interakce při pasivní reabsorbci
2. Interakce při aktivní sekreci či reabsorbci
3. Interakce na podkladě ovlivnění elektrolytové rovnováhy

Při pasivní reabsorbci

přechází lék přes membránu difusí v závislosti na liposolubilitě léku a na stavu jeho ionizace. Neionizované látky se více reabsorbují. V normálním kyselém prostředí moči se tedy dobře reabsorbují slabě kyseliny, které jsou v tomto prostředí neionizované. Exkreci acidických léků, jako jsou Fenobarbital či Acylpyrin, možno zvýšit alkalizací moči, čímž dosáhneme jejich vyšší ionizace v moči. Opačná situace nastává u basických léků, kupříkladu Amfetaminu a Chinidinu. Z uvedeného vyplývá, že a c i d i f i k á t o ř y moči (jako jsou amonium chlorid, kyselina askorbová) a alkalizátory moči [jako jsou kupříkladu natrium bikarbonát, nebo K-lyte] mohou ovlivňovat intenzitu a trvání účinku mnoha léků.

Při aktivní sekreci či reabsorbci léků

dochází ke kompetici léků na carriers systems. To je podkladem možných lékových interakcí. Příkladem jsou následující páry simultánně podaných léků:

Probenecid	Peniciliny
Probenecid	Indren
Salicyláty	Fenylbutazon
Salicyláty	Probenecid
Oxyphenbutazon	Peniciliny

(Květina, 6).

Ovlivnění elektrolytové rovnováhy má význam zejména u kardiotonické léčby. Kardiotonika jsou velice citlivá na minerálovou rovnováhu. Proto kupříkladu Reserpin, který vede k minerálové dysbalanci, může interagovat s kardiotoniky za vzniku extrasystolie komorové, až bigeminicky vázané, případně až fibrilace komor.

Lékové interakce farmakodynamického typu

Lékové interakce farmakodynamického typu na podkladě specifické afinity.

Podkladem interakcí tohoto typu je kompetice léků o receptory. Dva či více léků sousedí o obsazení téhož receptoru. Tyto interakce mohou zahrnovat jak kompetici dvou látek, které aktivují též receptor [agonisté], tak i kompetici aktivního léku s lékem, který příslušný receptor blokuje (antagonisté). (Koch--Weser, 4.) Většina antagonistů je užívána ve farmakoterapii, aby interagovala buď s dalším lékem současně podávaným nebo s endogenní látkou (kupříkladu propranolol s Isuprelem nebo noradrenalinem).

Lékové interakce farmakodynamického typu na podkladě vnitřní aktivity.

Velice časté jsou interakce léků na podkladě jejich vnitřní aktivity, označované též jako additivní či naopak subtraktivní interakce. Takovéto interakce jsou extrémně časté, jsou běžné. Kupříkladu všechna přímo a nepřímo působící sympatomimetika, ganglioplegické látky, inhibitory cholinesterázy, anticholinergika, sympatolytika, xanthiny, kardiotonika, antiarytmika a mnoho dalších léků interagují spolu ve svém vlivu na srdeční frekvenci. Čím méně specifický je efekt léku, tím častěji je tento lék subjektem interakcí s dalšími léky. Additivní interakce jsou často velmi nebezpečné, protože vedou k nežádoucím účinkům léků. Velice neočekávané a proto nebezpečné jsou toxické účinky additivních interakcí mezi léky, které nemají žádný příbuzný léčebný efekt. Například — lékové interakce mohou být zodpovědné za srdeční arytmiie u tak rozdílných lékových účinků jako jsou kaliuretický efekt thiazidů, iniciální uvolnění endogenního noradrenalinu po parenterálně podaném reserpinu, schopnost inhibitorů MAO potencovat účinek mnoha katecholaminů, hypoxie indukované narkotiky, myokardiální ischemie jako důsledek farmakologicky indukované hypotenze a efekt kardiotonik na membránu myokardiálních buněk. [Koch--Weser, 4.)

Vzájemné vztahy jednotlivých typů lékových interakcí

Jak bylo již uvedeno v části o distribuci léků v biologických tekutinách, může léková interakce jednoho typu vést ke změně dalšího osudu léku. Kupříkladu vytěsnění léku z vazby na plasmu vede ke zvýšení farmakologicky účinného podílu léku v organismu, současně však vede ke zvýšení substrátu pro biotrans-formace, takže po předcházejícím zvýšení účinku sledovaného léku se může projevit snížení účinku i pod výchozí hodnoty. Podání Fenylbutazonu a Pelentanu vede ke zvýšení účinku Pelentanu na přechodnou dobu, ale pak se může ustavit nová rovnováha, kdy účinek Pelentanu bude nižší než-li před podáním Fenylbutazonu. Avšak ta časová sekvence, ve které byla hladina farmakologicky účinného Pelentanu excesivně zvýšena, může být pro pacienta fatální.

Závěr

Problém lékových interakcí se dostává do popředí ve všech oblastech medicíny.

Ačkoliv existuje všeobecná povědomost o významu tohoto jevu, jsou lékové interakce dosud považovány za něco okrajového. Velký počet léků podávaných téměř pacientu často dle předpisu několika lékařů, vede však k tomu, že interakci lavinovitě přibývá. Podávání několika léků je většinou z hlediska terapie zdůvodnitelné, ale je zřejmé, že počet současně podávaných léků často převyšuje optimum. Pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků je přímo úměrná počtu léků, které pacient dostává. V literatuře se uvádí, že hospitalizovaný pacient dostává průměrně šest léků současně. U nehospitalizovaných pacientů je pak nutno zvážit i ten fakt, že se často léčí sami a požívají léky volně distribuované.

Kdybychom měli k dispozici redukovanou terapeutickou paletu omezenou na 200 preparátů, pak existuje 19 900 možných párových kombinací mezi nimi. (2, 10.) I kdyby jenom zlomek z těchto možných párových interakcí vedl ke klinicky závažným interakcím, přesahuje jejich počet lékařovu schopnost mít je všechny na paměti a v paměti je trvale podržet. (12.) Studie zabývající se informovaností lékařů o lékových interakcích dospěly k závěru, že existuje zřejmá potřeba zlepšit efektivnost předávání informací o nežádoucích lékových interakcích, má-li být zabráněno iatrogennímu poškození (11).

Uvádí se, že dvěma třetinám nežádoucích účinků léků se lze vyhnout a předejít jim, přičemž polovina těchto odvrátitelných nežádoucích účinků, má za podklad lékové interakce. Objevuje se tedy potřeba informačního systému lékových interakcí, který by při svém uspořádání vycházel z potřeb farmako-therapie.

Všeobecně se zdůrazňuje fakt, že takovýto informační systém se neobejde bez strojového zpracování dat, to jest bez využití počítačů. (13.)

Z těchto důvodů je třeba věnovat studiu lékových interakcí trvalou pozornost.

Lékové interakce

Pod tímto pojmem rozumíme působení různých léků a jiných látek mezi sebou. Rozumíme tedy pod tímto pojmem nejružnější modifikace působení jednoho léku současně nebo následně podanou látkou jinou (prof. Květina). Proč hovořit o interakcích?

Lékaři by měli mít hluboké a důkladné znalosti o interakcích léků. I praktičtí lékaři by měli znát nejdůležitější interakce, nejdůležitější co do klinické závažnosti. Není to požadavek přemrštěný. Jedinečnost fenoménu interakce léků je v tom, že jde o přímý důsledek volního jednání lékaře. Lékař tím, že podá pacientovi léky, které spolu interagují, vyvolá něco, co by bez jeho rozhodnutí — a dá se říci příkazu — nebylo vzniklo. V tom je rozdíl interakcí od jiných forem nežádoucích účinků léků.

Tabulky interakcí léků

námi předložené jsou kompilací z dostupné literatury. Oprávnění k existenci jim snad dává fakt, že jsme použili abecedního řazení hesel, takže informace porůznu obsažené jsou zde shrnuty přehledněji, i když stručnost, nezbytná při tomto uspořádání, se může jevit přílišnou.

Jak tabulky používat

— Text je razen ve čtyřech sloupcích, označme si je od levého okraje A, B, C, D.

Ve sloupci A jsou abecedně razena hesla — názvy léků.

Ve sloupci B jsou pro každé heslo sloupce A uvedeny interagující léky, a to též v abecedním pořádku.

Ve sloupci C uvádíme výsledný efekt interakce.

Ve sloupci D je uveden mechanismus interakce, pokud je znám.

Ve sloupcích C a D jsou hesla ze sloupců A a B zmiňována jen jako „A“ a „B“.

— Jednotlivá hesla nejsou stejnorodá.

Může jít o čtyři následující možnosti:

- | | |
|-----------------------------|---------------------------|
| 1. Název indikační skupiny | Antikoagulancia perorální |
| 2. Chemický název skupinový | Kumariny |
| 3. Generický název | Bishydroxykumarin |
| 4. Název speciality | Pelentan |

Proto je nutno mít při hledání interakcí konkrétního léku tyto možnosti na paměti.

- Hesla jsou uvedena tak, jak byla v literatuře vyhledána, tabulky jsme nedoplňovali žádnými analogiemi.

— Existuje-li pro určitý pár hesel ve sloupci A a B více nežli jedna možná interakce [zpravidla jde pak o dvě] je heslo ve sloupci B opakováno a obe interakce jsou uvedeny samostatně.

Příklad

Fenylbutazon	Kumariny	Zvýšení účinku B	Vytěsnění z plasmy
	Kumariny	Zvýšení účinku B	Enzymová inhibice (Krátkodobé podávání Fenylbutazonu]

Hypothetická třetí možnost

Kumariny	Snížení účinku B	Enzymová indukce (Dlouhodobé podávání Fenylbutazonu)
----------	------------------	---

je klinicky nevýznamná, při dlouhodobém podávání Fenylbutazonu se uplatní vytěsnění z plasm, a proto není v tabulkách uvedena.

— Závěrem uvádíme tabulku inkompatibility antibiotik při parenterální aplikaci

— Písmeno CH řadíme pod C