

Lékové interakce na úrovni cytochromů P450 – Část I. Interakce na úrovni CYP3A4

Lucie Kousalová, Jana Baranová, Pavel Anzenbacher
Ústav farmakologie, LF UP, Olomouc

Tento souhrnný článek popisuje farmakokinetické lékové interakce na úrovni metabolismu zprostředkovaného cytochromem P450 (CYP) 3A4. CYP3A4 je nejrozšířenější formou všech cytochromů P450 a podílí se na většině známých přeměn léčiv, které probíhají za účasti cytochromů P450. Mezi léčiva, která jsou považována za typické substráty s velkým potenciálem k interakcím, patří většina makrolidových antibiotik (jako erytromycin), azolová antimykotika (itraconazol, ketokonazol) a blokátory kalciových kanálů s dihydropyridinovou strukturou (např. nifedipin). Lékové interakce na úrovni CYP3A4 jsou způsobeny jak indukcí tohoto enzymu tak inhibicí CYP3A4. Vzhledem k závažnosti případných nežádoucích účinků (zejména nebezpečí maligních arytmií) je třeba při současné medikaci vybírat z nabízených léčiv ty možnosti, kde jsou lékové interakce minimální.

Klíčová slova: lékové interakce, cytochromy P450, CYP3A4, inhibice, indukce, metabolismus.

DRUG INTERACTIONS BASED ON METABOLISM VIA CYTOCHROMES P450 – PART I. INTERACTIONS INVOLVING CYP3A4

This article describes pharmacokinetic drug interactions based on metabolism mediated by cytochrome P450 (CYP) 3A4. CYP3A4 is the most abundant form of cytochromes P450 and participates in metabolism of the majority of drugs with known metabolic pathways. Among drugs which are taken as typical CYP3A4 substrates with great interacting potential belong most of the macrolide antibiotics (e. g. erythromycin), azole antifungals (itraconazole, ketoconazole), and calcium channel blockers of dihydropyridine structure (as nifedipine). Drug interactions on CYP3A4 level are caused either by induction of this enzyme or by inhibition of CYP3A4. Concerning the relevancy of adverse effects (especially the danger of fatal arrhythmia) it is necessary to select the drugs which have minimum of drug interactions.

Key words: drug interactions, cytochromes P450, CYP3A4, inhibition, induction, metabolism.

Úvod

Cytochromy P450 jsou zodpovědné za většinu (odhaduje se asi 55 %) přeměn cizorodých látek v organismu⁽¹⁾. Na těchto dějích se podílejí zejména formy cytochromu P450 vyskytující se v játrech, v gastrointestinálním traktu (zejména v tenkém střevě), plicích, ledvinách, mozku a v menší míře i v dalších tkáních a orgánech (nosní sliznice, srdeční sval aj.)⁽²⁾. Podstatou chemických reakcí, ke kterým při metabolismu léčiv dochází, je téměř vždy reakce molekuly léčiva s aktivovaným atomem kyslíku. Právě tato aktivace molekuly kyslíku je dějem, který zásadně odlišuje cytochromy P450 od např. hemoglobinu, kdy je molekula kyslíku vázána vlastně stejným způsobem na hemové železo. Schopnost aktivovat kyslík je dána způsobem vazby (obecně interakce) navázané molekuly kyslíku s bílkovinnou částí cytochromu P450⁽³⁾. Cytochromů P450 (zkráceně CYP) bylo nalezeno v lidském genomu 59, z toho jsou prozkoumány především ty formy, které se podílejí na metabolismu cizorodých látek včetně léčiv. Těchto forem (dříve nesprávně nazývaných isoformy) je několik, nejdůležitějšími z nich jsou CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5 a CYP4F12. Rozdělení tzv. superrodiny (superfamily) enzymů CYP do rodin, podrodin a na jednotlivé enzymy je dáno podobností aminokyselinové struktury⁽⁴⁾. CYP3A4 je nejrozšířenější formou, v lidských játrech tvoří v průměru 30 % obsahu všech cytochromů P450. Jeho důležitost je dána tím, že se podílí na většině (asi 52 %) známých přeměn léčiv, které probíhají za účasti cytochromů P450. Jeho původní role

byla zřejmě zprostředkování metabolismu a obecně přeměn endogenních steroidů v játrech a v dalších orgánech (střevo, mozek aj.)⁽⁵⁾.

Hladiny CYP3A4 se zvyšují (jsou indukovány) po podání řady látek. Mezi ně patří např. barbituráty, některé steroidy (dexametazon), rifampicin a extrakt z třezalky tečkované⁽²⁾. Tato skutečnost je molekulární podstatou jednoho z typů farmakokinetických interakcí na základě metabolismu zprostředkovaného CYP3A4. Důsledkem tohoto typu interakcí je snížení hladiny metabolizované látky a vzrůst hladiny metabolitu. Dalším, velmi častým typem lékových interakcí na základě metabolismu cestou CYP3A4, je vlastně soutěž dvou či více léčiv vázících se na CYP3A4 o vazebné místo na tomto enzymu (tento mechanismus vede ke zvýšení hladiny „znevýhodněného“ léčiva). Takto se vzájemně inhibují např. blokátory vápníkových kanálů dihydropyridinové struktury (např. nifedipin) a prokinetikum cisaprid. Farmakokinetické interakce na základě popsaných principů měly v řadě případů závažné důsledky včetně selhání léčby nebo nežádoucích a toxických účinků vedoucích až k úmrtí pacienta (v důsledku významného zvýšení hladiny jednoho léčiva nebo obou současně podávaných léčivých přípravků)⁽²⁾.

Kvůli překrývání substrátové specifity mezi CYP3A4 a P-glykoproteinem (jedním z proteinových přenašečů zodpovědných za mnohočetnou lékovou rezistenci, MDR) a kvůli podobnostem inhibitorů a induktorů CYP3A4 a P-glykoproteinu je mnoho lékových interakcí společných pro P-glykoprotein a CYP3A4⁽⁶⁾.

Závažnější lékové interakce popsané u významných skupin léčiv metabolizovaných CYP3A4

Hypnotika, sedativa

Midazolam je velmi často používané krátkodobé hypnotikum – sedativum. Inhibice cytochromu 3A4 grapefruitovým džusem vede ke zpomalení absorpce a snižuje efekt prvního průchodu játry u midazolamu. To může mít za následek nadměrnou sedaci pacientů. Grapefruitový džus je v tomto případě kontraindikován⁽⁷⁾. Podobná situace platí i pro další substráty CYP3A4 – benzodiazepiny (triazolam, alprazolam) a zolpidem.

Diazepam je metabolizován především CYP2C, ale jedna z cest metabolismu vede rovněž za účasti CYP3A4. Proto je zde možno uvažovat o lékových interakcích jen v případě současného podání silných inhibitorů CYP3A4, jako jsou např. azoly nebo některá makrolidová antibiotika⁽⁸⁾.

Barbituráty (fenobarbital) jsou induktory CYP3A4 (jejich podání vede ke zvýšení aktivity enzymu), které snižují plazmatické hladiny léčiv biotransformovaných tímto enzymem (viz jednotlivé kapitoly)^(2, 4).

Neuroleptika

Quetiapin je derivát benzotiazepinu a používá se při léčbě pacientů s projevy psychózy. Primární cesta eliminace je přes jaterní metabolismus, na kterém se podílí především CYP3A4. Současné podávání léčiv, které indukují nebo inhibují tento enzym, může ovlivnit farmakokinetiku quetiapinu. Fenytoin a tioridazin zvyšují clearance quetiapinu, ketokonazol ji snižuje. Naopak žádné klinicky významné účinky cimetidinu – nespecifického inhibitoru P450, imipraminu (tricyklické antidepresivum), haloperidolu a risperidonu na farmakokinetiku quetiapinu nebyly zaznamenány. Úprava dávek je tedy potřebná, pokud je podáván současně s fenytoinem, tioridazinem nebo jinými induktory a inhibitory CYP3A4⁽⁹⁾.

Antidepresiva

Tricyklická antidepresiva (TCA) ani inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nemají žádné významné lékové interakce na úrovni CYP3A4⁽¹⁰⁾. Reboxetin, selektivní inhibitor norepinefrinu, je racemát a je převážně metabolizován CYP3A4. Ketokonazol snižuje clearance reboxetinu, proto by měla být upravena dávka reboxetinu pokud je podáván spolu s inhibitory CYP3A4. Sám reboxetin neovlivňuje clearance ostatních léčiv metabolizovaných CYP3A4⁽¹¹⁾.

Nefazodon, substrát a inhibitor jaterního CYP3A4, zvyšuje plazmatické koncentrace léčiv metabolizovaných CYP3A4, jako jsou terfenadin, astemizol, triazolam, alprazolam a midazolam⁽¹²⁾. Přerušení léčby nefazodonom se při souběžné terapii s benzodiazepiny projevuje jako symptomy z vysazení⁽¹³⁾.

Analgetika

Metabolismus metadonu je ovlivněn inhibitory a induktory CYP3A4. Indukce CYP3A4 rifampicinem a případně dalšími induktory CYP3A4 způsobuje urychlení metabolismu metadonu a snížení jeho plazmatických hladin a jako

následek se mohou projevit symptomy z vysazení⁽¹⁴⁾. Metabolismus paracetamolu je poměrně složitý a jedna z cest je zřejmě s účastí CYP3A4, nicméně tato skutečnost není klinicky významná⁽¹⁵⁾. U ostatních analgetik nebyly popsány významné lékové interakce na úrovni CYP3A4.

Nesedativní antihistaminika

Terfenadin a astemizol jsou proléčiva, pro která je typický efekt prvního průchodu játry („first – pass“ efekt) za účasti CYP3A. S tím souvisí i nebezpečí kardiotoxicity, protože nemetabolizované formy těchto látek vykazují syndrom long QT intervalu (též nazývané jako „chinidin – like“ účinky). U obou léčiv byla pozorována život ohrožující srdeční arytmie charakterizovaná změnou srdeční repolarizace a prolongací QT intervalu, pokud byly současně podány inhibitory CYP3A4^(5, 16).

Loratadin je také substrátem CYP3A4, je však rovněž významně metabolizován jinými cestami (např. s účastí CYP2D6). Inhibice jeho metabolismu ale způsobuje významnou sedaci a vedlejší účinky na CNS. Pro terfenadin, astemizol, loratadin obecně platí, že současné podání typických substrátů a inhibitorů CYP3A4 (ketokonazol, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, nefazodon, fluvoxamin, fluoxetin, sertralin, omeprazol aj., viz jednotlivé kapitoly) může způsobit jejich akumulaci. Za bezpečné se proto považují kombinace nesedativních antihistaminik s léčivy, která nejsou primárně metabolizována CYP3A4, jako jsou flukonazol, azitromycin, paroxetin, venlafaxin, tricyklická antidepresiva⁽⁴⁾.

Fexofenadin, aktivní metabolit terfenadinu, je jediné nesedativní antihistaminikum, které není biotransformováno cytochromy P450 a kde farmakokinetické interakce na této úrovni nepřicházejí v úvahu⁽⁴⁾.

Antiarytmika III. třídy

Antiarytmika III. třídy, zvláště amiodaron (širokospektré antiarytmikum), si získala popularitu v posledních letech. Dále sem patří bretylium, dofetilid, ibutilid a sotalol. Amiodaron je metabolizován hlavně CYP3A4 a tato skutečnost otevírá možnosti lékových interakcí se substráty a inhibitory CYP3A4, zejména s látkami, jako jsou azoly či makrolidová antibiotika. U sotalolu nebezpečí interakcí na úrovni enzymů CYP není, protože toto léčivo nepodléhá biotransformaci s účastí cytochromů P450⁽¹⁷⁾.

Antikoagulancia – warfarin

Preparáty warfarinu obsahují dva diastereomery, R-warfarin a S-warfarin. Oba jsou účinné, účinnost R-warfarinu je však jen 30% ve srovnání s S-enantiomerem. Na jeho metabolismu se podílí několik forem cytochromu P450: CYP2C9 přeměňuje S-warfarin, CYP3A4 a CYP1A2 pak druhý stereoizomer. I když se zdá na první pohled vliv metabolismu R-warfarinu méně významný, je třeba si uvědomit, že hladiny méně účinného R-warfarinu v lidské plazmě jsou vyšší než S-warfarinu, což do jisté míry kompenzuje jeho nižší účinnost. Proto i lékové interakce na úrovni CYP3A4 zde mohou hrát roli, a to především u látek, které jsou silnými inhibitory tohoto enzymu (itraconazol, ketokonazol, cimetidin, erytromycin, klaritromycin, amiodaron, ne-

fazodon, fluvoxamin, fuoxetin a sertralin). V těchto případech se doporučuje monitorovat účinky warfarinu, případně upravit jeho dávku⁽⁴⁾.

Hypolipidemia - statiny

Inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzym A (HMG-CoA) reduktázy – simvastatin, lovastatin, cerivastatin a atorvastatin – jsou biotransformovány v játrech především CYP3A4. Klinické studie ukazují, že riziko vzniku nežádoucích účinků (jako myopatie, rabdomyolýza) se zvyšuje při současném podávání statinů s látkami, které silně interagují s CYP3A4. Farmakokinetické interakce byly potvrzeny u současného užívání atorvastatinu, cerivastatinu, simvastatinu nebo lovastatinu a typických substrátů a inhibitorů CYP3A4 jako jsou cyklosporin A, azolová antimykotika (ketokonazol, itraconazol), inhibitory HIV proteázy (ritonavir), makrolidová antibiotika (erytromycin, azitromycin, klaritromycin) nebo nefazodon a midazolam (antidepresivum). Vzhledem k důsledkům těchto interakcí je doporučeno snížení dávek statinů při současném podávání např. lovastatinu a cyklosporinu, erytromycinu nebo itraconazolu na 25 %, u simvastatinu rovněž, a u atorvastatinu na 5 % při interakci s itraconazolem a na 75 % při současném podávání erytromycinu⁽¹⁸⁾. Cerivastatin musel být dokonce kvůli nebezpečí rabdomyolýzy stažen z trhu v roce 2001.

Pravděpodobně nejdůležitější byly lékové interakce studovány u simvastatinu. Simvastatin je hypolipidemikum, u kterého byla pozorována rabdomyolýza a hepatitida u pacientů, kteří užívali dávky převyšující 40 mg léčiva za den. Inhibitory CYP3A4 zvyšují výskyt toxicity simvastatinu. Např. diltiazem zvyšuje sérové hladiny simvastatinu a lovastatinu a je tedy potřebné snížit jejich dávky při této kombinaci látek⁽¹⁹⁾.

Substrátem CYP3A4 je i clopidogrel, inhibitor agregace krevních destiček. Tato látka je aktivována CYP3A4. Atorvastatin, substrát CYP3A4, kompetitivně inhibuje tuto aktivaci, a proto se doporučuje používat statiny, které nejsou metabolizovány CYP3A4 (pravastatin a fluvastatin)⁽²⁰⁾.

Plazmatická hladina statinů může být naproti tomu snížena interakcí s induktory CYP3A4 v důsledku zvýšení hladin a aktivit tohoto enzymu. Příkladem induktorů jsou např. barbituráty, troglitazon nebo rifampicin (silný induktor CYP3A4)⁽²¹⁾.

Fluvastatin je metabolizován CYP2C9 – u něj tedy lze uvažovat o interakcích např. s warfarinem⁽²²⁾. Pravastatin je metabolizován jinými cestami a nebezpečí interakcí na úrovni CYP3A4 se neuvádí⁽²¹⁾.

Rosuvastatin a pitavastatin⁽²³⁾ jsou nové inhibitory HMG-CoA reduktázy. CYP3A4 hraje minoritní roli v metabolismu rosuvastatinu a metabolismus pitavastatinu není podle známých údajů CYP3A4 zprostředkován, což snižuje možnost vzniku lékových interakcí na úrovni tohoto enzymu. Minoritní role CYP3A4 v metabolismu rosuvastatinu se projevila při interakci s itraconazolem mírným zvýšením jeho plazmatické koncentrace, které však pravděpodobně není klinicky významné⁽²⁴⁾.

Prokinetika

Prokinetikum cisaprid se používá pro léčbu poruch motility gastrointestinálního traktu. Od roku 1993 bylo hlášeno

341 případů srdečních arytmií zahrnujících ventrikulární tachykardii a fibrilaci, torsades de pointes a long QT syndrom (podobně jako u terfenadinu), které v osmdesáti případech skončily smrtí⁽²⁵⁾. Kvůli závažným lékovým interakcím byl cisaprid stažen v USA z trhu, v České republice je k dispozici s příslušnou dokumentací varující před nežádoucími účinky⁽²⁶⁾. V české literatuře bylo upozornění na lékové interakce cisapridu uveřejněno již v roce 1997⁽²⁷⁾.

Farmakokinetické interakce s cisapridem zahrnují především inhibici enzymu CYP3A4 (který se primárně účastní na metabolismu cisapridu). Zablokování tohoto enzymu tedy vede ke zvýšení hladin podaného cisapridu. Makrolidová antibiotika klaritromycin, erytromycin, roxitromycin a troleandomycin jsou inhibitory CYP3A4 (viz příslušná skupina léčiv) a neměla by být podávána spolu s cisapridem. Alternativou je azitromycin. Obdobně i azolová antimykotika jako flukonazol, itraconazol a ketokonazol, patří mezi inhibitory CYP3A4 a jejich současnému užívání s cisapridem je třeba se vyhnout. Z antidepresiv není vhodné kombinovat s cisapridem nefazodon, fluvoxamin a fluoxetin. V tomto případě je třeba volit jako alternativu citalopram a paroxetin⁽⁴⁾. Inhibitory HIV proteázy amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir a saquinavir jsou také inhibitory CYP3A4. Kombinace cisapridu s těmito inhibitory proteázy se nedoporučuje, ačkoliv saquinavir se zdá být klinicky nevýznamným inhibitorem CYP3A4. Ani kombinace cisapridu s amiodaronem, cimetidinem (alternativou jsou famotidin, nizatidin, ranitidin nebo inhibitory protonové pumpy), diltiazemem a verapamilem (alternativou jsou dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů), grapefruitovým džusem, izoniazidem, metronidazolem, chininem, quinupristinem/dalfopristinem a zileutonem (montelukast jako alternativní řešení) není vhodná. Není vhodné používat cisaprid s antiarytmiky I.a a III. třídy, nebo s adenosinem, bepridilem, cyklobenzaprinem, droperidolem, haloperidolem, nifedipinem, fenothiazepinovými antipsychotiky, tricyklickými a tetracyklickými antidepresivy nebo vasopresinem, protože se může projevit prolongace QT intervalu jako nežádoucí účinek⁽¹⁶⁾. Opatrnost je doporučována, pokud jsou současně podávány antracykliny, cotrimoxazol, enfluran, halotan, isofluran nebo propofol s cisapridem⁽²⁵⁾.

Naproti tomu metabolismus prokinetika itopridu není (na rozdíl od cisapridu a mosapridu) ovlivněn CYP3A4, a tudíž ani typickými inhibitory CYP3A4 ketokonazolem, cimetidinem, erytromycinem a klaritromycinem⁽²⁸⁾.

Antidiabetika

Troglitazon, rosiglitazon a pioglitazon patří do skupiny tiazolidindionů – perorálních antidiabetik pro léčbu diabetes mellitus 2. typu. Troglitazon a pioglitazon je metabolizován CYP3A4 a 2C8, zatímco rosiglitazon je předně biotransformován CYP2C8, proto možnost lékových interakcí je větší u troglitazonu a pioglitazonu⁽²⁹⁾. Nejdůležitějším zjištěním je zde však indukce CYP3A4 prokázána in vivo a in vitro především u troglitazonu, která by mohla vést k rychlejšímu metabolismu souběžně podávaných léčiv⁽³⁰⁾.

Glibenklamid je metabolizován CYP2C9, 2C19 a 3A4. V klinické studii bylo prokázáno, že současné užívání bosentanu, antagonisty endotelinového receptoru a glibenklamidu

vede ke snížení plazmatických hladin obou látek vzhledem k tomu, že se jedná o induktory CYP3A4⁽³¹⁾.

Imunosupresiva

Cyklosporin A a tacrolimus jsou široce používány u pacientů po transplantacích, s cílem zabránit rejekci transplantátu. Obě léčiva mají úzkou terapeutickou šíři, a proto je nezbytné monitorovat jejich hladiny v krvi. Jsou metabolizovány převážně cytochromem 3A4. Proto zde platí nebezpečí lékových interakcí s dalšími látkami, které jsou substráty, inhibitory a induktory CYP3A4. Většina případů je v tomto příspěvku uvedena u jednotlivých léčiv a skupin léčiv (azoly, makrolidy). Rovněž u nifedipinu a podobných látek dihydropyridinového typu lze očekávat klinicky významnou interakci v důsledku kompetice obou látek o CYP3A4. V dlouhodobé retrospektivní studii byla prokázána potřeba snížení dávkování tacrolimu až o jednu třetinu u hypertenzních pacientů po transplantaci jater⁽³²⁾.

Významné interakce byly zaznamenány u současného požití látek rostlinného původu – grapefruitového džusu a extraktu třezalky. Mechanismus účinku u obou látek je rozdílný, protože u složek grapefruitového džusu se jedná o snížení hladin CYP3A4, zatímco u extraktu třezalky o indukci, tedy o významné zvýšení obsahu tohoto enzymu. Proto podávání grapefruitového džusu vede k nárůstu hladin imunosupresiv a tím ke zvýšení jejich toxicity, zatímco současné podání třezalkového extraktu se projeví v poklesu hladin obou imunosupresiv vedoucím až k odmítnutí transplantátu v důsledku selhání léčby^(33, 34).

Perorální kontraceptiva

Plazmatické hladiny estrogenu – substrátu CYP3A4 – mohou být sníženy antituberkulotikem rifampicinem v důsledku indukce CYP3A4. K tomuto jevu může docházet i u současného podání dalších induktorů CYP3A4 (karbamazepin, fenobarbital, troglitazon, fenytoin)⁽⁴⁾. Syntetický derivát estrogenu, etinylestradiol, je typickým substrátem CYP3A4. Tato látka je složkou přibližně tří desítek léčiv registrovaných v ČR. Selhání účinku kontraceptiva bylo u etinylestradiolových preparátů popsáno již před třiceti lety a bylo úspěšně vysvětleno právě indukcí CYP3A4 současně podávanými barbituráty nebo rifampicinem⁽²⁾.

Makrolidová antibiotika

Řada makrolidových antibiotik, zvláště erytromycin, troleandomycin, klaritromycin a roxitromycin jsou substráty CYP3A4, jsou však současně také inhibitory metabolismu zprostředkovaného CYP3A4 a mohou proto být zodpovědné za toxicitu ostatních současně podávaných léčiv, protože způsobují snížení jejich clearance. Principem inhibice je ireverzibilní kovalentní vazba metabolitu na hem cytochromu P450, a jedná se tedy o velmi účinnou nekompetitivní inhibici. Mezi léky, které mají klinicky významné farmakokinetické interakce s makrolidy, patří řada v tomto článku uvedených, důležitých substrátů CYP3A4, jako např. některé benzodiazepiny (midazolam a triazolam), imunosupresiva (cyklosporin, tacrolimus), antiastmatika (teofyllin), opioidní analgetika (alfentanil), antiepileptika (fenytoin, karbamazepin), kalcio-

vé blokátory (verapamil, nifedipin, felodipin), nesedativní antihistaminika (terfenadin, astemizol), cisaprid, antikoagulancia (warfarin) a sildenafil (zde dochází při současné medikaci s erytromycinem k výraznému zvýšení hladin)⁽³⁵⁾. K alternativnímu řešení může sloužit azitromycin, u kterého k inhibici CYP3A4 nedochází⁽³⁶⁾.

Ketolidy reprezentují novou podskupinu makrolidových antibiotik. Telitromycin, první ketolid, vykazuje in vitro aktivitu proti respiračním patogenům včetně *Streptococcus pneumoniae*, rezistentního na peniciliny a erytromycin. Dlouhý biologický poločas umožňuje podání jednou denně per os. Telitromycin je substrát pro CYP3A4 a také inhibuje metabolismus léčiv zprostředkovaný CYP3A4. V literatuře je proto popsáno upozornění na výskyt klinicky signifikantních interakcí s dalšími lékovými substráty CYP3A4 (zejména prodloužení intervalu QT, které je možné především u starších pacientů⁽³⁷⁾).

Antivirotika (HIV)

HIV infekce a její léčba je spojena s rozvojem metabolických komplikací, ke kterým patří hyperlipidemie, diabetes mellitus, hypertenze, lipodystrofie a osteopenie. Kombinovaná antiretrovirální terapie, která zahrnuje inhibitory proteázy, přispěla významně k účinnosti terapie HIV pozitivních pacientů, ale poukázala také na možnosti lékových interakcí. Bezpečná farmakologická léčba vyžaduje pochopení lékových interakcí mezi antiretrovirálními látkami a léky používanými na léčbu metabolických komplikací. Všechny inhibitory HIV proteázy jsou metabolizovány CYP3A4. Podávání inhibitorů proteázy může vést ke zvýšení nebo snížení koncentrací současně užívaných léčiv a plazmatická koncentrace inhibitorů proteázy může být ovlivněna jinými léky. Ritonavir je nejsilnější inhibitor CYP3A4. Inhibitor nenukleosidové reverzní transkriptázy delavirdin ireverzibilně inhibuje CYP3A4, zatímco nevirapin a efavirenz jsou induktory CYP3A4. Laktonová prolečiva simvastatin a lovastatin by neměla být kvůli lékovým interakcím používána v kombinaci s inhibitory proteáz, atorvastatin jen s opatrností. Signifikantní interakce a toxicita mohou vykazovat i blokátory kalciových kanálů a repaglinid, pokud jsou podávány s inhibitory HIV proteázy, protože jsou metabolizovány CYP3A4⁽³⁸⁾.

Zajímavou možností využití lékových interakcí je kombinace dvou léčiv, metabolizovaných stejným enzymem (zde CYP3A4), v jednom preparátu. Lopinavir/ritonavir je kombinací dvou inhibitorů HIV proteázy a je novým léčivem, které se používá k antiretrovirální terapii u HIV pozitivních pacientů. Používá se kombinace lopinaviru a nízké dávky ritonaviru. Subterapeutická dávka ritonaviru (silného inhibitoru CYP3A4) inhibuje metabolismus lopinaviru a tím zvyšuje jeho plazmatickou koncentraci ve srovnání s monoterapií lopinavirem (39). Mechanismus oslabení metabolismu na úrovni CYP3A4 ritonavirem je často používán, aby se zlepšila systémová dostupnost současně podávaných inhibitorů proteáz⁽⁴⁰⁾.

Antimykotika

Ketokonazol, itrakonazol a clotrimazol patří mezi triazolová antimykotika, která blokují metabolismus substrátů

Tabulka 1. Přehled substrátů a látek interagujících s CYP3A4, typických inhibitorů a induktorů CYP3A4

| substráty nebo látky interagující s CYP3A4 | | typické inhibitory CYP3A4 |
|--|-------------------------------|---|
| Alfentanil | Loratadin | Amiodaron |
| Alpidem | Losartan | Bromokryptin |
| Alprazolam | Lovastatin | Cimetidin |
| Ambroxol | Meloxicam | Clotrimazol |
| Amiodaron | Metadon | Cyklosporin |
| Amitriptylin | Mibefradil | Danazol |
| Astemizol | Midazolam | Diltiazem |
| Atorvastatin | Mifepriston | Ergotamin |
| Budesonid | N-hydroxyarginin | Erytromycin |
| Bupivakain | Nefazodon | Etinylestradiol |
| Buprenorfin | Nevaripin | Flukonazol |
| Buspiron | Nifedipin | Fluoxetin |
| Cisaprid | Nikardipin | Fluvoxamin |
| Citalopram | Nimodipin | Gestoden |
| Cyklobenzaprin | Nisoldipin | Grapefruitový džus |
| Cyklofosfamid | Nitrendipin | Chinidin |
| Cyklosporin A, G | Omeprazol | Indinavir |
| Dapson | Paklitaxel | Itrakonazol |
| Dehydroepiandrosteron | Pantoprazol | Ketokonazol |
| Delaviridin | Paracetamol | Klaritromycin |
| Dexametazon | Pimozid | Midazolam |
| Dextrometorfan | Progesteron | Mikonazol |
| Diazepam | Propafenon | Nefazodon |
| Digitoxin | Rapamycin | Nifedipin |
| Diltiazem | Retinová kyselina (tretinoin) | Nikardipin |
| Docetaxel | Rifabutin | Omeprazol |
| Erytromycin | Ritonavir | Progesteron |
| 17β-estradiol | Ropivakain | Ritonavir |
| Etinylestradiol | Salmeterol | Saquinavir |
| Etylmorfin | Saquinavir | Testosteron |
| Etoposid | Sertralin | Troleandomycin |
| Extrakt třezalky | Sildenafil | Verapamil |
| Felodipin | Simvastatin | |
| Fentanyl | Sufentanil | |
| Finasterid | Sulfametoxazol | typické induktory CYP3A4 |
| Flutamid | Tacrolimus | Dexametason |
| Gallopamil | Tamoxifen | Fenobarbital |
| Gestoden | Teniposid | Fenytoin |
| Granisetron | Terbinafin | Karbamazepin |
| Haloperidol | Terfenadin | Rifabutin |
| Chinidin | Tergurid | Rifampicin |
| Ifosfamid | Testosteron | Troglitazon |
| Imipramin | Tetrahydrokanabinol | Třezalka tečkovaná (hypericum perforatum) |
| Indinavir | Teofyllin | |
| Irinotecan | Tolterodin | |
| Ivermectin (veterinarium) | Triazolam | |
| Karbamazepin | Trimetadon | |
| Klaritromycin | Troglitazon | |
| Klomipramin | Troleandomycin | |
| Klozapin | Verapamil | |
| Kodein | Vinblastin | |
| Kolchicin | (R-)Warfarin | |
| Kortisol | Zatosetron | |
| Lansoprazol | Zolpidem | |
| Lidokain | Zopiklon | |
| Lisurid | | |

biotransformovaných CYP3A4. Tyto látky jsou silnějšími inhibitory CYP3A4 než flukonazol, jak vyplývá z rozsahu hodnot inhibičních konstant (K_i) zjištěných v pokusech *in vitro*. Čím nižší je hodnota K_i , tím menší koncentrace látky je zapotřebí k inhibici enzymu – u clotrimazolu a ketokonazolu je to okolo 0.01 μM , u itraconazolu 0.27 μM a u flukonazolu jsou uváděny hodnoty o jeden až dva řády vyšší⁽¹⁸⁾. Principem interakce azolů s CYP3A4 je velmi pevná vazba dusíkového atomu

látky na hemové železo. Tato vazba je tak významná, že interakce s ostatními léčivými, které jsou substráty CYP3A4, jsou velmi zásadně ovlivněny – další molekuly druhého léčiva se nemohou v aktivním místě enzymu dobře „prosadit“ a hladiny druhého léčiva zůstávají vysoké. Proto je třeba vždy při úvaze o preskripci azolů mít možnost interakce s ostatními léčivými (substráty, inhibitory CYP3A4) na paměti⁽⁴¹⁾.

Vzhledem k tomu, že CYP3A4 se účastní přeměny většiny léčiv (viz Úvod), je třeba zmínit jen případy, kdy interakce mohou vést k velmi závažným nežádoucím účinkům. Typickými případy byly v minulosti interakce azolů s nesedativními antihistaminiky terfenadinem a astemizolem, které měly za následek úmrtí pacientů⁽⁵⁾. Všechna triazolová antimykotika vykazují kardiotoxicitu. Ketokonazol a itraconazol způsobují prolongaci QT intervalu u pacientů léčených současně astemizolem nebo terfenadinem, ale i prokinetikem cisapridem⁽⁴¹⁾.

Dalšími typickými substráty CYP3A4, u kterých byly lékové interakce v důsledku současného podávání azolů (itraconazolu, ketokonazolu) vedoucí k možnému překročení terapeutických hladin popsány, jsou blokátory vápníkových kanálů (nifedipin, nitrendipin aj.), benzodiazepiny (alprazolam, midazolam a diazepam), imunosupresiva (cyklosporin a tacrolimus), digoxin (zde se jedná spíše o interakci na úrovni P-glykoproteinu), inhibitory HIV proteázy (ritonavir a saquinavir), warfarin, sildenafil a některá makrolidová antibiotika (erytromycin, klaritromycin a josamycin)^(18, 41). Interakce se statiny byly již uvedeny výše. Naproti tomu současné podání významných induktorů CYP3A4 jako je rifampicin může vést ke snížení hladin itraconazolu a k selhání jeho účinku⁽⁴¹⁾.

Itraconazol značně zvyšuje účinek dexametazonu, doporučuje se sledování pacientů léčených dexametazonem, pokud je jejich terapie kombinovaná s itra-

conazolem a nebo jiným silným inhibitorem CYP3A4⁽⁴²⁾.

Interakce s teofyllinem je rovněž možná, i když se při metabolismu teofyllinu účastní i další enzymy (CYP1A2). Vzhledem k významné interindividuální variabilitě aktivit CYP3A4 a dalších enzymů a závislosti na dosud ne zcela poznaných faktorech (např. indukci složkami potravy) se doporučuje rozhodně sledovat hladiny teofyllinu při současné terapii uvedenými azoly⁽⁴⁾.

Itrakonazol a naftifinové antimykotikum terbinafin se odlišují cestou metabolismu v organismu a tím i v lékových interakcích. Terbinafin na rozdíl od itraconazolu – mocného inhibitoru CYP3A4 – má v důsledku různých cest metabolismu relativně malý potenciál pro lékové interakce, což činí terbinafin lékem volby při léčbě kožních plísňových infekcí zejména u imunokompromitovaných pacientů, kteří často podstupují kombinovanou terapii⁽⁴³⁾.

Antimalarika

Meflochin a chinin jsou metabolizovány hlavně CYP3A4. Rifampicin jako silný induktor CYP3A4 způsobuje pokles jejich plazmatické koncentrace. Proto je nutné optimalizovat individuálně dávkování meflochinu a chininu, aby bylo zabráněno riziku případného vzniku rezistence na léčbu malárie. Pokud je možno, je lepší se kombinaci rifampicinu a meflochinu raději vyhnout⁽⁴⁴⁾.

Rostlinná léčiva

Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rostlinné antidepresivum, je jedním z nejčastěji používaných rostlinných preparátů. Dostupná data z klinických studií a případy dokládají, že jedna z hlavních složek extraktu třezalky, hyperforin, je významným induktorem CYP3A4 a P-glykoproteinu⁽⁴⁵⁾. Příkladem konvenční farmakologické léčby, která podléhá významné indukci CYP3A4 způsobené třezalkou, je cyklosporin. Třezalka způsobuje snížení plazmatické hladiny cyklosporinu, což vede v některých případech až k odmítnutí transplantátu^(34, 46). Není to ovšem jediný případ podstatného snížení hladin léčiva po podání třezalkového extraktu: podobně tomu bylo např. u simvastatinu⁽⁴⁷⁾, antivirotik indinaviru a saquinaviru a orálních kontraceptiv. Interakce třezalkových preparátů s léčivy jsou předmětem upozornění v odborné literatuře^(48, 49) a jsou uváděny jako typický příklad, kdy na první pohled neškodné „přírodní“ léčivo může způsobit závažné nežádoucí účinky⁽⁵⁰⁾.

Literatura

1. Anzenbacher P, Anzenbacherová E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell Mol Life Sci.* 2001; 58(5–6): 737–747.
2. Guengerich FP. Role of cytochrome P450 in drug-drug interactions. *Adv Pharmacol.* 1997; 43: 7–35.
3. Zuber R, Anzenbacherová E, Anzenbacher P. Cytochromes P450 and experimental models of drug metabolism. *J Cell Mol Med* 2002; 6: 189–198.
4. Johnson MD, Newkirk G, White JE Jr. Clinically significant drug interactions. *Postgrad. Med.* 1999; 105: 193–222.
5. Thummel KE, Wilkinson GR. In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1998; 38: 389–430.
6. Lin JH, Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2003; 1: 59–98.
7. Goho C. Oral midazolam-grapefruit juice interaction. *Pediatr Dent* 2001; 23 4: 365–366.
8. Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 210–258.
9. DeVane CL, Nemeroff CB. Clinical pharmacokinetics of quetiapine: a typical antipsychotic. *Clin Pharmacokinet* 2001; 7: 509–522.
10. Sawada Y, Ohtani H. Pharmacokinetics and drug interactions of antidepressive agents. *Nippon Rinsho* 2001; 8: 1539–1545.
11. Fleishaker JC. Clinical pharmacokinetics of reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of patient with depression. *Clin Pharmacokinet* 2000; 6: 413–427.
12. Ellingrod VL, Perry PJ. Nefazodone: a new antidepressant. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 24: 2799–2812.

Grapefruitový džus

Bergamotin a některé jeho deriváty, složky grapefruitového džusu, jsou známými ireverzibilními inhibitory cytochromu CYP3A4. Grapefruitový džus působí inhibicí presystémového metabolismu léčiv v tenkém střevě. Jedna sklenice džusu může zlepšit biodostupnost léčiva po podání per os tak, že buď zvýší jeho účinnost nebo zesílí jeho nežádoucí účinky (zejména pokud je terapeutický index léčiva úzký). Pacienti by měli být upozorněni na možnost vzniku interakcí při současném podání tohoto džusu a některých léčiv, které jsou přeměňovány za účasti CYP3A4^(51, 52). K nejvýznamnějším účinkům grapefruitového džusu patří jeho efekt na biodostupnost cyklosporinu, některých statinů a některých antagonistů kalciových kanálů, jako jsou dihydropyridiny, diltiazem a verapamil, které jsou substráty CYP3A4⁽⁵³⁾.

Grapefruitový džus zvyšuje rovněž biodostupnost halofantrinu, antimalarika metabolizovaného CYP3A4, inhibicí tohoto enzymu přítomného v enterocytech. Na druhé straně se tím zvyšuje i riziko výskytu prolongace QT intervalu (nežádoucí účinek halofantrinu)⁽⁵⁴⁾.

Závěr

Lékové interakce na úrovni metabolismu zprostředkovaného CYP3A4 jsou způsobeny jak indukcí tohoto enzymu (vedoucí k popsáným případům snížení hladin antivirotik, orálních kontraceptiv, imunosupresiv), tak inhibicí CYP3A4 buď látkami, které jsou současně substráty (statiny, blokátory vápníkových kanálů aj.) nebo látkami, které velmi pevně obsadí vazebné místo enzymu a znemožní tak účinnou eliminaci léčiva (azoly, některá makrolidová antibiotika, případně jinými mechanismy sníží aktivity CYP3A4 (složky grapefruitového džusu). Vzhledem k závažnosti případných nežádoucích účinků (zejména nebezpečí maligních arytmií) je třeba při současné medikaci vybírat z nabízených léčiv ty možnosti, kde jsou lékové interakce minimální.

Poděkování: Autorka (L. K.) děkuje za finanční podporu lékařské fakultě Univerzity Palackého v Olomouci (grant 12101107)

13. Ninan PT. Pharmacokinetically induced benzodiazepine withdrawal. *Psychopharmacol Bull* 2001; 4: 94–100.
14. Lotsch J, Skarke C, Tegeder I, Geisslinger G. Drug interactions with patient-controlled analgesia. *Clin Pharmacokinet* 2002; 1: 31–57.
15. Bessems JG, Vermeulen NP. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Crit Rev Toxicol* 2001; 1: 55–138.
16. Sovová E, Doupal V, Lukl J. Léky a lékové interakce vedoucí k long QT⁺ syndromu – myslíme na ně? *Klin. farmakol. farmacie* 2001; 15: 21–23.
17. Yamreudeewong W, DeBisschop M, Martin L, Lower D. Potentially significant drug interactions of class III antiarrhythmic drugs. *Drug Saf.* 2003; 6: 421–438.
18. Martin-Facklam M, Drewe J, Haefeli WE. Arzneimittel-Interaktionen am Cytochrom P450-System. *Dtsch. Med. Wschr.* 2000; 125: 63–67.
19. Kanathur N, Mathai MG, Byrd RP Jr, Fields CL, Roy TM. Simvastatin-diltiazem drug interaction resulting in rhabdomyolysis and hepatitis. *Tenn Med* 2001; 9: 339–341.
20. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003; 1: 32–37.
21. Paoletti R, Corsini A, Bellosa S. Pharmacological interactions of statins. *Atherosclerosis Supplements* 2002; 3: 35–40.
22. Trilli LE, Kelley CL, Aspinall SL, Kroner BA. Potential interaction between warfarin and fluvastatin. *Ann Pharmacother.* 1996; 12: 1399–1402.
23. Bolego C, Poli A, Cignarella A, Catapano AL, Paoletti R. Novel statins: pharmacological and clinical results. *Cardiovasc Drug Ther* 2002; 3: 251–257.
24. Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, Warwick MJ, Schneck DW, Cantarini MV. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 4: 322–329.

25. Michalets EL, Williams CR. Drug interactions with cisapride: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2000; 1: 49-75.
26. Souhrn údajů o přípravku Prepulsid. Státní ústav pro kontrolu léčiv 15.3.2000.
27. Doležal T. Lékové interakce cisapridu. *Remedia* 1997; 7: 312-313.
28. Mushiroda T, Douya R, Takahara E, Nagata O. The involvement of flavin-containing monooxygenase but not CYP3A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastroprokinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate. *Drug Metab Dispos* 2000; 10: 1231-1237.
29. Lobevirtz HE. Differentiating members of the thiazolidinedione class: a focus on safety. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18 (Suppl 2): 23-29.
30. Sahi J, Black CB, Hamilton GA et al. Comparative effects of thiazolidinediones on in vitro P450 enzyme induction and inhibition. *Drug Metab Disposition* 2003; 31: 439-446.
31. van Giersbergen PL, Treiber A, Clozel M, Bodin F, Dingemans J. In vivo and in vitro studies exploring the pharmacokinetic interaction between bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, and glyburide. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 4: 253-261.
32. Seifeldin RA, Marcos-Alvarez A, Gordon FD, Lewis WD, Jenkins RL. Nifedipine interaction with tacrolimus in liver transplant recipients. *Ann Pharmacother*. 1997; 31: 571-575.
33. Egashira K, Fukuda E, Onga T et al. Pomelo-induced increase in the blood level of tacrolimus in a renal transplant patient. *Transplantation* 2003; 7: 1057.
34. Mai I, Kruger H, Budde K, John A, Brockmoller J, Neumayer HH, Roots I. Hazardous pharmacokinetic interaction of St John's Wort (*Hypericum perforatum*) with the immunosuppressant cyclosporin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 500-502.
35. Muirhead GJ, Faulkner S, Harness JA, Taubel J. The effects of steady-state erythromycin and azithromycin on the pharmacokinetics of sildenafil in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53 (Suppl 1): 37-43.
36. Pea F, Furlan M. Pharmacokinetic aspects of treating infections in the intensive care unit: focus on drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2001; 11: 833-868.
37. Shain CS, Amsden GW. Telithromycin: the first of the ketolides. *Ann Pharmacother*. 2002; 3: 452-464.
38. Fichtenbaum CJ, Gerber JG. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. *Clin Pharmacokinet* 2002; 14: 1195-1211.
39. No authors listed. Lopinavir/Ritonavir: A protease-inhibitor combination. *The Medical Letter* 2001; 43: 1-2.
40. Qazi NA, Morlese JF, Pozniak AL. Lopinavir/ritonavir (ABT-378/r). *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 315-327.
41. Katz HI. Drug Interactions of the newer oral antifungal agents. *Br J Dermatol*. 1999; 141 (Suppl 56): 26-32.
42. Varis T, Kivisto KT, Backman JT, Neuvonen PJ. The cytochrome P450 3A4 inhibitor itraconazole markedly increases the plasma concentrations of dexamethasone and enhances its adrenal-suppressant effect. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 5: 487-494.
43. Millikan LE. Role of oral antifungal agents for the treatment of superficial fungal infections in immunocompromised patients. *Cutis* 2001; 68 (Suppl 1): 6-14.
44. Ridditid W, Wongnawa M, Mahatthanatrakul W, Chaipol P, Sunbhanich M. Effect of rifampin on plasma concentrations of mefloquine in healthy volunteers. *J Pharm Pharmacol* 2000; 10: 1265-1269.
45. Dresser GK, Schwartz UI, Wilkinson GR, Kim RB. Coordinate induction of both cytochrome P450 3A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 41-50.
46. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M. Acute heart transplant rejection due to St John's wort. *Lancet* 2000; 9: 548-549.
47. Sugimoto K, Ohmori M, Tsuruoka S et al. Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 6: 518-524.
48. Doležal T. Lékové interakce třezalky tečkované. *Remedia* 2000; 10: 445-446.
49. Anzenbacher P, Jezdinský J. Lékové interakce extraktů třezalky tečkované a Ginkgo biloba. *Klin. farmakol. farmacie* 2002; 16: 40.
50. Fugh-Bergman A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000; 355: 134-138.
51. Lohezic-Le Devehat F, Marigny K, Doucet M, Javaudin L. Grapefruit juice and drugs: hazardous combination? *Therapie* 2002; 5: 432-445.
52. Bults J, Doležal T. Lékové interakce kardiovaskulárních léčiv na úrovni cytochromu P450. *Remedia* 2001; 2: 157-160.
53. Christensen H, Asberg A, Holmboe AB, Berg KJ. Coadministration of grapefruit juice increases systemic exposure of diltiazem in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 8: 515-520.
54. Charbit B, Becquemont L, Lepere B, Peytavin G, Funck-Brentano C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between grapefruit juice and halofantrine. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 5: 514-523.

Mgr. Lucie Kousalová
Ústav farmakologie Lékařské fakulty UP, Olomouc
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
e-mail: kousald5@tunw.upol.cz