

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra klinické a sociální farmacie

Lékové interakce léčiv gastrointestinálního traktu

Diplomová práce

Jméno a příjmení:

Lapka Marek

Studijní program:

Farmacie

Obor:

Farmacie

Jméno vedoucího práce:

Malý Josef

2014

Hradec Králové

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové

Dne

Podpis

Poděkování:

Rád bych poděkoval všem, kteří mi pomohli při psaní mé diplomové práce. Děkuji tímto vedoucímu práce PharmDr. Josefu Malému, PhD. za množství času a energie, které mi věnoval. Dále bych rád poděkoval svým rodičům za neustálou podporu v průběhu mého studia.

Abstrakt

Lékové interakce léčiv gastrointestinálního traktu

Autor: Marek Lapka

Vedoucí diplomové práce: Josef Malý

Úvod: Lékové interakce mohou být závažnou příčinou toxicity a nežádoucích účinků léčiv. Existuje přímo úměrná kauzalita mezi incidencí nežádoucích efektů vyvolaných lékovou interakcí a počtem užívaných léčiv. Problematika je důležitou součástí farmaceutické péče.

Cíl práce: Cílem bylo zpracovat dostupné informace, navrhnout řešení pro lékárníka a vytvořit ucelený přehled, do kterého může lékárník přihlídnout k dosažení optimální farmakoterapie.

Metodika: Data byla získána ze základního informačního pramene, aplikace Vademecum infopharm, ve kterém byly hledány kombinace léčiv, jejichž léková interakce byla klinicky hodnocena jako „závažná“ až „velmi závažná“ (v případě inhibitorů protoné pumpy dokonce „středně závažná“). Vybrána byla pouze léčiva registrovaná ke dni 1. 9. 2013 pomocí webových stránek SÚKLu a léčivé přípravky, jejichž léková forma umožňuje systémové podání. Kombinace byla konfrontována s databází Micromedex, popřípadě Stockleyho Drug Interactions Pharmaceutical Press. K vytvoření přehledu aktuálních informací a managementu lékových interakcí byla využita databáze PubMed (www.pubmed.gov) se zadáváním klíčových slov „drug interaction“, „základní léčivo“ a „interakční léčivo“. K doplnění představy řešení problematiky v českém prostředí bylo také čerpáno z časopisů Praktické lékařství a Klinická farmakologie a farmacie. V případě nenalezení relevantních informací došlo k čerpání ze souhrnné informace (SPC) dílčích léčivých přípravků.

Výsledky: Výsledky byly sepsány ve formě rešeršní práce. Celkem bylo zpracováno 78 samostatných článků s identickou formou. Každý článek začíná kombinací léčiv a hlavičkou, ve které se nachází výčet registrovaných léčivých přípravků. Následuje tabulka s hodnocením databází a poté navazuje vlastní text členěný do části „riziko“, „management“, „alternativy“ a „dispenzace“. Článků klasifikovaných aplikací Vademecum infopharm bylo celkem 11 (14 %) „středně závažných“, 37 (47 %) „závažných“ a 30 (38 %) „velmi závažných“.

Závěr: Problematika lékových interakcí bývá v praxi opomíjena. Léčiva bývají předepisována v rizikových kombinacích a jejich vliv bývá málokdy sledován. Platí, že vytvoření doporučených postupů zaměřených k dispenzační činnosti mohou přispívat k eliminaci rizik a celkovému rozvoji farmaceutické péče.

Klíčová slova: léková interakce, dispenzace, management

Summary

Drug interactions of gastrointestinal remedies

Author: Marek Lapka

Tutor: Josef Malý¹

¹Department of Clinical and Social Pharmacy, Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Background: Drug interactions may be a serious cause of toxicity and undesirable drug effects. There is a direct proportion to side effect incidence caused by drug interactions and number of used drugs. The issue is a significant constituent of pharmaceutical care.

The aim of dissertation: The aim of the thesis was to process available information, suggest a possible solution and create compact overview which can be taken into consideration by pharmacist in order to achieve optimal pharmacotherapy.

Methods: Drug combinations, which interactions had clinical evaluation from „moderate severity“ to „major severity“ were collected from the fundamental information source, Vademecum infopharm application. Only currently registered drugs to 1st September 2013 by State Institute for Drug Control were chosen and then medicinal products of which route of administration enables systemic effect. Furthermore the combination was compared with Micromedex database or Stockley's Drug Interactions Pharmaceutical Press, or both. Pubmed database (www.pubmed.gov) with entering key words „drug interaction“, „basic drug“ and „interactive drug“ was applied to create a current information survey and drug interactions management. Practical pharmacy and Clinical pharmacology and Pharmacy journals were drawn to complete the picture of issue solution in czech environment. The summary of product characteristics was used from lack of relevant information in some cases.

Results: The results were categorized into a research work. 78 separated articles with identical form were processed. Each article begins with drug combination and with heading, where a listing of registered medicinal products is located. Table of a database assessment follows and then an actual text continues divided into four parts „risk“, „management“, „alternatives“ and „dispensing“. In summary there were 11 (14 %) „moderate severity“, 37 (47 %) „severity“ and 30 (38 %) „major severity“ articles clasified by Vademecum infopharm application in the thesis.

Conclusion: Drug interactions issue is often used to be ignored during a professional experience. Remedies are prescribed within risk combinations and their influence is hardly monitored. In general, a formation of a recommended procedure directed at dispensing may contribute to a risk elimination and a general development of pharmaceutical care.

Key words: drug interaction, dispensing, management

Obsah

Úvod a cíl práce.....	8
1 Metodika řešení.....	9
2 Farmaceutická péče	11
3 Dispenzační činnost.....	12
4 Lékové interakce.....	13
4.1 LČ k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity	16
4.1.1 Antacida	16
4.1.2 LČ k terapii peptického vředu a reflexní choroby jícnu	26
4.2 LČ k terapii funkčních poruch trávicího traktu	89
4.2.1 LČ k terapii funkčních střevních poruch	89
4.2.2 Prokinetika - domperidon	90
4.3 Antiemetika	91
4.3.1 Antagonisté serotoninových 5HT ₃ receptorů.....	92
4.3.2 Jiná antiemetika - aprepitant	95
4.4 LČ k terapii onemocnění jater a žlučových cest	99
4.4.1 LČ k terapii onemocnění jater, hepatoprotektiva - silymarin	99
4.5 Antidiarhoika, střevní protizánětlivá a protiinfekční LČ	101
4.5.1 Střevní adsorbencia – aktivní uhlí.....	101
4.5.2 Antipropulziva - loperamid.....	109
4.5.3 Střevní protizánětlivá LČ	111
4.6 LČ k terapii obezity, kromě dietetik.....	114
4.6.1 Periferně působící LČ k terapii obezity - orlistat.....	114
5 Diskuze	116
6 Závěr	120
7 Použité zkratky:	121
8 Seznam odborné literatury.....	122

Úvod a cíl práce

Nevýhodou kombinované farmakoterapie je nezanedbatelný výskyt nežádoucích účinků (NÚ) vyplývající z lékových interakcí (LI). Farmakoepidemiologické studie předkládají enormní šíři negativních následků zapříčiněných LI, které se pohybují v rozmezí 4 - 88 %. Prokázaná kauzalita je mezi počtem nasazených léčiv (LČ) a pozorováním NÚ u klinicky závažných stavů. (1)

Tabulka 1

Počet podaných LČ	1 - 5	6 - 10	11 - 15	16 - 20
Výskyt NÚ	4 %	10 %	28 %	54 %

O klinickém managementu LI je dodnes nedostatek informací. V předregistračních studiích nepodstoupily léčivé přípravky (LP) takovému množství terapeutických kombinací, což v praxi může vést k nepředvídatelným poškozením pacientů. Proto je důležitá mezioborová spolupráce zdravotnických odborníků s cílem minimalizovat známá léková rizika a odhalovat nová.(6)

Není důležitá pouze znalost LI, ale také pravděpodobnost výskytu NÚ a jeho klinický význam. To navíc závisí na citlivosti pacienta, frekvenci dávkování, síle dávky, délce terapeutické kombinace, způsobu aplikace (volby lékové formy), účinnosti LČ a míře závažnosti selhání terapie LČ. Compliance pacienta, interpretace NÚ (spojení souvislosti s LI), léková anamnéza a možná preskripční kaskáda jsou důležité faktory při hodnocení klinického významu potíží, proto je důležité svědomitě analyzovat signály a řešit rizika v lékové anamnéze během nasazování nové farmakoterapie.(6)

Počet doposud popsaných LI převyšuje číslo 10 000, jsou nadále podceňovanou příčinou nemocnosti populace. K problematice navíc přispívá fakt, že se s významnými LI setkáváme na úrovni LČ – LČ, LČ – volně prodejné přípravky (OTC, včetně rostlinných přípravků), LČ – potrava a LČ – nemoc. Povědomí o LI však stoupá zejména díky intervenci klinických farmaceutů a lékárníků.(9)

Cílem práce bylo provést rešerši zaměřenou na LI u LČ gastrointestinálního systému (GIT). Porovnat informace v databázích zaměřených na LI a na jejich základě popsat u každé LI jejich management v klinické praxi, který bude obsahovat i informace pro farmaceuta, resp. informace využitelné při dispenzaci v rámci poskytování farmaceutické péče (FP).

1 Metodika rešerše

Během zpracovávání rešeršní práce byla použita klíčová slova (léková interakce/drug interaction, jednotlivé účinné látky) k vyhledání informací v předem určeném zdroji. Jako základní zdroj byla určena aplikace Kompendium lékových informací, modul Vademecum infopharm (2), ve kterém byly hledány kombinace s jinými látkami, jejichž LI byla klinicky vyhodnocena jako „závažná“ až „velmi závažná“ (hodnocení 4 a 5). V případě omeprazolu byly voleny LI s hodnocením „středně závažná“ (hodnocení 3). Vybrána byla pouze registrovaná LČ na území České republiky (ČR) ke dni 1. 9. 2013 pomocí webových stránek www.sukl.cz. Použity byly pouze LP s lékovou formou (LF) pro systémové podání (perorální LF a injekční/infuzní roztoky). LČ byla v oddílech seřazena podle ATC charakteristik a v dílčích skupinách podle abecedy.

Zvolená kombinace byla konfrontována s faktografickou databází Thomson Micromedex – Drugdex (3) a Stockleyho Drug Interactions Pharmaceutical Press (4). K vytvoření přehledu aktuálních studií a managementu LI byla využita databáze PubMed (www.pubmed.gov) se zadáváním klíčových slov „drug interaction“, „základní LČ“ a „interakční LČ“. Rešerše byla vypracovaná využitím strategie stovebních kamenů, kde je jeden termín zachován (základní LČ) a druhý se mění (potenciálně interakční LČ). Termíny byly zadány jednotlivě nebo ve vzájemné kombinaci použitím operátorů „AND“ a „OR“. K doplnění představy řešení problematiky v českém prostředí bylo také čerpáno z časopisů Praktické lékárenství a Klinická farmakologie a farmacie. V případě nenalezení relevantních prací k dané LI došlo k čerpání informací ze souhrnné informace (SPC) dílčích LP. Dále byla stanovena aktuální dostupnost LP s účinnými látkami. V rámci jednotlivé LI byly zjištěny MÚ, změny farmakokinetických hodnot a v případě potřeby byly určeny citlivé populace (např. děti, senioři, pacienti s metabolickým syndromem).

Každá LI má v této práci standardní uspořádání počínaje nadpisem dvou interagujících látek. Dále se pokračuje vyplněním přehledové tabulky porovnávající hodnocení klinických závažností podle Kompendium lékových informací Vademecum infopharm a Thomson Micromedex – Drugdex. Vlastní řešení LI je děleno na oddíl „riziko“, kde je stručně označeno potenciální nebezpečí, které z LI vyplývá. Další je „management“, ve které je popsán vlastní mechanismus LI a možné řešení situace bez rozlišení možností zdravotníka. Dále jsou zmíněny dávky v obvyklých indikacích, které jsou konfrontovány s výsledky z informačních zdrojů. V samostatné části jsou stručně shrnuty možnosti řešení konkrétní LI. „Dispensace“ je část, která rozvíjí oddělení „managementu“ a nabízí možná řešení dané LI z perspektivy lékárníka „za tálou“ při respektování jeho limitů.

Práce zpracovává LI LČ ATC (anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace) skupiny A kromě A09 Digestiv včetně enzymových LP, A10 LČ k terapii diabetu, A11 Vitaminů, A12 Minerálních doplňků a A12 Systémových anabolik a aminokyselin.

2 Farmaceutická péče

Farmaceutická péče (FP) je zahrnuta ve zdravotnické péči na stejné úrovni jako péče ošetrovatelská a lékařská. FP pomáhá přispívat k dosažení bezpečné, účinné a dostupné farmakoterapie, aby byly splněny cíle farmakoterapie s předpokladem zpětné vazby (zpětné reakce pacienta na léčbu) k zajištění kontinuální terapie. Realizována je zejména v lékárnách a při činnostech klinického farmaceuta. Za hlavní aktivity v rámci FP jsou považovány identifikace problému, jeho řešení, možná prevence a řádná evidence.(11)

Mnoho faktorů ovlivňuje kvalitu FP. Farmaceut by měl vytvořit co nejefektivnější terapeutický plán v relativně krátké dispenzační době, která však může být prodloužena v rámci konzultace. Důležitým mezníkem je množství informací, které má lékárník k dispozici. Dostatečné množství může být schopen vyčíst nebo určit z lékařského předpisu (lékové anamnézy), u samoléčení je lékárník povinen zjistit od pacienta co nejvíce relevantních informací, jeho potíží, lékové a osobní anamnéze. Lékárník může také kontaktovat lékaře a konzultovat terapeutické plány. Těmito mechanismy lze dojít k dosažení monitoringu signálů, popřípadě pomocí komunikace s pacientem či lékařem překonat bariéry, které mu brání optimálně zasáhnout. Nejčastěji bývá zmíněn nedostatek času, prostředků a pomůcek.(5)

Se znalostmi mechanismu LI, LČ a FP jako nástrojem k jejímu dosažení je farmaceut schopen vnímat LI jako riziko a jakým způsobem je schopen toto riziko minimalizovat (riziko dosažení toxických plazmatických hladin, minimalizace rizikových faktorů) při zachování maximalizace účinku (podpora compliance, zopakování instrukcí, jak léky užívat, doporučení změny životního stylu).(6)

3 Dispenzační činnost

DČ je závazná pro všechny lékárníky v zákoně o LČech č. 378/2007 Sb. (konkrétně paragraf 49). Je definována jako souhrn aktivit a podávání informací, skrze které se lékárník snaží docílit bezpečného a efektivního užití LČ. Komunikací s pacientem podporuje důvěru v LP. Cílem je uspokojení potřeb pacienta využitím rad a informací týkajících se jeho obtíží včetně preventivních a režimových opatření.(12)

Dnešní pojetí DČ je orientováno na pacienta. Zahrnuje jak proces poskytování relevantních informací, tak organizaci práce v rámci jednotlivých lékárenských činností. Hovor by měl také vést k poskytnutí informací ohledně uchovávání LČ a také o jeho NÚ. Během dispenzace by se mělo dále podpořit správné užívání LČ a případná samoléčba. Při předávání jasných, stručných a srozumitelných informací by se měl pacient cítit pohodlně a lékárník by ho měl pozitivně motivovat k zájmu o terapii.(13)

K řešení lékových problémů se zde uplatňuje řada algoritmů, které se opírají o znalosti klinické farmacie. Nejvíce užívaná v ČR je metoda SAZE. Využívá schopnost predikovat možný signál rizika (např. úzké terapeutické spektrum LČ, riziková kombinace, populační riziko), jeho následnou analýzu (symptomy, schémata), vlastní změření (zjistit rizikové faktory, analýza časové závislosti, prokázání NÚ LČ) a snahu o nejefektivnější eliminaci (stop OTC, varování, změna procesů, změna dávkování, cesty podání, LF, doby podání, záměna LČ, kontrola rizik, prevence rizika).(6)

Lékárník by měl disponovat určitým množstvím klinických zkušeností, teoretickými znalostmi nebo trénovat své dovednosti v rámci projektu interaktivních dispenzačních seminářů (IDS), jejichž cílem je přispět k vyšší kvalitě FP. Principem projektu je posílit komplexní vnímání farmakoterapie a díky tomu také zachytit rizikové místo v lékovém režimu pacienta, kvalifikovaně odhadnout míru rizika u daného pacienta a navrhnout možné řešení (management). Výuka je založena na řešení kazuistiky prostřednictvím metody managementu s cílem intervence za účelem eliminace skrze dispenzační činnost. IDS řeší také management LI a z nich vyplývající NÚ, které spadají pod DRP. IDS jsou farmaceutům k dispozici pod záštitou Sekce klinické farmacie České farmaceutické společnosti (SKF ČFS) garantující kvalitu odborností a ČLnK (Česká lékárnická komora) jako organizátora.(7)

4 Lékové interakce

Lékové interakce (LI) jsou (závažnou) příčinou toxicity a NÚ LČ. Jejich rozpoznání je často diferenciálně diagnostický problém. Výskyt NÚ je přímo úměrně závislý na množství současně podávaných LČ. Klinický význam LI je ovlivněn individuální citlivostí pacienta na typ léčby, na dávce LČ, délce podávání kombinace, způsobu užívání, účinností LČ a závažností NÚ.(8)

Je nezbytné si uvědomit rizika zanedbání řádné edukace pacienta, užívá-li rizikové interagující kombinace. Poškození pacienta může být nepozorovatelné (krátkodobě snížený účinek LČ, mírné snížení kvality života) až po výrazná terapeutická selhání končící hospitalizací až smrtí pacienta. Limitem detekce projevů LI je neznalost mechanismů a někdy neschopnost měřit NÚ či symptomy, kterými se projevuje. Spolehlivá detekce signálů NÚ je subjektivní podle hodnocení samotného pacienta (bolest, únava, dušnost). O některých NÚ nemusí mít pacient vědomí (necítí je), ale dají se dnes s významnou přesností fyzikálně měřit (srdeční výdej, EKG, TK), biochemicky testovat z tělesných vzorků (jaterní testy, kreatinin, glykémie) nebo provádět terapeutický monitoring hladin LČ (TDM). Lze dále měřit rizika chování (předepisování více lékaři, iniciativa k samoléčbě, kontrola kompenzace NÚ).(6)

Předpokladem racionální terapie je zkušenost, správná znalost, v dalším případě alespoň schopnost vyhledat vhodné informace. S tím souvisí vzdělání na poli mechanismů LI a vztahů k dávkování, klinických projevů, významu, možností eliminace. Ke správnému managementu LI je vhodné mít základní informace o osobní a lékové anamnéze pacienta a o záměrech lékaře. Léková kombinace může být pod kontrolou a lékárníkovo špatné vyložení může vést k poklesu pacientovy důvěry k terapii. Obecně za rizikové lze označit pacienty s polyfarmakoterapií a pacienty užívající LČ s interakčním potenciálem. V těchto případech je užitečné nabídnout informační servis a apelovat na nutnost častější kontroly.(8)

Klasifikace LI závisí na jejich mechanismu. Podávaná LČ se navzájem ovlivňují z hlediska farmakokinetiky a farmakodynamiky.(10)

1. Farmakokinetické,

kdy dochází ke změně plazmatických koncentrací LČ podle způsobu a místa ovlivnění způsobem antagonistickým (inhibičním) či synergickým (může probíhat stylem aditivním $1+1=2$ nebo způsobem potenciace $1+1=3$).

Probíhají na různých úrovních:

a. Absorpce

Ovlivnění absorpce může probíhat mnoha způsoby. Na pomezí gastrointestinálních LČ se můžeme často setkat s přímou chemickou reakcí sloučenin a vzniku nerozpustných,

neaktivních komplexů (tetracyklíny + ionty antacid). Běžné LI vedoucí ke snížení absorpce jsou i mezi LČ zpomalující vyprazdňování žaludku či motility střeva. Zvláštní pozornost musíme věnovat LČům s laxativním účinkem, která zkracují čas druhého LČ stráveného ve střevě. Absorpci LČ (itakonazol) nebo doplňků stravy (ionty železa) omezují antacida a ostatní LČ ovlivňující pH.(10)

b. Distribuce

LI při distribuci LČ většinou probíhají vyvazováním a kompetitivní soutěží o vazebnou transportní vazbu na distribučních proteinech. Touto cestou může pacienta ohrozit retence tekutin nebo poškození orgánů vznikem depotního mechanismu.(1)

c. Metabolismus

Nejčastější LI probíhají na jaterních enzymových systémech. Jsou zprostředkovány izoenzymy cytochromu P450 – CYP, přičemž LČ zde vystupují jako substráty (objekty, jejichž koncentrace se mění v závislosti na přítomnosti dalšího aktéra), inhibitory (zpomalují metabolizační schopnost enzymů, koncentrace substrátu tedy roste) a indukční (zrychlují metabolizační schopnost enzymů, koncentrace substrátu tedy klesá). Několik příkladů na nejznámějších izoenzýmech je znázorněno v tabulce 1.(10)

Tabulka 2

enzym CYP	inhibitor (y)	Induktor (y)	substrát (y)
1A2	fluvoxamin fluoxetin fluorochinolony	grilované jídlo cigaretový kouř	warfarin imipramin teofylin
2C9	flukonazol vorikonazol	karbamazepin fenytoin	warfarin glimepirid losartan
2D6	fluoxetin paroxetin chinidin	etanol dextromethorfan rifampicin	opiáty vorikonazol klomipramin
3A4	azithromycin klarithromycin ketokonazol	třezalka rifampicin fenytoin	diltiazem verapamil statiny

d. Exkrece

Exkrecními cestami mohou LČ interagovat pasivní zpětnou difúzí (změny pH moče ovlivňují koncentrace LČ v Handersson – Hasselbachově rovnici), interferencí s aktivními

transportními mechanismy v proximálním tubulu ledvin (snížení tubulární sekrece MTX způsobené NSAIDs, stejně jako u souběžného užívání NSAIDs s lithiem) nebo ovlivněním produkce moči (podpora vylučování látek ledvinami).(10)

2. Farmakodynamické,

u kterých dochází k variabilnímu působení na stejné cílové makromolekuly, tzv. receptory. Na tyto útvary mohou účinkovat reverzibilním kompetitivním antagonismem (princip antidot, betablokátory + betamimetika), ireverzibilním kompetitivním antagonismem (vzácný), nekompetitivním antagonismem (nepřímý vliv na efekt určité látky, antihypertenziva + kortikoidy/NSAIDs) a parciálním monismem (částečný vliv látky synergizuje efekt látky jiné). Potenciace účinku může probíhat na stejném místě (tramadol + SSRI) nebo na různých místech (warfarin + NSAIDs). Antagonizující efekt mohou mít i LČ působící přes různé receptory na jednom orgánu/systému. Stejně tak synergizující efekt mohou mít látky s různým mechanismem účinku.(10)

Reaktivitu LČ může ovlivňovat hypokalemie (antidiabetika, léky prodlužující QT interval), acidóza (s léky navozujícími laktátovou acidózu). Vlivem LI se může změnit prostředí (hypoglykémie navozená ACEI + antidiabetika, hyperkalémie vyvolaná ACEI/sartany + K^+ šetřícími diuretiky).(8)

3. Chemické,

neboli farmaceutické LI probíhají zejména mimo organismus, mohou se však vyskytovat systémově. Nejzávažnější a nejčastější případ je vznik inkompatibilit (kyselina acetylsalicylová + ionty železa, tetrahydroboritan sodný + adrenalin hydrogentartarát).(10)

4.1 LČ k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity

4.1.1 Antacida

Chemických sloučenin s antacidními vlastnostmi se využívá celá řada. Z výčtu existujících látek či komplexů obsahujících hořčík, hliník, vápník, uhličitan sodný a jejich kombinace navzájem či s antiflatulencií a spasmolytiky se využívá a je registrována necelá desetina LP.

4.1.1.1 Sloučeniny hliníku - algeldrát

V ČR jsou registrované kombinované LP s obsahem algeldrátu a hydroxidu hlinitého.(14) Jedná se o LP v LF tablet LP Acix, Maalox, Stomorgyl.

1. algeldrát + ciprofloxacin

Ciprofloxacin je obsažen v LP Cifloxinal, Ciloxan, Ciphin, Ciplox, Ciprinol, Ciprobay, Ciprofloxacin-Kabi a Ciprofloxacin-Teva v LF tablet a infuzí.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	středně závažná

Riziko:

Snížení AUC (plocha pod křivkou) ciprofloxacinu.

Management:

Farmakokinetická LI je zdůvodněna chemicky, kdy komplexotvornou reakcí dochází k vytvoření nevstřebatelné sloučeniny, čímž se sníží biologická dostupnost tohoto antibiotika. I přesto, že byly pozorovány výrazné výkyvy (40 - 60 % pokles C_{max}) v plazmě, tučná dieta obsahující hořečnaté ionty nevykazovala žádný vliv na absorpci ciprofloxacinu. I přesto byl pozorován chelatační efekt karboxylové skupiny s hlinito/hořečnatými ionty. Terapie ciprofloxacinem užívaná k eradikaci renálních infekcí proběhla s pozitivními výsledky při suplementaci vápenatými ionty.(15)

Zdroje popisují, že snížení biologické dostupnosti nastává při současném podání či podání v odstupu 2 hodin po podání antacid s obsahem hlinitých iontů. Účinnost závisí převážně na vztahu mezi C_{max} a minimální inhibiční koncentrací ciprofloxacinu s ohledem na citlivost příslušného mikroorganismu.(14)

Algeldrát je indikován při léčbě obtíží souvisejících s nadbytkem žaludeční kyseliny (pyróza, nadměrné říhání, regurgitace a žaludeční bolesti nalačno), dále k symptomatickému tlumení bolesti při zánětech žaludeční sliznice, zánětech sliznice jícnu a při léčbě žaludečního a dvanácterníkového vředu.(16)

Ciprofloxacin je indikován při infekcích dolního dýchacího traktu, zánětu středního ucha, chronické sinusitidě, infekcích a zánětech močových cest, infekcích způsobených *Neisseria gonorrhoeae* a dalšími organismy s potvrzenou citlivostí na antibiotikum (ATB). Délka léčby závisí na závažnosti onemocnění, klinickém průběhu a bakteriologickém obrazu (obvykle bývá 7 – 21 dní). Dávka se obvykle pohybuje mezi 250 – 750 mg 2x denně.(16)

Alternativy:

Volba antacid s vápenatými ionty.

Výběr H2 blokátoru nebo PPI (inhibitor protonové pumpy).

Náhrada ciprofloxacinu jiným ATB v závislosti na citlivosti a charakteru infekce.

Dispensace:

LI ciprofloxacinu s algeldrátem není kontraindikovaná, ale není doporučována kvůli riziku selhání antibiotické léčby. Vhodný interval pro oddělené užívání ciprofloxacinu je určen na 2 hodiny před podáním nebo 4 hodiny po podání antacida. Lékárník by měl formou dotazů konfrontovat důvod užívání antacid.(13)

Pokud jsou užívána při nezávažných stavech, je možno edukovat pacienta o dočasném vysazení antacid. Délka trvání terapie ciprofloxacinem může trvat od 1 dne až po 3 měsíce, takže řešení vysazení antacida může být bráno buď jako problematické, stejně jako bezproblémové, záleží na infekci konkrétního patogenu.

Jestliže to dyskomfort nedovolí a pacient potřebuje antacida užívat, je vhodné nabídnout variantu vápenatých iontů, které neměly dle dosavadních informací interakční odezvu.

Další alternativa se nalézá v H2-blokátorech, které mají výhodu oproti antacidům v tom, že pro ně neplatí časová omezení, takže při dlouhodobé terapii ATB můžeme doporučit záměnu na H2-blokátory. H2-blokátory jsou ve výdejním režimu OTC, jejich další výhodou je v delším trvání účinku a s tím související snížené frekvenci dávkování. Lékárník by proto mohl vyzdvihnout jejich priority a nabídnout je pacientovi k užívání.

2. algeldrát + doxycyklin

Deoxymykoin a Doxybene, jsou LP v LF tablet a tobolek.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	střední

Riziko:

Snížení C_{max} a AUC vznikem chelátu.

Management:

Vstřebávání doxycyklinu může být sníženo dvou- či tří- mocnými ionty (Ca²⁺, Mg²⁺, Al³⁺, Bi³⁺). Ionty hliníku a hořčíku jsou rizikové mechanismem vzniku těžce

rozpuštěného a nevstřebatelného komplexu, který bez účinku odchází stolicí. Obecně se doporučuje podávat doxycyklin 2 hodiny před či 4 hodiny po užití antacid a potravin obsahující zmíněné ionty.(17)

Tato LI platí i pro intravenózně aplikované tetracykliny.(18)

Další předpokládaný faktor pro důkladné vstřebání doxycyklinu, je motilita gastrointestinálního traktu (GIT). Tudíž volba látky snižující motilitu (anticholinergikum) žaludku snižuje absorpci doxycyklinu. Studie pozorovala vliv doxycyklinu s pirenzepinem s negativními výsledky. LI s H2-antagonisty nebyly významné, pouze se vyhodnotilo prodloužení biologického poločasu doxycyklinu.(4)

Doxycyklin jako tetracyklinové ATB se užívá v mnoha indikačních situacích. Je aktivní proti mnoha gram pozitivním i gram negativním bakteriím včetně anaerobů a sporulujícím bakteriím a přináší přínos při infekcích horních cest dýchacích (za stejné situace lze užívat aminopeniciliny, makrolidy, poté jsou ATB volby fluorochinolony, cotrimoxazol), sinusitid (ATB první volby jsou peniciliny, poté nastupují cefalosporiny a makrolidy), při atypických pneumoniích a sexuálně přenosných infekcích. Obvyklá délka terapie doxycyklinem trvá 5-21 dnů, může se však v určitých případech protáhnout až na 12 týdnů.(19)

Indikace algeldrátu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Možná náhrada H2-antagonisty za antacidum.

Dispensace:

Užívání doxycyklinu s algeldrátem není kontraindikováno, i když je nutná obezřetnost kvůli selhání ATB léčby. Obecně se doporučuje podávat doxycyklin 2 hodiny před či 4 hodiny po užití antacid a potravin obsahující zmíněné ionty. Lékárník může podle předpisu a po rozhovoru s pacientem odhadnout délku plánované terapie. Pokud se jedná o krátkodobou terapii, je nejvhodnější doporučit zmíněný odstup.

V případě mírných zažívacích potíží souvisejících se špatnými dietními návyky je doporučováno konzultovat míru a obsah stravování. Snaha o vytvoření vhodných stravovacích opatření může vyústit ve snížení pacientových obtíží.

Pokud pacient užívá antacida s obsahem hlinitých a hořečnatých iontů dlouhodoběji, je vhodné nabídnout dlouhodoběji účinkující OTC H2-antagonistu. Při výběru mezi H2-antagonisty není lékárník omezen. Výjimka platí pro volbu famotidinu u pacientů vyšší věkové skupiny díky lepší toleranci LČ.

Doxycyklin je velmi špatně snášené ATB, proto se potřeba H2-antagonistů zvyšuje kvůli rizikům GIT potíží spojených s užíváním antibiotika.(17)

3. algeldrát + eltrombopag

Eltrombopag je hemostatikum, které interaguje s trombopoetinem, čímž rozbíhá signalizační kaskádu. Jediný registrovaný LP je Revolade v LF tablet.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	závažná

Riziko:

Snížení AUC eltrombopagu.

Management:

Antacida reagují s eltrombopagem po současném a také po podání v odstupu 4 hodin. C_{max} klesá kvůli vzniku chelátu LI s antacidou (hliník/hořčík) nebo s doplňky stravy obsahující hliník, hořčík nebo vápník. Jednotlivá dávka eltrombopagu s antacidou byla podle studie dobře tolerována.(20)

Eltrombopag je indikován k léčbě trombocytopenie u pacientů s chronickou imunitní trombocytopenickou purpurou po splenektomii, kteří jsou refrakterní (vzdorující/odolní) k léčbě kortikosteroidy a/nebo imunoglobuliny.(21)

Indikace algeldrátu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Krátkodobé vysazení antacid.

Náhrada H₂-antagonisty za antacidum.

Dispenzace:

Užívání eltrombopagu s algeldrátem není kontraindikováno, i když je doporučena obezřetnost. Při kombinaci těchto účinných látek musí lékárník pamatovat, že se eltrombopag užívá nejméně 4 hodiny před užitím antacida. Nevýhoda jeho užívání podporuje fakt, že reaguje nejen s antacidou, ale také s potravinami obsahující vápník. Hemostatikum má v rámci interakční kombinace přednost.

Jako úlevová léčba je v tomto případě vyhovující volba antacida za předpokladu, že bude dodržován řádný odstup. Pokud stav pacienta nedovolí udržet řádný odstup, má lékárník možnost nahradit OTC s obsahem H₂-antagonisty, který není hodnocen jako rizikový. Je účinnější než antacidum a může se užívat společně s eltrombopagem - dokonce dlouhodobě. V rámci FP je lékárníkovi doporučeno dotazovat se a sledovat stav kompenzace potíží v rámci indikace. Výhodné se jeví vznik a průběžná kontrola lékových záznamů pacienta. Po nasazení H₂-antagonisty by nemělo být pozorováno zhoršení obtíží. Pokud se tak stane, je důležité odeslat pacienta k lékaři.

Výhoda eltrombopagu tkví ve faktu, že je během terapie vyžadován neustálý monitoring sledující množství krevních destiček. Tak má ošetřující lékař pravidelnou zpětnou vazbu o

kvalitě účinku eltrombopagu. Lékárník by měl vyzvednout potřebu TDM a jeho pozitiv v přítomnosti pacienta, aby se posílila motivace pacienta k pravidelným návštěvám lékaře.

4. algeldrát + levofloxacin

LP Levofloxacin (Kabi, Actavis a Mylan) v LF tablet a infuzního roztoku.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	střední

Riziko:

Snížení AUC levofloxacinu.

Management:

V tomto případě se předpokládá vznik chelátové struktury, která vznikla LI levofloxacinu s hlinitými ionty algeldrátu. Chelát je těžko rozpustný ve vodném prostředí a tímto mechanismem dochází ke snížení biologické dostupnosti LČ. K LI dochází po současném podání a po podání levofloxacinu 2 hodiny po aplikaci antacid.(22)

Levofloxacin má velmi dobrou absorpční schopnost po perorálním způsobu podání. Je důležité v rámci racionální ATB terapie řádně dbát na korektní způsob užívání. V případě chronické prostatidy se levofloxacin může užívat až 28 dní, zatímco minimální doba terapie je literaturou popsána na 3 - 5 dní. Je důležité porovnat indikace obou kombinačních látek.(14)

Indikace algeldrátu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Substituce uhličitánem vápenatým, H₂-antagonistou či PPI.

Dispenzace:

LI sice není kontraindikovaná, je však nutná opatrnost kvůli riziku selhání ATB léčby. Lékárník má povinnost pacientovi sdělit, že levofloxacin se smí podat minimálně 2 hodiny po podání antacid po dobu ATB terapie a dalších 2 - 3 dní poté. Pokud to klinický stav pacienta dovolí, je vhodné během léčby antacida vysadit. LI probíhá s algeldrátem, proto lze doporučit antacidum obsahující uhličitán vápenatý, který nebyl dle studií rizikový.

Při nekompenzaci užívaných antacid je možno zvolit účinnější alternativu ve formě neinteragujících látek, H₂ antagonistů. Jsou OTC a mohou se tedy nabídnout k dlouhodobější terapii (4-8 týdnů) při závažnějších obtížích. Lékárník by měl pacientovi poradit vhodnost sledování GIT symptomů a zhodnocení úlevové terapie.

V případě dekompenzace obtíží by měl lékárník doporučit pacientovi návštěvu lékaře k vyšetření a případné preskripci silněji účinných látek. PPI jsou v případě užívání levofloxacinu bezpečná LČ.

5. algeldrát + moxifloxacin

LP Avelox se nachází v LF tablet a infuzního roztoku.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	střední

Riziko:

Snížení AUC moxifloxacinu.

Management:

Důsledek LI tkví v nevstřebatelném chelátovém komplexu vytvořeného moxifloxacinem LI s hlinitými ionty. Takto dojde ke snížení (asi o 40 %) jeho biologické dostupnosti, čímž se sníží baktericidní účinek závislý na minimální baktericidní koncentraci.(23)

Řešením takové situace může být v klinických podmínkách náhrada algeldrátu za neinteraktivní antacida až po antisekreční LČ. Nabízí se také možnost krátkodobého vynechání užívání antacid nebo zvolení jiného ATB.(14)

Moxifloxacin je indikován při stavech bakteriální sinusitidy, exacerbacích chronické bronchitidy, komunitní pneumonie a zánětů pánevní oblasti. Je to ATB druhé volby u pacientů starších 18 let, pokud byla dokázána citlivost bakterií na moxifloxacin. Doporučené dávkování pro dospělé je jednou denně a délka terapie se pohybuje od 5 dní po maximálně 14 dní, vždy záleží na konkrétní závažnosti a citlivosti infekce.(23)

Indikace algeldrátu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Vynechání antacidní terapie.

Náhrada algeldrátu uhličitanem vápenatým nebo H2-antagonisty.

Dispensace:

LI není kontraindikována, při výdeji je však doporučena opatrnost kvůli riziku selhání ATB léčby. Je nutno pacienta informovat, že moxifloxacin by se měl správně podávat 4 hodiny před nebo 8 hodin po podání antacid s hlinitými ionty v průběhu celé terapie plus další 2-3 dny po vysazení ATB léčby. Pokud to stav pacienta dovolí, je nejvhodnější na dobu terapie antacida vysadit.

V případě užívání antacida je důležité zjistit jeho indikaci. V nejjednodušším případě jsou užívána s přestávkami krátkodobě, občas pro kompenzování nezávažných obtíží. Lze proto nabídnout antacida s obsahem vápenatých iontů, které podle studií neovlivňují absorpci moxifloxacinu.

Při dlouhodobější a více frekventované léčbě dyspepsií je možno pacientovi nabídnout LČ z řady H2-antagonistů, které jsou OTC. Účinek probíhá dlouhodoběji a efektivněji než antacida.

GIT bolesti jsou častým NÚ užívání moxifloxacinu a je možno vzít v úvahu, že gastrické potíže kompenzované pacientem jsou způsobeny iatrogeně, pokud jsou akutního charakteru. Lékárník by měl pomoci dobře volených otázek najít možnou vazbu mezi začátkem užívání antibiotika a vznikem potíží. Najde-li se jistá kauzalita, je nutné navrhnout vhodnou kompenzaci obtíží a ujistit se, že symptomy vymizí po ukončení terapie.

6. algeldrát + norfloxacin

Norfloxacin je účinná látka LP GyraBlock a Nolicin v LF tablet.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	střední

Riziko:

Snížení AUC norfloxacinu.

Management:

Hlinité a hořečnaté ionty reagují s norfloxacinem za vzniku špatně rozpustného chelátového komplexu, který je nevstřebatelný. Sníží se tím jeho biologická dostupnost. Nevyužitý odchází trávicí soustavou ze systému. Vápenatá antacida a doplňky stravy obsahující tyto ionty reagují za vzniku chelátu, nelze je proto využít. Pokud se nelze vyhnout, musí se dodržet dvou hodinový interval norfloxacinu před i po podání antacid.(24)

Studie Nix et al. zjistila, že už od minimální dávky algeldrátu (v USA 10 ml) se C_{max} ATB změnila při podání v rozmezí 2 hodin před a 4 hodin po podání antacida. Byla sledována ztráta účinku po poklesu biodostupnosti o 50 - 90 %.(24)

Nejvíce interakční látka byl hydroxid vápenatý (pokles o 90 %), hydroxid hlinitý (o 86 %), dále síran zinečnatý (pokles o 56 %) a síran železnatý (o 55 %). Nebyla pozorována statisticky významná změna v porovnání se samotným norfloxacinem, když byl podán souběžně se salicylátem bismutitým.(25)

Existuje však možnost, že efekt LI lze obejít či vyrušit určitým technologickým zpracováním využívající disintegrantu (sodná škrobová sůl nebo krospovidon) v LF tablet norfloxacinu, čímž se inhibuje LI zúčastněných iontů.(26)

Norfloxacin jako fluorochinolonové ATB (širokospektré) se užívá v mnoha indikačních situacích zahrnujících většinou infekce vylučovacího systému (cystitidy, prostatidy, pyelitidy). Je aktivní proti mnoha gram pozitivním i gram negativním bakteriím mimo většiny anaerobů a přináší přínos při infekcích močových cest (za stejné situace lze užívat co-amoxiclav, trimetoprim, ostatní fluorochinolony, nitrofurantoin a cefalexin).(16)

Nejběžnější délka terapie norfloxacinem u kontrolovaných nezávažných urologických infekcí trvá 7 - 10 dnů při dávkování 400 mg 2x denně, může se však terapie v určitých případech

chronických a opakovaných reinfekcí protáhnout až na 12 týdnů (při zachování dávkování).(14)

Indikace algeldrátu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Zvolit H2-blokátor.

Dispensace:

LI není kontraindikovaná, i když je doporučena obezřetnost kvůli selhání ATB léčby. V případě potřeby užití antacida je nutné podání norfloxacinu v odstupu 2 hodin před či 4 hodin po hlinito-hořečnatých antacidech. Nevýhoda norfloxacinu tkví v jeho interakčním potenciálu s vápenatými ionty, proto je lékárník nemůže zvolit jako náhradu antacid.

Lékárník může podle předpisu a po konfrontaci s pacientem odhadnout délku plánované terapie. Pokud se jedná o krátkodobou, úlevovou terapii, může lékárník navrhnout pacientovi vysazení antacid.

Pokud to stav pacienta dovolí, může lékárník nabídnout OTC H2-blokátor jako účinnou a bezpečnou náhradu kompenzace občasných dyspeptických obtíží a dyskomfortu. Za situace dlouhodobější potřeby kompenzace závažnějších obtíží, může lékárník zvolit spíše OTC PPI, které mají výraznější antisekreční efekt.

Pálení žáhy, bolest a křeče břicha s doprovodným průjmem jsou běžnými NÚ užívání norfloxacinu a je možno vzít v úvahu, že GIT potíže kompenzované pacientem jsou způsobeny iatrogeně. Lékárník by měl pomocí dobře volených otázek najít možnou vazbu mezi začátkem užívání ATB a vznikem potíží. Najde-li se jistá kauzalita, je nutné navrhnout vhodnou kompenzaci obtíží a ujistit, že symptomy vymizí po ukončení terapie.

7. algeldrát + ofloxacin

Ofloxacin je obsažen v LP Ofloxin, Taroflox a Zanocin v LF tablet a infuzního roztoku.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	střední

Riziko:

Snížení AUC ofloxacinu.

Management:

Ofloxacin se podává půl hodiny před jídlem a vztah k antacidům má takový, že se užívá 2 hodiny před nebo po podání antacid. Studie Flor S. et all. potvrzuje, že je vhodnější užít ofloxacin 2 hodiny před nebo 4 hodiny po podání antacid s hlinitými ionty. Obvykle se ofloxacin podává 7 - 10 dní, proto pacient může po dobu terapie krátkodobě vysadit antacida a zpětně je lze nasadit třetí den po poslední dávce ATB.(28)

Fluorochinolonové ATB, se kterým pravděpodobně vzniká nevstřebatelný komplex. Tím se vysvětluje snížení absorpce LČ a jeho biologické dostupnosti v organismu.(27)

U terapie ofloxacinem neexistují primární indikace. Jako druhá generace fluorochinolonů je vhodný jako alternativní léčba k cílené ATB léčbě na základě stanovení etiologického původce a jeho citlivosti k fluorochinolonům v případě nozokomiálních infekcí a k sekvenční ATB léčbě nozokomiálních infekcí za předpokladu stanovení etiologického původce a jeho citlivosti. Maximální délka terapie je z nedostatku informací doporučena na 2 měsíce.(27)

Indikace algeldrátu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Vysadit antacida po dobu ATB terapie.

Zvolit uhličitán vápenatý.

Náhrada algeldrátu za H2-antagonisty nebo PPI.

Dispensace:

LI není kontraindikovaná, přesto je však doporučena opatrnost kvůli riziku selhání ATB terapie. Při nezávažných obtížích je při léčbě ofloxacinem vhodné doporučit pacientovi odstup nejméně 2 hodiny před užitím nebo 4 hodiny po užití antacid. Pokud je zvolena ATB léčba ke krátkodobé terapii, je nejlepším řešením vysadit antacida po celou dobu terapie plus 2 - 3 dny po ukončení terapie. Pokud to stav pacienta dovolí, je možné přistoupit k volbě antacida s uhličitánem vápenatým.

Pokud jsou u pacienta problémy závažnější, je nutno zvolit alternativu efektivnější kompenzace obtíží. Na krátkodobé a chronické obtíže se dá zvolit H2-blokátor, i když mají PPI efektivnější a rychlejší nástup účinku (80% inhibice hodinu po jednorázové aplikaci a 70% inhibice po 24 hodinách) a spíše by měl být zvolen. Při opakovanosti symptomů, neefektivnosti léčby nebo vzniku alarmujících NÚ je pro pacienta vhodné navštívit lékaře. Nejsou dohledatelná data, která by popisovala H2-antagonisty nebo PPI za interakční riziko.(16)

4.1.1.2 Antacida s hydrogenuhličitánem sodným

Registrovaný je LP Gaviscon liquid v LF perorální suspenze.

1. hydrogenuhličitán sodný + ketokonazol

Ketokonazol se nachází v LP Nizoral v LF perorálních tablet.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	závažná

Riziko:

Snížení AUC ketokonazolu.

Management:

Absorpce ketokonazolu je zřejmě přímo úměrná pH v žaludku. Přestože se ketokonazol nejlépe vstřebává v kyselém prostředí, mechanismus snížení jeho biologické dostupnosti s hydrogenuhličitanem sodným není dosud znám. Riziko kombinace může vést až k 93% poklesu C_{max} proti kontrolnímu vzorku a prodloužení T_{max} z 1,2 hodiny na 2,2 hodiny. Takto většinou dochází k absolutnímu selhání terapie ketokonazolem.(29)

Dle dostupných informací neexistuje interakční riziko mezi ketokonazolem se souběžně užitým antacidem s hlinitými ionty (k nim je však doporučován odstup 2 hodin před užitím nebo po užití ketokonazolu). Stejně se dají použít ostatní LČ ze skupiny H₂-blokátorů nebo PPI.(29)

Hydrogenuhličitan sodný kompenzuje příznaky esofageálního refluxu (pálení žáhy, regurgitace, poruchy trávení) a zmírňuje obtíže spojené s dyspepsií. Obvykle se dává 5 až 20 ml suspenze po každém jídle a před spaním v závislosti na věku.(16)

Ketokonazol může být předepsán k léčbě topických infekcí a při různých systémových infekcích, které nejsou lokalizovány v CNS. Terapie může trvat až několik měsíců, je proto vhodné vybrat neinterakční LČ. Pro zvýšení absorpční schopnosti ketokonazolu se doporučuje zapít LP s ketokonazolem nápojem kyselého charakteru. Tímto se LČ udrží v nedisociované formě schopné přechodu žaludeční bariérou.(29)

Alternativy:

Náhrada hydrogenuhličitanu sodného hlinitými antacidy a dodržet odstup 2 hodin.

Lze zvolit náhradu PPI (kromě omeprazolu) a ketokonazol zapít nápoji s kyselým pH.

Dispenzace:

LI není kontraindikovaná, ale je doporučena opatrnost kvůli riziku selhání antimykotické léčby. Antimykotikum má terapeutickou preferenci, proto se během terapie ketokonazolem doporučuje vysadit hydrogenuhličitan sodný, pokud to stav pacienta dovolí.

Pokud to stav vyžaduje a pacient potřebuje bezpečně užívat jiné antacidum k odstranění symptomů, je možno doporučit antacida s hlinitými ionty s běžným dávkováním, avšak s udržením odstupu 2 hodin od podání ketokonazolu. Během acidosupresivní léčby se doporučuje zapít ketokonazol nápoji s kyselým pH.

Při závažnějších obtížích, kdy antacidum nedokáže kompenzovat pacientovy problémy, se doporučuje zvolit OTC H₂-antagonisty. Pokud nezaberou, zkontaktuje se s pacientem styl a pravidelnost užívání a zhodnotí-li lékárník, že byl pacient compliantní, doporučí návštěvu lékaře pro zjištění více informací a případného předepsání PPI (kromě omeprazolu, kterému bude věnována jiná kapitola).

Časté NÚ terapie ketokonazolem jsou GIT obtíže (abdominální bolesti), je proto možno vzít v úvahu, že GIT potíže kompenzované pacientem jsou způsobeny iatrogeně. Lékárník by měl formou otázek najít možnou vazbu mezi začátkem užívání antimykotika a vznikem potíží. Najde-li se jistá kauzalita, je nutné navrhnout vhodnou kompenzaci obtíží a ujistit se, že symptomy vymizí po ukončení terapie

4.1.2 LČ k terapii peptického vředu a reflexní choroby jícnu

V této kapitole se porovnávají LI dvou významných terapeutických skupin, antagonistů H₂-receptorů a PPI. Existuje metaanalýza 201 prací zabývajících se porovnáváním H₂-antagonistů a PPI a jejich vlivu na případy GIT krvácení. Míra ulcerací byla větší u H₂-antagonistů než u PPI. Oproti H₂-antagonistům se v jedné studii úspěšně prokázal efekt PPI na adekvátním snížení hladin žaludečního obsahu bez ohledu na stav infekce *Helicobacter pylori* (HP).

Další studie vytyčila výhodu H₂-antagonistů v jeho podpoře imunitního systému a potlačení stresu po srdečních operacích. PPI se zdají být lepší volbou při profylaxi proti GIT krvácení. Další data jsou ovšem vyžadována.(31)

4.1.2.1 Antagonisté H₂-receptorů

V rámci H₂-antagonistů jsou u nás registrované LP, které obsahují účinné látky ranitidin a famotidin. Pro lékárníka je výhodné, že jsou ve výdejním režimu OTC. Jedná se o Ranisan 75 mg a Famosan 10 mg (obojí v balení po 10 tabletách).

Ranitidin a famotidin jsou kompetitivní antagonisté histaminových H₂-receptorů, čímž inhibují bazální i stimulovanou žaludeční sekreci. Výhoda ranitidinu tkví v jeho vyšší schopnosti hojit žaludeční jizvy, nicméně famotidin se jeví jako výhodnější volba k zajištění vyšší mobilizace imunitního systému v žaludeční sliznici. Navíc famotidin je lépe snášený pacienty vyšší věkové skupiny díky nižšímu riziku anticholinergních NÚ.(32)

4.1.2.1.1 Ranitidin

Registrované LP jsou LP Ranisan (LF tablet) a Ranital v LF tablet a injekčního roztoku.

1. ranitidin + dasatinib

Registrovaný LP Sprycel v LF tablet.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	závažná

Riziko:

Možné snížení AUC hodnot dasatinibu.

Management:

Dlouhodobé potlačování tvorby žaludečních kyselin pravděpodobně vede ke snížení míry rozpustnosti dasatinibu a jeho biologické dostupnosti. Při krátko- i dlouhodobé terapii H₂-antagonisty a inhibici sekrece žaludeční kyseliny se výrazně snížilo AUC a C_{max} dasatinibu. U pacientů léčených dasatinibem je třeba zvážit použití H₂-antagonisty nebo PPI místo antacid. Ranitidin je možno užít alespoň 2 hodiny před podáním nebo 2 hodiny po podání dasatinibu.(35)

Dasatinib je užíván k léčbě chronické myeloidní leukemie i za předpokladu rezistence buněk na imatinib. Terapie 140 mg 1x denně je bezpečnější z pohledu NÚ než dávkování 70 mg 2x denně. Síla dávky může být navýšena až na 200 mg/den. Terapie by měla být dlouhodobá, pokud je pacientem dobře tolerována. Pro efektivní účinek terapie je vhodný TDM cytostatika.(36)

Indikace ranitidinu (viz kapitola LČ k terapii peptického vředu a reflexní choroby jícnu).

Alternativy:

Náhrada H₂-antagonistů za antacida.

Volba jiného LČ pro léčbu chronické myeloidní leukémie.

Dispensace:

Kombinace LČ není kontraindikována. Při výdeji je však doporučena opatrnost. Doporučený odstup ranitidinu je studií popsán alespoň 2 hodiny před nebo 2 hodiny po podání dasatinibu. Preference udržení konstantních hladin cytostatika je daleko vyšší než kompenzace obtíží řešených H₂-antagonisty. Pokud to stav pacienta dovolí, doporučuje se po dobu terapie dasatinibem ranitidin vysadit.

Pokud má pacient občasné nezávažné obtíže a ranitidin volil díky úlevě, kterou mu terapie přináší, je možné uvažovat nad změnou farmakoterapie. Nejvhodnějšími antacidy jsou hydrogenuhličitan sodný a uhličitan vápenatý, které podle studií s dasatinibem nereagují. LI s hlinitými ionty mají středně závažné klinické hodnocení.

V případě častějších potíží v rámci indikace je vhodné vydat OTC PPI, které jsou daleko účinnější (průměrné 80% inhibice sekrece po dobu zhruba 24 hodin), než H₂-blokátory (60% snížení žaludeční sekrece po dobu několika hodin) a antacida (krátkodobá úleva). Pokud je účinek OTC neefektivní nebo se symptomy vrací, je vhodné pacienta odeslat k lékaři.(106)

Velmi častými NÚ během terapie dasatinibem jsou GIT příznaky spojené s bolestí břicha. Dále jsou popisovány vážné dyspepsie a gastritidy, které lze při nízké závažnosti řešit pomocí antacid. Při závažných obtížích je potřeba vzít v úvahu návštěvu lékaře.(16)

Mnoho zdrojů je zatím ve formě abstraktů, na webu ClinicalTrials.gov (36) se zmiňují o studii, která teprve probíhá (recruiting volunteers) a výsledky by měly být dostupné během roku 2014.

2. ranitidin + ketokonazol

Ketokonazol je obsažen v LP Nizoral v LF tablet.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	střední

Riziko:

Možnost razantního snížení C_{max} ketokonazolu a naopak zvýšení C_{max} ranitidinu.

Management:

Při standardním dávkování ranitidinu bylo potřeba čtyřnásobné navýšení dávky ketokonazolu, aby se zpětně dosáhlo původních C_{max} ketokonazolu. Další studie zaznamenala asi 60% snížení AUC ketokonazolu 2 hodiny po užití H₂-antagonistů. Výrazné snížení bylo také pozorováno po podání hydrogenuhličitanu sodného (řešeno výše). Nežádoucí LI byla vyvážena podáním ketokonazolu v kyselém roztoku.(37)

Pravděpodobný mechanismus poklesu C_{max} ketokonazolu tkví v pozměněném žaludečním pH, z čehož vyplývá menší schopnost proniknout přes bariéry. Předpokládaný mechanismus nárůstu C_{max} ranitidinu vypovídá o možnosti vlivu P-glykoproteinu (P-gp). Zjistilo se, že ranitidin je P-gp substrát a jeho biodostupnost je jím značně ovlivněna. Ketokonazol jako inhibitor P-gp systému zvyšuje hladinu ranitidinu.(4)

Zhruba 5 % z původní koncentrace ketokonazolu zůstalo po užití ranitidinu a také se výrazně prodloužil T_{max}. Optimální absorpce ketokonazolu probíhá v oblasti pH 1-3, po překročení hodnoty pH 4 dochází ke snižování absorpce. Průměrný interval k bezpečnému užití ketokonazolu se ukázal 4 hodiny.(38)

Indikace a délka terapie ranitidinu (viz kapitola LČ k terapii peptického vředu a refluxní choroby jícnu).

Indikace a délka terapie ketokonazolu (viz kapitola Antacida s hydrogenuhličitanem sodným).

Alternativy:

Možné nahradit PPI (nejlépe rabeprazol) a klasickými antacidy (kromě NaHCO₃).

Dispenzace:

LI není kontraindikovaná, ale doporučuje se opatrnost. Výrobce tablet doporučuje odstup ranitidinu 2 hodiny od užití ketokonazolu zapíjeného kyselým nápojem. Studie doporučuje bezpečný odstup podání ranitidinu alespoň 12 hodin od podání ketokonazolu, který byl podán 1x denně. Jiná studie doporučuje odstup ranitidinu alespoň 4 hodiny, pokud je ketokonazol

ihned zapít kyselým nápojem. Také ostatní studie doporučují zapít ketokonazol kyselým nápojem k optimalizaci C_{max}.

V případě častějších potíží v rámci indikace je vhodné vydat OTC PPI, které jsou daleko účinnější (průměrné 80% inhibice sekrece po dobu zhruba 24 hodin), než H₂-blokátory (60% snížení žaludeční sekrece po dobu několika hodin) a antacida (krátkodobá úleva).(106) V rámci PPI byl jako nejvhodnější LČ rabeprazol, jelikož vykázal nejnižší riziko po 7 denní terapii ketokonazolem.(4) V případě neefektivního účinku nebo opakovanosti symptomů je vhodné pacienta odeslat k lékaři.(106)

Studie doporučují možnost substituce antimykotické farmakoterapie. Uvažují nad volbou vorikonazolu místo ketokonazolu, protože při dávce vorikonazolu 200 mg 2x denně byl efekt LI při dávce 150 mg ranitidinu 2x denně prakticky nulový. Zdá se, že flukonazol je také pH rezistentní a může být užíván společně s acidosupresivními LČ. Lékárník by proto mohl kontaktovat lékaře a konzultovat s ním možnost antimykotické náhrady, pokud to stav pacienta dovolí.

Častým NÚ ketokonazolu je nespecifická bolest břicha. Lékárník může pátrat v odpovědích pacienta a společně spojit užívání LP s obdobím začátku bolestivých obtíží. Pokud se čas začátku terapie ketokonazolem spojí se vznikem obtíží, které pacient řeší ranitidinem, měl by lékárník zhodnotit závažnost těchto obtíží a řešit, je-li terapie ranitidinem vhodná.

3. ranitidin + posakonazol

Perorální suspenze LP Noxafil.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	nezmíněna

Riziko:

Výrazné snížení AUC provázaného zvýšením rizika ztráty účinku až selhání terapie.

Management:

Bylo zjištěno, že paralelní léčba současně podaných látek s klasickým dávkováním redukovala AUC a C_{max} posakonazolu o 40 %.(31)

Biologická dostupnost posakonazolu je zřejmě úměrná žaludečnímu pH, tudíž společné užití není doporučováno. Ze stejného důvodu by se neměli užívat jiní H₂-antagonisté stejně jako PPI. Možné je za stálého TDM posakonazolu zvýšení (studie popisuje až zečtyřnásobení) stávající dávky k dosažení terapeutického okna.(40)

V tomto případě se předpokládá farmakokinetická LI (farmakodynamické jsou také očekávány) a je závislá na mnoha faktorech. Negativní účinek H₂ antagonistů vyústil během několika dnů v pokles posakonazolu o zhruba 40 %, zatímco algeldrát nevykazoval žádný

klinický dopad na farmakokinetiku antimykotika. Navíc zvýšené hodnoty pH zhoršují absorpci, i když se jeví jako druhotný faktor.(40)

Posakonazol je indikován v mnoha případech invazivních mykotických infekcí včetně refrakterních stavů (progrese infekce nebo nepřítomnost jakéhokoliv klinického zlepšení příznaků po alespoň 7 dnech léčby) po léčbě itrakonazolem, ale také při komunitních mykózních infekcích. Nejfrekventovanější dávkování je při invazivních stavech 200 mg 4x denně. Nejdelší doba terapie je literaturou popisována při invazivních stavech.(39)

Indikace ranitidinu (viz kapitola LČ k terapii peptického vředu a reflexní choroby jícnu).

Alternativy:

Nahradit ranitidin algeldrátem.

Krátkodobě vysadit acidosupresivní léčbu.

Zčtyřnásobit stávající denní dávku posakonazolu.

Dispensace:

LI není kontraindikovaná, je však doporučována opatrnost kvůli riziku selhání antimykotické léčby. Z nedostatku informací není doporučeno společné užívání ani se zachováním řádného odstupu. Nejvhodnější alternativou je vysadit stávající terapii H2-antagonistou, pokud to stav pacienta dovolí.

Pokud ne, lze doporučit léčbu neinteraktivních antacid s obsahem hlinitých iontů, které nevykazují interakční riziko. Antacida jsou však vhodná pouze ke kompenzaci nezávažných obtíží vedoucí ke krátkodobé úlevě symptomů.

Při dlouhodobě trvajících obtížích je nadále realizovatelná možnost edukace o stravovacích návycích a životním stylu. Nicméně LI těchto látek je velmi závažná a závažná je se všemi dlouhodobě působícími acidosupresivními LČ.

Studie popisuje jako alternativu navýšení jednotlivé dávky, dokonce se doporučuje rozdělit denní dávku na několik dílčích k dosažení efektivní míry absorpce. Lékárník může po vyzporování závažných obtíží (a proto nezbytnost antisekreční léčby) kontaktovat lékaře, aby zvážil možnost navýšení dávky, nicméně zde je rozhodnutí pouze na lékařovu zodpovědnost. Stejně tak je možnost změny antimykotické léčby. Zdá se, že flukonazol a vorikonazol významně nepodléhají vlivu H2-antagonistů.

Častým NÚ během terapie posakonazolem jsou nevolnost, bolest břicha a dyspepsie. Lékárník by mohl pacienta žádat o odpovědi a společně s ním pátrat po období začátku dyspeptických obtíží. Pokud se čas začátku terapie ketokonazolem shoduje se vznikem obtíží, které pacient řeší ranitidinem, měl by lékárník zhodnotit závažnost těchto obtíží a vhodnost symptomatické terapie ranitidinem.

4.1.2.1.2 Famotidin

Famotidin se v ČR nachází v LP Apo-Famotidin, Famosan (OTC), Quamatel a Ulfamid většinou v LF tablet. Pouze Quamatel je navíc v LF lyofilizátu suché injekce.

1. famotidin + dasatinib

LP Sprycel v LF tablet.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	závažná

Riziko:

Pravděpodobné snížení Cmax.

Management:

Přesný mechanismus LI není přesně znám, i když rozpustnost dasatinibu je závislá na míře pH. Dlouhotrvající suprese žaludeční kyseliny H₂-antagonistou vede ke snížení biodostupnosti dasatinibu.(34)

Při podání dasatinibu 10 hodin po podání famotidinu (měřeno oproti samotnému dasatinibu) došlo ke snížení Cmax o 61 %. Naopak podání famotidinu 2 hodiny po užití dasatinibu vedlo k podobným hodnotám jako u dasatinibu v monoterapii.(34)

Naproti tomu užití antacid (byla zkoumána hlinitá antacida – Maalox) souběžně s dasatinibem, snížilo Cmax dasatinibu o 55 - 58 %. Když se však podala 2 hodiny před užitím dasatinibu, byly naměřeny stejné hodnoty jako při podání samotného dasatinibu. Studie byla měřena za 50 mg dávkování dasatinibu, terapeutická dávka je v rozmezí 70 - 140 mg.(34)

Indikace famotidinu (viz kapitola LČ k terapii peptického vředu a reflexní choroby jícnu).

Indikace dasatinibu (viz první LI kapitoly Ranitidin).

Alternativy:

Vysadit acidosupresivní léčbu.

Nahradit antacidum místo H₂-antagonisty.

Dispensace:

LI není kontraindikovaná, je však doporučena opatrnost kvůli selhání terapie dasatinibem. Doporučené podání famotidinu je studií popsáno v odstupu alespoň 2 hodin po podání dasatinibu. Preference udržení konstantních hladin cytostatika je daleko vyšší než kompenzace obtíží řešených H₂-antagonisty. Pokud to však stav pacienta dovolí, doporučuje se po dobu terapie dasatinibem famotidin vysadit.

Pokud má pacient občasné nezávažné obtíže a ranitidin volil díky úlevě, kterou mu terapie přináší, je možné uvažovat nad změnou terapie. Nejvhodnějšími antacidy jsou

hydrogenuhličitan sodný a uhličitan vápenatý, které podle studií s dasatinibem nereagují. LI s hlinitými ionty mají středně závažné klinické hodnocení. Taková antacida nejsou řešením kvůli stejným opatřením jako je v případě famotidinu.

Velmi častými NÚ během terapie dasatinibem jsou GIT příznaky spojené s bolestí břicha. Dále jsou koncipovány vážné dyspepsie a gastritidy, které lze při nízké závažnosti řešit pomocí antacid a v případě dlouhodobějších obtíží je vhodné vydat PPI. Pokud symptomy nevyjmizí nebo se opakují, je třeba vzít v úvahu návštěvu lékaře.

Mnoho zdrojů je zatím ve formě abstraktů, na webu ClinicalTrials.gov (36) se zmiňují o studii, která teprve probíhá (recruiting volunteers) a výsledky by měly být dostupné během roku 2014. Lékárník by měl znát dopady LI a řádně se dle situace zachovat. Cytostatická léčba má klinickou preferenci, proto se po zhodnocení TDM a detekci rapidního snížení Cmax může zvažovat vysazení stávající léčby H2-antagonisty.

2. famotidin + itraconazol

Itraconazol je registrovaný v LF tobolek a perorálního roztoku v LP Itraconazol Universal Farma, Prokanazol a Sporanox (ten navíc v LF perorálního roztoku).

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	střední

Riziko:

Možnost selhání terapie způsobené snížením Cmax itraconazolu.

Management:

Nárůstem hodnoty gastrického pH vlivem famotidinu se zřejmě sníží biologická dostupnost itraconazolu závislá na pH. Souběžná terapie těchto LČ se nedoporučuje. Klinická studie měřila hodnoty užití itraconazolu hned po užití famotidinu a 4 hodiny před jeho užitím. Absorpce se snížila jakoukoliv látkou snižující žaludeční aciditu, proto se nedoporučuje přecházet na jiné látky s podobným výsledným účinkem.(31)

Itraconazol má široký indikační potenciál a využívá se při různých systémových i lokálních mykotických infekcích. Nikdy by se neměl brát jako počáteční terapie u pacientů se závažnými systémovými infekcemi, ale spíše jako pokračující terapie po iniciační intravenózní aplikaci itraconazolu. Je vhodný k profylaktické léčbě, je totiž účinnější než flukonazol a zároveň bezpečnější než amfotericin B.(16)

Systémové infekce se řeší individuálně, v rámci měsíců s podáváním i 200 mg 4x denně. Nejdelší délka terapie je u Histoplazmózy, kde je průměrná délka terapie vyhodnocena na 8 měsíců. Bezpečnost adekvátní léčby by měla být podpořena jaterními laboratorními TDM.(31)

Indikace famotidinu (viz kapitola LČ k terapii peptického vředu a reflexní choroby jícnu).

Alternativy:

Výběr méně interakčního antitykoka.

Volba PPI místo famotidinu.

Dispenzace:

LI není kontraindikována, je však doporučena opatrnost kvůli riziku selhání antitykotické léčby. Pokud to stav pacienta dovolí, je možno setrvat u famotidinu, ovšem s alespoň 4 hodinovým odstupem před užitím itrakonazolu. Studie zmiňuje tento interval jako stále interagující, nicméně významnost je mírně závažná. Je však doporučeno zapíjet itrakonazol kyselým nápojem, aby v přítomnosti famotidinu nedocházelo k ionizaci jeho struktury a ke snížené absorpci do systému. Nejvhodnější alternativou je přesto vysadit famotidin během terapie itrakonazolem.

Studie zabývající se LI s famotidinem hodnotila výsledek jako nezávažný, nicméně pozorovala vliv jednorázové dávky famotidinu po třídní monoterapii itrakonazolem. Zvolení hlinito-hořečnatého antacida je hodnoceno jako bezproblémové a efektivní na mírnější potíže, je však doporučeno se držet rady užití antacida v odstupu 2 hodin před užitím itrakonazolu.

V případě častějších potíží (v rámci indikace), které nejsou spojeny s příjmem potravy, je vhodné vydat OTC PPI. Lékárník dodá, že efekt a vymizení symptomů by měl nastat zhruba po 7 - 14 dnech léčby. Pokud je účinek OTC neefektivní nebo se symptomy vrací, je vhodné pacienta odeslat k lékaři.(106)

Studie označila pH rezistentní antitykotickou kombinaci itrakonazol/flukonazol. Vorikonazol se také zdá odolný vůči většině acidopresivních látek. Po zkontaktování lékaře je možné navrhnout změnu léčby itrakonazolem.

Velmi vzácným, avšak možným NÚ itrakonazolu je nescifická dyspepsie. Lékárník se může tázat pacienta a společně pátrat po období začátku bolestivých obtíží. Pokud se čas začátku terapie itrakonazolem spojí se vznikem obtíží, které pacient řeší famotidinem, měl by lékárník zhodnotit závažnost těchto obtíží a řešit, je-li terapie famotidinem vhodná.

3. famotidin + posakonazol

V LF perorální suspenze v LP Noxafil.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	nezmíněna

Riziko:

Snížení účinku až selhání terapie zdůvodněné poklesem Cmax posakonazolu.

Management:

H₂-antagonisté zvyšují dlouhodobě pH v žaludku a nedoporučují se při souběžné terapii posakonazolem. Jakožto slabá kyselina se posakonazol spíše absorbuje v kyselém prostředí. Snížením acidity se zřejmě sníží C_{max} posakonazolu. Ze stejného důvodu nejsou doporučeni ostatní H₂-antagonisté a PPI.(40)

Tato LI je zřejmě farmakokinetická (farmakodynamické jevy jsou také očekávány) a je závislá na mnoha faktorech. Negativní účinek H₂-antagonisty vyústil během několika dnů v pokles posakonazolu o zhruba 40 - 50 %, zatímco algeldrát nevykazuje žádný klinický dopad na farmakokinetiku antimykotika. Navíc zvýšené hodnoty pH zhoršují absorpci.(40)

I při závažných stavech není doporučováno souběžné užívání posakonazolu s LP obsahující PPI. Bylo zjištěno, že současná léčba obou látek s klasickým dávkováním redukovala AUC a C_{max} posakonazolu o 40 %. Studie popisuje jako alternativu navýšení jednotlivé (zároveň denní) dávky.(4)

Posakonazol je indikován v mnoha případech invazivních mykotických infekcí včetně refrakterních stavů (progrese infekce nebo nepřítomnost jakéhokoliv klinického zlepšení příznaků po alespoň 7 dnech léčby) po léčbě itrakonazolem, ale také při komunitních mykózních infekcích. Nejfrekventovanější dávkování je při invazivních stavech 200 mg 4x denně. Nejdelší doba terapie je literaturou popisována při invazivních stavech.(39)

Indikace famotidinu (viz kapitola LČ k terapii peptického vředu a reflexní choroby jícnu).

Alternativy:

Nahradit famotidin algeldrátem či antacidem obsahujícím hydroxid hlinitý.

Volba jiného antimykotika.

Zečtyřnásobit stávající denní dávku.

Dispensace:

LI není kontraindikovaná. Není však tolerována a doporučuje se opatrnost kvůli riziku selhání antimykotické terapie. Neexistuje studie zabývající se stanovením odstupu obou LČ, více se studie zabývají ranitidinem (viz 4. LI v kapitole ranitidin).

Pokud to stav pacienta dovolí, nejvhodnější možnost se nabízí v krátkodobém vysazení terapie H₂-antagonisty. Pokud to stav nedovolí, je možné uvažovat nad volbou užívání hlinitých antacid, které by neměly antimykotickou terapii nijak ovlivnit.

Studie popisuje jako alternativu navýšení jednotlivé (zároveň denní) dávky, dokonce se doporučuje rozdělit denní dávku na několik dílčích, aby se zefektivněla míra absorpce. Lékárník může po vyzorování závažných obtíží (a tedy nutnost antisekreční léčby) kontaktovat lékaře a zvážit možnost navýšení dávky, nicméně zde je rozhodnutí pouze na

lékařovu zodpovědnost. Stejně tak se nabízí možnost náhrady vorikonazolem, jehož farmakokinetické změny vyvolané LI s H₂-antagonisty byly hodnoceny jako nezávažné. Častými NÚ během terapie posakonazolem jsou nevolnost, bolest břicha a dyspepsie. Lékárník by mohl společně s pacientem pátrat po období začátku dyspeptických obtíží. Pokud se období začátku terapie ketokonazolem shoduje se vznikem obtíží, které pacient řeší ranitidinem, měl by lékárník zhodnotit jejich závažnost a vhodnost symptomatické terapie.

4.1.2.2 Inhibitory protonové pumpy (PPI)

Registrované LP s minimálně závažným interakčním potenciálem obsahují tyto PPI: omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol a esomeprazol. Všechna LČ mají obdobný terapeutický účinek v různé dávce a mají také podobné interakční schopnosti. Nejvíce se liší v rychlosti nástupu účinku. Rozdílně se mohou doplňovat v situacích, kde jiný derivát neinteraguje (oproti omeprazolu, který se zdá nejvíce interakční) nebo interaguje méně.

Celá skupina disponuje mechanismem výrazného a dlouhodobého zvýšení žaludečního pH, čímž se významně profiluje zásah do absorpce některých LČ. Navíc bylo napsáno mnoho studií, které popisují klinicky významný zásah PPI do metabolické aktivity jaterních enzymů P450 (CYP).(41)

V ČR jsou registrovány LP obsahující PPI, které jsou ve výdejním režimu OTC. V rámci omeprazolu se jedná o LP Apo-Ome, Helicid, Lomac, Loseprazol, Moprilic, Omeprazol (Galmed, Actavis, Dr. Max, Teva Pharma), Onprelen a Ortanol. Co se týče pantoprazolu, OTC jsou Apo-Panto, Controloc control, Gastrolan, Gastronorm, Maalostar, Nolpaza, Pantecta control, Pantoloc control, Pantozol control, Somac control a Unrazol. Tyto LP jsou dostupné v maximální síle 20 mg a velikosti balení 7 – 14 tablet. Iniciativa k návštěvě lékaře by měla být vyvíjena v případě opakujících symptomů nebo alarmujících stavů (poruchy polykání, anémie, nechtěný úbytek váhy).(106)

4.1.2.2.1 Omeprazol

Omeprazol je jeden z nejvíce předepisovaných PPI. Je na něj pohlíženo jako na základní LČ. 20 mg dávka tlumí žaludeční sekreci kyseliny chlorovodíkové asi na 17 hodin.(42)

Jeho výhodou je dlouhá klinická zkušenost, možnost případné preskripce u těhotných či kojících žen a také biologická dostupnost, která není ovlivněna potravou nebo antacidy. Jako nevýhoda bývá zmiňován největší interakční potenciál oproti ostatním PPI, pomalý nástup a vysoká interindividuální variabilita účinku v malé dávce.(106)

Metabolismus omeprazolu může být ovlivněn mnoha LČ zejména na úrovni jaterní metabolisme, jelikož je z největší části biotransformován systémem CYP2C9. Dále je z části ovlivňován systémy CYP2C19 a CYP3A4.(42)

V následujících LP vázaných na recept je obsažen omeprazol. Apo-ome, Gasec, Helicid, Lomac, Losecpro, Loseprazol, Moprilic, Omeprazol (Actavis, Al, Aurobindo, Dr. Max, Genim, Mylan, Stada, Teva Pharma, Zentiva), Onprelen, Ortanol a Ultop v LF tablet, tobolek nebo v prášku pro přípravu infuze.

1. omeprazol + dasatinib

V LF tablet je registrován LP Sprycel.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	závažná

Riziko:

Možnost poklesu AUC dasatinibu.

Management:

Nejpravděpodobnější mechanismus LI je ovlivněn závislostí rozpustnosti dasatinibu a jeho absorpce na hodnotě intragastrického pH. Zvýšením pH se zřejmě zvyšuje podíl ionizované části LČ, čímž se značně redukuje jeho schopnost procházet skrze slizniční bariéry.(34)

Jako náhradní LČ jsou nejlépe vyhovující antacida, která jsou doporučována v dvouhodinovém intervalu od dasatinibu.(34)

Omeprazol je indikován k dlouhodobé léčbě duodenálních a žaludečních vředů, refluxní ezofagitidy, k eradikaci *Helicobacter pylori* (HP), k léčbě symptomatické refluxní choroby jícnu, k léčbě funkční dyspepsie vyvolané převážně poruchou regulace kyselé žaludeční sekrece.(16)

Dávkování omeprazolu by mělo být v rozmetí 20-40 mg 1x denně, v preventivních dávkách se pohybuje množství kolem 10 mg za den. Nejdelší doba terapie je doporučována při refluxní ezofagitidě kolem 8 týdnů, kdy by mělo nejspíše dojít ke zhojení sliznice. Následná terapie může ještě přetrvávat na preventivní úrovni. Léčba omeprazolem může být chronická z důvodu dlouhodobějšího užívání NSAIDs nebo perorálně užitých kortikoidů.(16)

Indikace dasatinibu (viz druhá LI kapitoly Ranitidin).

Alternativy:

Náhrada omeprazolu za antacida.

Užití jiných LČ skupiny IP.

Dispenzace:

Uvedená kombinace není kontraindikovaná, je však doporučena opatrnost. Studie se nezabývají změnou odstupového intervalu obou LČ, spíše se zaměřují vlivem různých acidosupresivních LČ na biodostupnost dasatinibu.(34)

Jelikož podání dasatinibu je možné realizovat ráno i večer, lze uvažovat nad odstupem užívání obou LČ. Omeprazol by měl být nejlépe užitý 1x denně ráno v režimu 1-0-0 a dasatinib 12 hodin poté 1x denně večer v režimu 0-0-1. Tímto by se mělo dosáhnout oddálení LI, i když omeprazol má dlouhý biologický poločas. Pro efektivní účinek je doporučen TDM cytostatika.(36)

Velmi častými NÚ během terapie dasatinibem jsou GIT příznaky spojené s bolestí břicha. Dále jsou koncipovány vážné dyspepsie a gastritidy. Při nízké závažnosti se mohou symptomy řešit pomocí antacid a při závažných obtížích je opět potřeba vzít v úvahu návštěvu lékaře. Dasatinib má přesto vyšší preferenci a jeho NÚ se musí řešit tlumením příznaků.

Mnoho zdrojů je zatím ve formě abstraktů, na webu ClinicalTrials.gov (36) se zmiňují o studii, která teprve probíhá (recruiting volunteers) a výsledky by měly být dostupné během roku 2014.

2. omeprazol + diazepam

V LF injekčního roztoku je LP Apaurin a autoinjektor Diazepam, v LF rektálního roztoku LP Diazepam desitin a v LF tablet LP Diazepam Slovakofarma.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	mírně závažná

Riziko:

Omeprazolem vyvolané prodloužení biologického poločasu benzodiazepinu (BZD).

Management:

Diazepam je metabolizován na úrovni enzymového systému CYP2C19, který je omeprazolem inhibován. Mechanismus LI pravděpodobně spočívá v enzymové inhibici diazepam. Riziko se navyšuje dlouhým plazmatickým poločasem diazepam, proto během vzájemné kombinaci vzrůstá riziko kumulace BZD a vzrůstu jeho Cmax do toxických hladin, které mohou vést k předávkování pacienta.(4)

Klinická studie pozorovala in vivo vliv PPI na metabolizaci různých LČ včetně diazepam. Nejvýraznější vliv in vivo byl zaznamenán u omeprazolu a esomeprazolu. Jiné PPI inhibovaly metabolizaci diazepam relativně slabě, konkrétně lansoprazol, rabeprazol a pantoprazol. Nejnižší nárůst Cmax byl naměřen u rabeprazolu (<1 %).(110)

Studie zaznamenala výraznější pokles nárůstu Cmax diazepam v případě 12 hodinového intervalu užití od obou LČ. Omeprazol ovlivnil nárůst Cmax průměrně z 29 % na 16 % a esomeprazol z 50 % na 29 %.(110)

Další studie doporučují monitorovat toxické příznaky BZD (sedace, malátnost, slabost, snížené kognitivní nebo motorické funkce). V případě registrování NÚ doporučují snížit

dávkování diazepamů nebo místo něj podat BZD eliminovaný glukuronidací (lorazepam, oxazepam).(4)

Diazepam se indikuje při stavech úzkosti, napětí, strachu, obscese, emoční tenze, neuróz, psychopatií. Může být užít při svalové spasticitě a při léčbě epilepsie. Běžná denní dávka je v rozmezí 4 - 15 mg podle povahy a závažnosti onemocnění, nejvhodněji podaná na noc. Dávku lze zvýšit až na 30 mg.(16)

Indikace a způsob užívání omeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Nahradit diazepam za jiný BZD.

Nahradit PPI za méně interagující.

Dispensace:

Zmíněná kombinace není kontraindikovaná, je tolerovaná při zachování opatrnosti při výdeji. Studie doporučují odstup obou LČ na 12 hodin, proto by měl lékárník zkontrolovat režim užití PPI na 1-0-0 a diazepam 0-0-1.

Pokud jsou režimová schémata jiná nebo pokud to stav pacienta nedovolí, je vhodné kontaktovat lékaře a doporučit preskripci neinteragujícího PPI nebo jiného BZD v závislosti na indikaci.

3. omeprazol + disulfiram

V LF šumivých tablet je LP Antabus.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	středně závažná	středně závažná

Riziko:

Možnost navýšení NÚ disulfiramu (zmatenost, desorientace, psychotické změny).

Management:

Mechanismus LI není přesně znám, i když se předpokládá akumulace disulfiramového metabolitu zřejmě zapříčiněná omeprazolem skrze systém P450. Metabolit je poté zodpovědný za toxické projevy. Existuje pouze jeden zaznamenaný klinický případ této LI.(4) Pacientovi užívajícímu omeprazol 40 mg po dobu 7 měsíců byl podán disulfiram 500 mg/den, přičemž po týdnu užívání se objevily příznaky katatonie se svalovou ztuhlostí, která následně trvala po dobu 15 dní. Obě LČ byla vysazena a stav pacient se postupně zlepšil.(109)

Po určité době, kdy pacient pokračoval v dávkě disulfiramu 250 mg/den, mu byl opět podán omeprazol 40 mg. Po 3 dnech se dostavila zmatenost, desorientace a noční můry. LČ byla posléze vysazena. Autoři doporučují monitorovat pacienta kvůli riziku vzniku projevů NÚ a v případě potřeby snížit dávkování jednoho nebo obou LČ.(109)

Disulfiram je indikován jako při odvykací léčbě chronického alkoholismu. První dávka se zpravidla podává 800 mg . Další den by měl pacient dostat 600 mg a třetí den 400 mg. Čtvrtý a pátý den se podá po 200 mg. Délku léčby určuje lékař.(16)

Indikace a způsob užívání omeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Náhrada omeprazolu za jiný PPI.

Dispensace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná. Studie nedoporučuje opatrnost, protože navýšení NÚ se projevilo pouze u jednoho pacienta. Tolerance zmíněné kombinace byla u ostatních pacientů vysoká. Nejsou dohledatelná data popisující bezpečné rozmezí v dávkovacích režimech obou LČ.

V rámci minimalizace rizik odvykací léčby chronického alkoholizmu je vhodné kontaktovat předepisujícího lékaře a navrhnout PPI nižším interakčním potenciálem. V případě pozorování vzniku a/nebo zvýraznění NÚ je vhodné doporučit okamžité vysazení omeprazolu. Dalším krokem je vhodná krátkodobá náhrada OTC s obsahem pantoprazolu a následné odeslání k lékaři kvůli předepsání jiného PPI.

Pokud pacient užívá obě LČ dlouhodobě bez pozorování NÚ zmíněné kombinace, je vhodné nezasahovat do preskripce z důvodu mizivé incidence LI (zdroj ve formě kazuistiky).

4. omeprazol + escitalopram

V LP Alvoplex, Anxila, Escitalopram (Apo, Mylan, Farmax, Orion, Pfizer, Teva, Vera), Cipralex, Depresinal, Despra, Elicea, Escirdec, Escitil, Esoprex, Esprolan, Isozyloram, Itakem, Lenuxin a Miraklide v LF tablet.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	středně závažná	nezmíněna

Riziko:

Zvýšení AUC a Cmax escitalopramu a mírné navýšení jeho Tmax.

Management:

Escitalopram je metabolizován přes CYP2C19, CYP3A4 a CYP2D6. Omeprazol se svými metabolity inhibuje systém CYP2C19 a mírně CYP3A4 a CYP2D6. Přesný mechanismus LI se zcela neví, předpokládá se však navýšení Cmax escitalopramu kvůli enzymové inhibici omeprazolem.(111)

30 mg omeprazolu zapříčinil 50% nárůst Cmax escitalopramu. I přes možné výchyly ve výpočtech výrobce se doporučuje opatrnost a změna v dávkování escitalopramu.(4) Studie zaznamenala nárůst o 20 % Cmax oproti původním hodnotám.(111)

Escitalopram je indikován při léčbě těžkých depresivních epizod, panických poruch, sociální fobii, úzkostných a obsedantně-kompulzivních poruch. Dávkování závisí na diagnóze, obvykle se pohybuje v rozmezí 5-20 mg/den. Terapie bývá dlouhodobá.(16)

Indikace a způsob užívání omeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Výběr jiného PPI.

Možnost volby jiného SSRI (kromě fluvoxaminu).

Dispensace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je však doporučena opatrnost. Studie nepopisovala vliv na hodnoty escitalopramu změnou v dávkovacím schématu. Výrobce však doporučuje patřičně snížit dávku escitalopramu kvůli riziku vzniku NÚ (úzkost, neklid, abnormální sny). Pokud pacient užívá zmíněnou kombinaci dlouhodobě bez pozorování nástupu alarmujících NÚ, je vhodné nadále udržovat dosavadní terapii. V případě nasazování LČ je důležité si uvědomit rizika LI, i když studie probíhala pouze u 16 zdravých pacientů. Nejsou dohledatelná upřesňující data, proto je důležité neignorovat stávající kombinaci a patřičně zasáhnout.

Substituční možnosti PPI nejsou omezené. Ostatní LČ ze skupiny PPI podle všech indikátorů neovlivňují escitalopram metabolickou inhibicí jako je u omeprazolu. Pokud pacient vyžaduje okamžité vydání PPI, je možné navrhnout OTC s pantoprazolem a následně odeslat pacienta k lékaři.

Lékárník může kontaktovat lékaře a pátrat po jiných SSRI s podobnými účinky a zároveň neinterakčním potenciálem, nicméně volba vhodného antidepresiva (snášitelnost pacienta, vhodná, efektivní, avšak bezpečná dávka) je daleko náročnější než kompenzace GIT stavu, a proto je zřejmě vhodnější změna látky či dávky na úrovni PPI.

5. omeprazol + flukonazol

Flukonazol je registrován v LP Apo-flukonazol, Diflucan, Fluconazol (Actavis, Aurobindo, Kabi, Braun, Ibigen, PMCS), Forcan, Mycosyst a Mycomax v LF tablet, tobolek a infuzního roztoku.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	střední

Riziko:

Prodloužení biologického poločasu způsobené navýšením AUC omeprazolu.

Management:

Omeprazol je biotransformován na neaktivní metabolit skrze jaterní systém CYP2C19 a CYP3A4. Flukonazol je inhibitor systémů CYP2C19, CYP2C9 a CYP3A4. Mechanismus je s největší pravděpodobností založen na inhibici odbourávání omeprazolu a zvyšování jeho aktivní složky v systémovém oběhu.(61)

Flukonazolová inhibice (dávka 20 mg omeprazolu společně se 100 mg flukonazolu) se promítla v 6,3 násobném zvýšení AUC oproti kontrolní skupině. Inhibovaný metabolismus omeprazolu vyústil ve významné navýšení C_{max} z původní na 2,4 násobek a biologický poločas se dokonce ztrojnásobil (z 0,85 hodiny na 2,59 hodiny s užíváním flukonazolu), přičemž nebyly pozorovány žádné významné NÚ omeprazolu.(61)

Vyukazuje méně NÚ, přesto se dá uvažovat o jeho náhradě itrakonazolem či ketokonazolem (anebo antimykotikem z jiné skupiny), pokud lékař uzná, že LI je významnější u flukonazolu oproti jiným LČ. To podle kultivace a citlivosti kmene na LČ určí lékař a lékárník zde může konzultovat teoretickou závažnost LI a navrhnout s omeprazolem neinterakční antimykoticky aktivní LČ. Pokud lékař nesouhlasí s návrhem antimykotické změny, je ještě možno nabídnout snížení dávky flukonazolu (stále však efektivní dávky) a také snížení dávky omeprazolu a zvětšení intervalu užití obou LČ.(82)

Řešením této LI není nezbytná úprava dávkování, ta je vyžadována převážně v situacích, ve kterých se setkáme se Zollinger-Ellisonovým syndromem, kde jsou užívány daleko vyšší dávky omeprazolu.(66)

Flukonazol je dnes více užíváný zvláště u dlouhodobějších terapeutických režimů než podobně antimykoticky účinný ketokonazol z hlediska menšího výskytu NÚ během terapie. Flukonazol je v dnešní době převážně lék 2. volby u systémové léčby dermatických mykóz, kdy se denní dávka pohybuje mezi 150 - 300(400) mg/den a terapie může probíhat 2 - 6 týdnů. Ve velmi širokém měřítku se užívá u slizničních kandidóz díky svému antifungálnímu efektu, navíc má příznivé farmakologické vlastnosti.(82)

Indikace a způsob užívání omeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Možnost změny antimykotické terapie.

Změna PPI.

Dispensace:

Léková kombinace není kontraindikovaná, je však tolerovaná za podmínky stálého TDM. Studie nezmiňují bezpečný odstup obou látek, spíše vystihují bezpečnost kombinace v případě krátkodobého použití jednoho nebo druhého LČ. Pouze dlouhodobé užívání obou látek je spojeno s výskytem LI.

Terapeutické důvody volby omeprazolu budou patrně dlouhodobé a s volbou antimykotika to může být podobné. Je možné, že pacient užívá kombinaci LČ dlouhodobě a pravidelně navštěvuje lékaře za účelem TDM. V takovém případě je zmíněná preskripce oprávněná a neriziková.

Pokud jsou však LČ nově nasazována a lékař nemusí o druhém LČ vědět, je vhodné si uvědomit existenci stejně účinkujících PPI, které jsou však méně ovlivněné středně silnými CYP2C19 inhibitory jako je flukonazol, tj. rabeprazol, pantoprazol (shodně účinný jako omeprazol) a esomeprazol (dokonce o 13 % účinnější). Proto lze při pacientově potřebě vydat OTC pantoprazol a v rámci dlouhodobé terapie odeslat k lékaři k preskripci neinteragujícího PPI.

Zdá se, že dlouhodobá kombinace omeprazolu s vorikonazolem neprobíhá s tak závažnými klinickými důsledky jako v případě jiných azolových LČ. Lze proto uvažovat nad změnou antimykotické léčby, pokud to citlivost infekce a účinnost léčby dovolí.

Pokud se bude z jakéhokoliv důvodu pokračovat ve stávající terapii za stejných podmínek (LČ, dávka, čas užití), je vhodné upozornit pacienta na potřebu pozorování (kvalitou i kvantitou) NÚ omeprazolu (bolesti hlavy, průjem, bolest břicha). Pokud se výrazně navýší, je třeba reagovat a neprodleně kontaktovat lékaře.

6. omeprazol + fluvoxamin hydrogenmaleát

Registrován je LP Fevarin 50 a 100 (rozlišení podle síly a velikosti balení).

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	nezmíněna

Riziko:

Zvětšení AUC a dosažení Cmax omeprazolu a prodloužení biologického poločasu.

Management:

Fluvoxamin je známý inhibitor CYP2C19 (také ale systémů CYP1A2, CYP2C9 a také slabě zasahuje do metabolismu CYP3A4). Omeprazol je z největší části biotransformován systémem CYP2C19, čímž se vysvětluje mechanismus LI. Fluvoxamin zřejmě přímo inhibuje metabolismus omeprazolu. Opatrnost je nutno zachovat u rychlých metabolizátorů CYP2C19 a případně uvažovat o redukci dávkování. U pomalých metabolizátorů nejsou zapotřebí žádná opatření.(62)

Studie popisuje, že se neobjevuje významné riziko LI při souběžném podávání těchto látek, i když jsou popsány určité NÚ fluvoxaminu (nervozita, mírné rozrušení). Nebyly však výrazné natolik, aby znemožnily další podávání LČ. Nebyly pozorovány NÚ omeprazolu při dlouhodobé ani po jedné souběžné dávce.(108)

Fluvoxamin je indikován při závažných depresivních příhodách a nekontrolovatelné obsedantně kompulzivní poruše. Rozlišuje se úvodní a kontinuální dávka, aby se postupně dosáhlo terapeutického okna, stejně tak je potřeba postupovat při vysazování LČ. Úvodní dávka představuje 50-100 mg dávku denně, přičemž kontinuální dávka činí 100-150 mg, závisí na pacientovi a diagnóze. Dávka přesahující 150 mg už musí být podávána častěji, maximální dávka činí 300 mg s tím, že terapie by měla trvat alespoň 6 měsíců do překonání depresivních stavů nebo do vymizení příznaků. Léčba je striktně pozorována a musí být bez nežádoucích účinků, na něž LI nemá vliv.(63)

Výsledky ukazují, že efekt přeměny rychlých metabolizátorů na pomalé (u pomalých beze změny) nevede ke škodě, spíše naopak dochází k rychlejší a efektivnější účinnosti např. při eradikaci HP.(4)

Indikace a způsob užívání omeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Výměna omeprazolu za jiný PPI.

Náhrada fluvoxaminu za jiné SSRI (citalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin, escitalopram).

Dispensace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je však doporučena opatrnost. Studie poukazovala na fakt, že 12 hodinový odstup nemá žádný vliv na omezení LI. Bylo pozorováno 6,3 násobné zvýšení AUC omeprazolu. Snížení dávky výrazně snížilo C_{max} substrátu. Pro dlouhodobější kontrolu obtíží je vhodné udržovat kontinuální terapii omeprazolem, proto není vhodné uvažovat nad vysazením LČ.

Významnost však dle studie není natolik závažná. Je vhodné zasáhnout pouze v případě pozorování výše zmíněných alarmujících NÚ, jejichž příčinou může být kombinace LČ. Existují případy, kdy zmíněná kombinace nevyústila v LI s alespoň mírnou závažností, a proto stačí při dispensaci pacienta pouze edukovat.

Stanoví-li lékař udržení terapie omeprazolem s ohledem na LI, lékárník může předvídat NÚ LČ způsobený znásobením C_{max} omeprazolu. Lékař však může riziku LI předcházet snížením terapeutické dávky omeprazolu.

V případě nástupu NÚ, u nichž se předem vyloučí jiná etiologie než LI, není lékárník omezen výběrem substitučních možností. Existují jiná LČ ze skupiny PPI, které podle všech indikátorů nejsou ovlivněna metabolickou indukcí fluvoxaminu. Neexistují studie, které by popisovaly a rizikově hodnotily užívání fluvoxaminu s esomeprazolem, pantoprazolem a rabeprazolem. V případě potřeby je proto vhodné vydat OTC pantoprazol a odeslat pacienta k lékaři k preskripci jiného PPI.(106)

Lékárník může konzultovat lékaře a pátrat po jiných SSRI s neinterakčním potenciálem, nicméně volba vhodného antidepresiva (snášitelnost pacienta, vhodná, efektivní, avšak bezpečná dávka) je daleko náročnější než kompenzace GIT stavu, a proto je zřejmě vhodnější změna PPI.

7. omeprazol + ginkgo biloba

Ginkgo bilobae extractum siccum normatum je obsažen v LF tobolek v LP Bilobil Duo, Gincosa, Ginkor Fort, Pharmaton Gincosan. LP Gingio, Tanakan a Tebokan jsou registrovány v LF tablet. V LF prášku pro přípravu perorálního roztoku je LP Ginkgo Biloba.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	střední

Riziko:

Možnost poklesu AUC omeprazolu a snížení jeho účinku.

Management:

Předpokládá se, že extrakt z Ginkgo biloba je enzymový induktor v systému CYP2C19. Mechanismus urychlené transformace (hydroxylace) omeprazolu, který je substituentem systémů CYP2C19 a CYP3A4, je nejspíše zapříčiněn enzymovou indukcí extraktu z ginkgo biloby.(64)

Dle studie se při souběžném užívání oproti kontrolní skupině snížila AUC omeprazolu a naopak se navýšila Cmax jeho neaktivních metabolitů. Navíc k tomu se výrazně zkrátil biologický poločas omeprazolu nezávisle na farmakogenetických aspektech studie.(65)

LP s obsahem ginkgo biloby se předepisují nebo lékárníky doporučují (OTC, LČ hrazená pacientem) jako dilatační agens při demenčních poruchách Alzheimerova typu (také vaskulární, smíšený), poruchách duševní výkonnosti či poruchách periferní mikrocirkulace. LP jsou určeny jak dospělým, tak mladistvím při poruchách učení. Terapie je u dospělých nastavena na 6-8 týdnů, delší terapie nepřináší výsledky, u seniorů je trvání terapie podstatně delší do vymizení příznaků. Dávkování je individuální, ale nejčastější je dávka 40-120 mg 2-3x denně.(16)

Indikace a způsob užívání omeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Náhrada ginkgo biloby za jiné nootropikum (piracetam).

Náhrada LČ snižující žaduleční aciditu.

Dispensace:

Léková kombinace není kontraindikovaná, je tolerovaná, avšak podle všech indikátorů by měla být přípustná pouze při kontrolované terapii. Množství studií je malé a klinická

významnost se spíše předpokládá. Neexistují relevantní informace doporučující bezpečný interval v režimu užívání obou LČ.

Při krátkodobém užívání ginkgo biloby z důvodu zvýšení psychické efektivity či zvýšení schopnosti učit se je možno užívání ginkgo biloby přerušit. Po vysazení ginkgo může terapie omeprazolem bezpečně dále probíhat.

Kvůli interakčnímu riziku je důležité vždy pamatovat na náhradu, která neovlivňuje transformaci na úrovni CYP2C19. Existuje možnost substituce nootropika s jiným mechanismem účinku bez potenciálu k LI s omeprazolem. Mnoho LP s obsahem piracetamu (jako OTC) je možno nahradit za LP s extraktem z ginkgo bilobae.

V preventivní indikaci Alzheimerově nemoci má ginkgo významné postavení a lékárník by neměl vkládat snahy o jeho vysazení či vyvíjet jakékoliv snahy o jeho redukci. Výhodnější pro pacienta jsou spíše aktivity vedoucí k náhradě omeprazolu. Dle dostupných přehledových článků a studií nepodléhají žádní zástupci PPI významným interakčním vlivům jako právě omeprazol, proto může lékárník neprodleně konzultovat lékaře a řešit s ním méně rizikovou variantu volby terapeutického dávkování jiných PPI.

Existuje nízká možnost vzniku mírných GIT obtíží při podávání ginkgo, které se mohou zdát jako příznak erozí na žaludeční či jícnové sliznici, nicméně je vhodné pátrat po historii objevení příznaků a hledat možnou kauzalitu mezi začátkem terapie ginkgem a vznikem obtíží, která se poté řešila podáním PPI.

8. omeprazol + itraconazol

LP Itraconazol Universal Pharma, Prokanazol, Sporanox jsou k dostání v LF tobolk. Sporanox je navíc v LF injekčního roztoku.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	střední

Riziko:

Možnost poklesu AUC intrakonazolu.

Management:

Mechanismus LI spočívá pravděpodobně ve snížení rozpustnosti a absorpci itraconazolu ve slabě kyselém až neutrálním prostředí vyvolaném působením omeprazolu. Současnému užívání itraconazolu s PPI (také s H₂-antagonistou či antacidem) je doporučeno se vyhnout. Kombinace těchto LČ razantně snižuje biologickou dostupnost antimykotik kyselého charakteru.(66)

Omeprazol byl užíván v dávce 40 mg 1x denně po dobu 14 dní. Před podáváním omeprazolu a spolu s poslední dávkou byl jednorázově podán itraconazol v dávce 200 mg. Při souběžném

podávání omeprazolu a itrakonazolu došlo k redukci AUC a Cmax itrakonazolu o 64 % a 66 % oproti hodnotám při podání itrakonazolu samotného. Autoři doporučují spíše náhradu itrakonazolu za vorikonazol se zavedením opatření rozpůlením podané dávky omeprazolu (tedy na 20 mg), u kterého se předpokládá dvojnásobný nárůst AUC a Cmax.(67)

Jiná studie nezaznamenala žádný vliv na AUC 1x denně podaného itrakonazolu v LF perorálního roztoku při současné kontinuální léčbě omeprazolem 40 mg 1x denně. V ČR je však registrován pouze LP v LF infuzního roztoku.(67)

Indikace a způsob užívání itrakonazolu (viz druhá LI kapitoly Famotidin).

Indikace a způsob užívání omeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Náhrada omeprazolu za méně rizikový PPI.

Výběr vhodné technologické formy itrakonazolu.

Substituce antimykotika.

Dispensace:

Léková kombinace není kontraindikovaná, je však tolerovaná s opatrností kvůli možnosti selhání antimykotické léčby. Při dlouhodobějším užívání PPI studie označila 6-8 hodin za interval odstup, kde jsou sice viditelné změny, nejsou však klinicky významné. Pokud to stav pacienta dovolí a dodrží se alespoň šestihodinový odstup užití omeprazolu před podáním itrakonazolu, nepředpokládá se poté významná změna v kinetice LČ. Nicméně je doporučeno zapít itrakonazol kyselým nápojem, aby v přítomnosti omeprazolu nedocházelo k ionizaci a snížené systémové absorpci.

Pokud to stav nedovolí, je vhodné kontaktovat lékaře a konzultovat možnost předepsání jiného PPI s menším interakčním rizikem. Neexistují klinické případy popisující podezření z významných změn itrakonazolu vlivem přítomnosti esomeprazolu, rabeprazolu nebo pantoprazolu. Existuje však varování před středně vážnými riziky LI těchto PPI, kterým se pacient vyhne, užívá-li PPI hodinu před podáním itrakonazolu nebo 2 hodiny po jeho podání. Ta mohou být pacientovi vydána ve výdejním režimu OTC s doporučením návštěvy lékaře pro předepsání neinteragujícího PPI.(16)

Studie navíc hodnotí další možnou volbu náhradou antimykotika. Vorikonazol se zdá neovlivnitelný omeprazolem v případě zapíjení kyselým nápojem. Naopak se předpokládá zvýšení hladin omeprazolu, proto se doporučuje podat o polovinu menší sílu, než byla stávající dávka.

Velmi vzácným, avšak možným NÚ itrakonazolu, je nespecifická dyspepsie. Lékárník může s pacientem pátrat po období začátku bolestivých obtíží. Pokud se čas začátku terapie

itrakonazolem spojí se vznikem obtíží, které pacient řeší omeprazolem, měl by lékárník zhodnotit závažnost těchto obtíží a řešit, je-li terapie omeprazolem vhodná.

9. omeprazol + karbamazepin

V LF tablet jsou LP Biston, Neurotop, Tegretol a Timonil.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	středně závažná	středně závažná

Riziko:

Výrazná navýšení Cmax a toxicity karbamazepinu.

Management:

Karbamazepin je substrát a zároveň induktor systému CYP3A4. Omeprazol je inhibitor systému CYP3A4. Mechanismus LI pravděpodobně spočívá ve zpomalené metabolizaci karbamazepinu. Zvýšené Cmax karbamazepinu se zřejmě autoindukcí systému CYP3A4 ustálí.(113)

Zaznamenán byl nárůst AUC karbamazepinu o 75 % u 7 pacientů užívajících 14 dní omeprazol 20 mg/den po jednorázové dávce 400 mg karbamazepinu. Retrospektivní studie však při dlouhodobém užívání kombinace 20 mg omeprazolu s karbamazepinem nezaznamenala žádné významné změny v Cmax.(4)

Studie porovnávala poměr Cmax/podaná dávka v kombinaci nebo bez kombinace s omeprazolem. Jednorázový nárůst Cmax byl jasně patrný (až o 50 %!), přičemž v dlouhodobém horizontu se Cmax ustálily na výchozí hodnotě.(113)

Při současné terapii se doporučuje monitoring příznaků toxicity karbamazepinem (ataxie, bolest hlavy, zvracení, nauzea, apnea, záchvaty). V případě potřeby by se měla dávka karbamazepinu snížit. Klinické případy označují lansoprazol za pravděpodobného inhibitora CYP3A4 a pantoprazol byl jednou studií označen za bezpečný.(4)

Karbamazepin je indikován jako kompenzace těchto stavů: Epileptické záchvaty, především parciální a parciální s komplexní symptomatologií. Dále neepileptické záchvatové stavy při sclerosis multiplex a některé typy sekundárních neuralgií. Je užíván k léčbě bolestivých stavů při poškození periferních nervů následkem diabetu (diabetická neuropatie) a jiných metabolických neuropatií. Dávkování LČ je individuální, optimem je dosažení příznivého efektu léčby při co nejnížší možné dávce LČ, dávkování se odlišuje dle věku a diagnózy, obvykle se pohybuje mezi 600 - 1600 mg denně, přičemž celková denní dávka se podává ve 2-4 dílčích dávkách.(16)

Indikace a způsob užívání omeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Změna jiného PPI místo omeprazolu.

Změna karbamazepinu za méně interagující antiepileptikum.

Dispenzace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je tolerovaná za dodržení bezpečného výdeje. Data o řádném odstupu užití obou LČ neexistují. Studie pouze zmiňuje možnost snížení stávající dávky karbamazepinu v případě pozorování příznaků toxicity karbamazepinu.

V případě dlouhodobějšího užívání zmíněné kombinace není třeba žádné intervence, studie poznamenává bezpečnost užívání kombinace kvůli autoindukci karbamazepinem. LI probíhá při nárazovém podání jednoho nebo druhého LČ, je proto vhodné, aby lékárník zkontroloval postupné nasazení karbamazepinu a upozornil pacienta na krátkodobé riziko NÚ.

Je možné navrhnout užití lansoprazolu jako vhodnou alternativu PPI díky nulovému vlivu na LI v případě dlouhodobého užívání karbamazepinu. Nebylo by racionální vysazovat antiepileptikum kvůli nově nasazovanému omeprazolu. Při nasazování karbamazepinu lze uvažovat nad změnou jiného antiepileptického LČ s neinterakčním potenciálem vzhledem k systému CYP3A4.

10. omeprazol + ketokonazol

LP Nizoral v LF tablet obsahuje ketokonazol.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	střední

Riziko:

Možnost zvýšení AUC hodnot omeprazolu v závislosti na dávce ketokonazolu a fenotypu biotransformace.

Jiný zdroj uvádí, že je možným rizikem ztráta ketokonazolové účinnosti.

Management:

Omeprazol má vliv na dlouhodobou inhibici sekrece žaludečních kyselin. Pro slabě kyselá LČ včetně ketokonazolu je přítomnost žaludečních kyselin zásadní. Souběžné podávání omeprazolu s ketokonazolem výrazně redukuje absorpční schopnost ketokonazolu a snižuje jeho biodostupnost. Předpokládá se stejný účinek celé skupiny PPI. Zjistilo se, že LF tablet/tobolek je více náchylná LI na rozdíl od perorálních roztoků.(68)

Omeprazol je biotransformován systémem CYP2C19 a CYP3A4. Ketokonazol je inhibitor CYP3A4, a proto můžeme očekávat snížené enzymové odbourávání omeprazolu. Tímto mechanismem se vysvětluje zvýšení Cmax omeprazolu vlivem inhibičního efektu

ketokonazolu. C_{max} ketokonazolu 200 mg 1x denně byly sníženy vlivem omeprazolu 60 mg 1x denně o 80 %.(4)

Další studie zaznamenala vliv rychlých a pomalých metabolizátorů isoenzymu CYP3A4 a došla k výsledku, že u obou skupin se snížila C_{max} metabolitu omeprazolu, přičemž u pomalých metabolizátorů se zdvojnásobila C_{max} samotného omeprazolu.(68)

Indikace a způsob užívání ketokonazolu (viz druhá LI kapitoly Ranitidin).

Indikace a způsob užívání omeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Zapíjení ketokonazolu kyselým nápojem.

Volba jiného PPI.

Volba jiného antimykotika.

Dispenzace:

Léková kombinace není kontraindikovaná, je však doporučena opatrnost kvůli riziku selhání antimykotické terapie. Účinek omeprazolu je díky ireverzibilní inhibici prodloužen průměrně na 17 hodin, proto je vhodné podat ketokonazol v patřičném odstupu. Studie měřily hodnoty ketokonazolu 12 hodin v odstupu od omeprazolu. Změny hodnot ketokonazolu byly nevýznamné, proto se tento odstup doporučuje udržet. Společně se zapíjením kyselého nápoje přispívá k efektivní terapii ketokonazolem.

Literatura zmiňuje nutnost kontinuálního TDM a antimykotické účinnosti a nepodcenění možné LI. Dlouhodobá terapie ketokonazolem se však kvůli zvýšenému výskytu NÚ nedoporučuje.

Při závažnějších obtížích je možné nabídnout zástupce PPI, jehož LI s ketokonazolem není literaturou hodnocena jako „velmi závažná“. Jedná se o esomeprazol (v práci řešeno níže) a lansoprazol. S řádným odstupem a s kyselým roztokem k zapíjení je podání ketokonazolu hodnocené jako výhodné pro pacienta. Nejsou však ve výdejním režimu OTC, proto je vhodné kontaktovat lékaře, případně odeslat pacienta k lékaři.

Na rozdíl od ketokonazolu a itrakonazolu je vorikonazol odolný vůči vlivu omeprazolu a LI není klinicky významně hodnocena, nicméně vorikonazol inhibuje metabolismus omeprazolu, takže se doporučuje půlení stávající terapeutické dávky omeprazolu.

11. omeprazol + klopidogrel

Klopidogrel je obsažen LP Clopidogrel (Accord, Acino, Actavis, Al, Apotex, Aurobindo, Dura, GSK, HCS, Invent Pharma, Jenson, Krka, Mylan, Orion, Pharmiks, Qualimed, Ratiopharm, Stada, Tad, Teva, Vale, Winthrop), Agrelex, Clopidostad, Clopigamma, Clopimyl, Clopithan, Cloroden, DuocoverDuoplavin, Egitromb, GrepidIscover, Kloptimar,

Lopigalel, Platarex, Platel, Plavix, Plavocorin, Sarovex, Sudroc, Teclop, Tessyron, Trombex, Zylagren a Zyllt v LF tablet.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	závažná

Riziko:

Možnost snížení antitrombotického účinku klopidogrelu s rizikem vzniku kardiovaskulárních komplikací.

Management:

Princip mechanismu LI spočívá pravděpodobně v inhibici jaterních enzymů systému CYP2C19 zprostředkovaného omeprazolem, čímž poklesne transformace klopidogrelu na jeho aktivní metabolit. FDA spolu s Emou ohlásila v roce 2009 obavy nad (běžným klinickým) užíváním obou látek, protože hrozí razantní pokles metabolitové koncentrace, který může zapříčinit redukci protidestičkové aktivity až vznik trombotických stavů. Existuje mnoho studií, které byly sepsány od roku 2009, snažejíce se popsat a pochopit význam a management LI. Stále však LI není vysvětlena a názory hodnotící klinickou závažnost se liší z hlediska závěrů nad významností LI. Limit studií je vysvětlen tím, že analýzy nejsou čerpány z vhodného množství pacientů (odhadem 200 000), i když výhoda aktuálnějších studií stojí na základech rigorózních metod. Přesto dosud nenašly klinickou spojistost mezi užitím PPI a klopidogrelu.(69)

Zjistilo se, že kombinace pantoprazol - klopidogrel nemá klinický vliv na změny aktivity klopidogrelu, a proto se usuzuje, že klopidogrel neovlivňuje celá skupina PPI stejně. Doporučuje se upřednostňovat pantoprazol (nemá žádný CYP2C19 inhibiční účinek) a esomeprazol (má nevýznamný inhibiční účinek) na rozdíl od lansoprazolu a rabeprazolu, u kterých se předpokládá podobný účinek jako u omeprazolu.(70)

Problém je ve výběru omeprazolu (a dalších PPI viz níže). Ani dvanácti hodinový interval mezi LČ se podle studií nezdá adekvátní a nemění nic na nižší koncentraci. Zvýšením dávky klopidogrelu se navýšila protidestičková odpověď.(70)

Náhrada klopidogrelu může být realizovatelná za LČ, která ignorují metabolickou inhibici na úrovni CYP2C19. Aktuálně se sleduje možnost využití prasugrelu, u něhož studie TRILOGY ACS sleduje snížení rizika krvácení při zachování terapeutického efektu v poloviční dávce. Pokud nebudou popsány studie, které by vyvrátily prospěšnost klopidogrelu, bude klopidogrel i přes veškeré terapeutické alternativy klinicky široce užíván. Lékárníkova kompetence nemá vliv na rozhodování o adekvátnosti terapie klopidogrelem.

Klopidogrel je indikován u dospělých ke kontrole aterotrombotických stavů u pacientů po akutním infarktu myokardu, po akutní cévní mozkové příhodě a u pacientů s akutním

koronárním syndromem (všechny případy s tromby na věnčitých tepnách). Obvykle se užívá v dávce 75 mg. Může být však užita v rozmezí 75-300 mg (nárazová dávka) samostatně nebo v kombinaci s ASA (acetylsalicylová kyselina), protože zvyšování dávky ASA je neefektivní z důvodu zvýšení výskytu krvácení. Vhodná doba terapie klopidogrelem není stanovena, pouze se traduje terapie po dobu 12 měsíců, která má výsledky na zlepšení kvality života s tím, že po 3 měsících léčby byl detekován neefektivnější farmakologický vliv klopidogrelu.(71)

Indikace a způsob užívání omeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

PPI s nižším CYP2C19 inhibičním efektem (pantoprazol, esomeprazol).

Náhrada klopidogrelu za jiné LČ s protidestičkovou aktivitou (prasugrel, ticagrelor).

Dispenzace:

Léková kombinace není kontraindikovaná, je však doporučena opatrnost kvůli riziku vzniku kardiovaskulárních komplikací. Kvůli délce biologického poločasu omeprazolu není definován bezpečný odstup užití obou LČ. PPI jsou acidosupresivní látky první volby, proto by se nemělo uvažovat nad jejich vysazením.

Lze předpokládat, že lékař zná možnost LI a v případě kontinuálního TDM zmíněnou kombinaci nechal předepsat. Stejný případ platí, pokud je kombinace užívána chronicky a je pod kontrolou bez vzniku komplikací.

Pokud lékárník zjistí, že je léčba nasazována, je vhodné kontaktovat lékaře, že je možný problém ve výběru omeprazolu (a dalších PPI viz níže). Jako nejvýhodnější alternativa se zdá volba méně interaktivních acidosupresivně působících LČ stejné ATC skupiny (pantoprazol, esomeprazol) za stejného terapeutického dávkování. Pantoprazol může být pacientovi okamžitě vydán ve výdejním režimu OTC s doporučením návštěvy lékaře pro předepsání neinteragujícího PPI.

Negativní efekt klopidogrelu vyplývá z jeho častého GIT NÚ (dyspepsie, bolesti břicha), proto je důležité, aby lékárník zjišťoval možné asociace s užíváním klopidogrelu a nasazením omeprazolu jako LČ ke kompenzaci GIT obtíží. K tomu je důležité vést korektně rozhovor s pacientem k získání kvalitních informací. Nejvhodnější je rozhovor k získání důvodu podávání omeprazolu.

12. omeprazol + klozapin

V LF tablet jsou registrovány LP Clozapin desitin a Leponex.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	nezmíněna

Riziko:

Možnost snížení C_{max} stejně jako pravděpodobnost paradoxního zvýšení C_{max} s nárůstem NÚ (konvulze).

Management:

Klozapin je metabolizován na úrovni systémů CYP1A2 a zároveň CYP3A4. Omeprazol je slabý až střední induktor CYP1A2 a inhibitor CYP3A4. Mechanismus spočívá buď v indukci CYP1A2 vyvolávající snížení hladin klozapinu nebo v inhibici CYP3A4 vedoucí ke zvýšení C_{max} klozapinu. Kazuistika zmiňovala vznik generalizovaného konvulzivního záchvatu po 2 týdnech kombinované léčby u jednoho pacienta.(72)

Nejsou popsány studie, které by hodnotily multireceptorové antagonisty jako LČ s interakčním rizikem vůči omeprazolu, proto lze uvažovat nad možností změny antipsychotika na olanzapin nebo quetiapin.(72)

U indukčního mechanismu se doporučuje neustálý TDM klozapinu. Způsobuje snížení C_{max} a lze poté uvažovat o navýšení dávky antipsychotika. Po ukončení terapie omeprazolem je potřeba monitoring možného zvýšení počtu a charakteru NÚ a přistoupení ke snížení dávek klozapinu.(4)

Klozapin je atypické antipsychotikum, které se kvůli agranulocytóznímu NÚ klinicky používá jako neuroleptikum 2. volby po selhání ostatních LČ např. k léčbě schizofrenie. Přes nevýhody sedace, nutnosti kontroly, klesajícího počtu bílých krvinek a hypersalivace, byl klozapin vyhodnocen jako antipsychotikum s nejnižší mortalitou. Terapie klozapinem musí být přísně individuálně rozvržena podle mnoha faktorů a celková terapie se dělí na stadia zahájení léčby, udržení léčby (nejnižší terapeutická hladina) a postupné vysazování LČ.(73)

Indikace a způsob užívání omeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Možnost změny multireceptorového antagonisty (olanzapin, quetiapin).

Možnost změny omeprazolu za jiný PPI.

Dispensace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je však tolerovaná za podmínek kontinuální kontroly terapie. Nejsou dostupná řešení popisující bezpečný odstup mezi podání obou LČ.

Existují možnosti volby neinterakčního LČ se stejným antipsychotickým účinkem (olanzapin, quetiapin) a lékárník může konzultovat s lékařem volbu těchto antipsychotik místo klozapinu, nicméně je vhodnější uznat, že LI nemusí být rozhodující argument pro změnu antipsychotika. LI byla totiž pozorována pouze u jednoho pacienta vznikem konvulzivního záchvatu. Kvůli nedostatku informací a incidencí jevu je vhodné respektovat lékařovo

rozhodnutí a vydat předepsaná LČ. V případě dlouhodobé a nekomplikované terapie lze soudit, že není potřeba žádná intervence ze strany lékárníka.

Veškerá dostupná literatura zmiňuje omeprazol jako induktor CYP1A2 a inhibitor CYP3A4. Ostatní zástupci PPI však takto nereagují a literatura je navrhuje jako neinterakční náhradu za omeprazol. Je možnost volby mnoha PPI v rámci OTC, která mohou být pacientovi okamžitě vydána, nicméně by bylo vhodnější kontaktovat lékaře a konzultovat s ním výběr PPI podle indikace a dostupnosti (ihned OTC, po preskripci stejné LČ vázaný na recept).

13. omeprazol + kofein

V LF tablet nebo tobolek v LP Acifein, Acylcoffin, Ataralgin, Coldrex, Excedrinil, Grippostad, Kinedryl, Migralgin, Neo-cephyl, Panadol (Extra, Extra Rapide, Ultra), Paralen (Extra, Grip), Paramax Combi, Saridon, Thomapyrin, Trigrip a Valetol.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	středně závažná	nezmíněna

Riziko:

Zvýšení AUC kofeinu provázené prodloužením jeho biologického poločasu.

Management:

Kofein je metabolizován systémem CYP1A2, jehož je omeprazol induktor/inhibitorem. Mechanismus LI pravděpodobně tkví v metabolické inhibici kofeinu a zvýšením jeho AUC a Cmax. Je doporučeno omezit příjem nápojů obsahující kofein kvůli možnosti nárůstu Cmax kofeinu.(108)

Ve studii byli porovnáváni rychlí a pomalí CYP2C19 metabolizátoři. Byly jim podávány různé terapeutické dávky PPI, omeprazolu (20 mg), lansoprazolu (30 mg) a pantoprazolu (40 mg). Jednorázově užitý kofein před začátkem podání omeprazolu a s jeho poslední dávkou měl pozměněné farmakokinetické hodnoty. Došlo k navýšení AUC o 101 %, Cmax o 53 % a prodloužil se biologický poločas z 0,7 hodiny na 0,9 hodiny. Nedošlo k žádné změně během užívání lansoprazolu a pantoprazolu.(108)

Kofein má sám velmi mnoho farmakologických účinků - stimulace CNS, kardiostimulace, relaxace hladkého svalstva bronchů, zvýšení žaludeční sekrece, uvolňování katecholaminů. V LP se využívá jeho adjuvantní analgetický účinek v analgetických směsích. V LP se většinou nachází v dávce 50 mg, přičemž se může užít až 6x denně.(16)

Indikace a způsob užívání omeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Nahradit stávající omeprazol za jiné PPI.

Dispenzace:

Zmíněná kombinace LČ není kontraindikovaná, je tolerovaná při zachování opatrnosti při výdeji. Studie nenabízí řešení v odstupu užití obou LČ, jelikož šlo o změnu C_{max} a AUC v případě jednorázové dávky kofeinu.

V případě dlouhodobého užívání omeprazolu je vhodné se vyptat na množství a frekvenci užívání nápojů s obsahem kofeinu. Tato opatření je nutno vykonat po vyznění či po rozhovoru s pacientem ohledně stížností na palpitace, neklid či nespavost, která lze brát jako projevy vzniku NÚ kofeinu. Po rozhovoru s pacientem by měl lékárník určit, zda riziko NÚ nemá jinou příčinu, což může být více pravděpodobné. Dále lékárník zhodnotí, zda je riziko nárůstu C_{max} kofeinu pro pacienta ohrožující. LI je studiem označena za „středně závažnou“ a pouze u pomalých metabolizátorů (ve studii byli zmíněni 2).

Pokud má pacient nově přepsán omeprazol, je možné upozornit na stávající riziko a doporučit omezení příjmu kofeinu. Pokud pacient žádá analgetický LP potencovaný obsahem kofeinu, je vhodné nabídnout analgetikum bez obsahu kofeinu, avšak s dostatečným nástupem účinku výběrem adekvátní LF.

14. omeprazol + moklobemid

V LF tablet jsou registrovány LP Apo-Moclob a Aurorix.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	nezmíněna

Riziko:

Možnost zvýšení AUC moklobemidu stejně jako zvýšení C_{max} omeprazolu.

Management:

Dochází zde k farmakokinetické LI na úrovni metabolismu, protože omeprazol je substrátem systémů CYP2C19 a CYP3A4 a moklobemid je inhibitor CYP2D6 a středně silný inhibitor systému CYP2C19. Mechanismus LI pravděpodobně plyne z těchto vztahů, kdy se inhibuje transformace omeprazolu a navýší se jeho C_{max} po podání dalších dávek. Pozorovaly se však celkem konstantní hladiny omeprazolu a klinicky nevýznamný vliv této LI.(74)

Moklobemid je metabolizován systémy CYP2C19 a CYP2D6. Omeprazol a jeho sulfonový metabolit jsou inhibitory CYP2C19 a částečně CYP2D6. Tímto inhibičním mechanismem se vysvětluje nárůst C_{max} moklobemidu u rychlých metabolizátorů, u pomalých metabolizátorů neprobíhá žádná LI.(74)

Zdravotníci specialisté by se měli co nejvíce vyhnout této LI, i když výsledky studie nejsou jednoznačné a vyžadují další zkoumání. Lékařům předepisujícím moklobemid se doporučuje dávat pozor na možnost zmíněné LI, poněvadž suprese CYP2C19 aktivity probíhá už při

první dávce moklobemidu. Dokonce se při podávání moklobemidu doporučuje dávat pozor na veškeré substráty CYP2C19.(107)

Společné užití až zdvojnásobilo AUC moklobemidu a z rychlých metabolizátorů vytváří pomalé metabolizátory.(4)

Společnému užití se proto doporučuje vyhýbat z důvodu nárůstu počtu NÚ obou LČ. Moklobemid je jediný zástupce IMAO (inhibitor monoaminoxidázy) typu A, který je v ČR registrován pro léčbu depresivních poruch nebo sociální fobie v dávce 300 – 600 mg za den, přičemž minimální délka potřebná k úspěšné terapii moklobemidem je doporučena kolem 4 – 6 týdnů. Jako jediného zástupce této skupiny nemůže lékař kvůli riziku LI nahradit jiným LČ stejného účinku, mohl by předepsat jiné antidepresivum k potlačení stejných příznaků, na které má vliv také moklobemid.(107)

Indikace a způsob užívání omeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Záměna jiného antidepresiva.

Záměna omeprazolu v rámci PPI za lansoprazol nebo esomeprazol.

Dispensace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, lpí se však na opatrnosti při výdeji. Studie nezmiňují bezpečný odstup, který by se doporučil ke zmírnění či odstranění rizika zmíněné LI. Kvůli neschopnosti terapeutické substituce má terapie moklobemidem významnější postavení než omeprazol.

Lze nahradit terapii omeprazolem nasazením jiných neinteragujících látek. Lékárník může připomenout lékaři dva zástupce PPI, o nichž se zdroje nezmiňují jako o rizikové kombinaci s moklobemidem (místo omeprazolu navrhnout lansoprazol nebo esomeprazol).

Častým NÚ moklobemidu na úrovni GIT traktu jsou trávicí obtíže, proto je vhodné, aby lékárník hledal možné spojení s nasazením moklobemidu a vznikem problémů, které pacient kompenzoval pomocí PPI.

15. omeprazol + methotrexát (MTX)

MTX se nachází v LP Methotrexate, Metoject, Trexan v LF tablet a injekčního roztoku.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	závažná

Riziko:

Nárůst Cmax MTX s rizikem toxických hladin.

Management:

Pacienti medikovaní omeprazolem by se měli vyhnout užívání methotrexátu ve vysokých dávkách. Mechanismus LI pravděpodobně spočívá ve schopnosti omeprazolu inhibovat transportní protonové pumpy (PP) v ledvinách, skrze kterou se aktivní tubulární sekrecí eliminuje, a proto jejím potlačením klesá renální clearance MTX a narůstá C_{max} s rizikem toxických NÚ (záchvaty, myalgie, třes, akutní renální selhání a trombocytopenie).(75)

Studie upozorňují na předpokládaný účinek u všech zástupců PPI a nabízejí jako vhodné alternativy H₂-antagonisty. Je-li terapie methotrexátem pro pacienta nezbytná, je zapotřebí vysadit užívání omeprazolu 4 - 5 dní před podáváním vysokých dávek MTX (1. kazuistika popisovala LI při intravenózní aplikaci 2 g a 2. při podání 20 g MTX). Tato opatření doporučují pouze zdroje, které jsou založeny pouze na kazuistikách. Studie s větším počtem účastníků žádná doporučení nenavrhuje.(4)

MTX je aktivně sekretován pomocí PP v distálních tubulech, která okyseluje moč, čímž se zvyšuje eliminace MTX závislá na přítomnosti kyselých vodíkových iontů. Omeprazol tuto sekreci blokuje a zvyšuje toxické C_{max} MTX. U pantoprazolu se objevuje pomalejší aktivita, čímž se redukuje možnost NÚ.(75)

MTX (antimetabolitové cytostatikum, derivát kyseliny listové) je indikován při stavech maligních onemocnění, např. akutní lymfatická leukémie, nehodgkinský lymfom nebo karcinom prsu obecně v dávkách do 150 mg (individuálně přepočítáno podle hmotnosti nebo povrchu těla v m²) po 6 hodinách v průběhu 2 - 3 dní, v intervalu po 3 týdnech či 3x ročně podle diagnózy.(16)

Indikace a způsob užívání omeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Vysazení omeprazolu.

Náhrada omeprazolu za bezpečný PPI (rabeprazol, esomeprazol, pantoprazol).

Dispensace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je však doporučena opatrnost. Klinické studie nezaznamenávají odstup obou LČ pro dosažení bezpečného užívání. V rámci kazuistiky autoři navrhují záměnu omeprazolu za ranitidin. Dosáhli tím bezpečné kombinace, která však musela být klinicky odůvodněná.

MTX má klinickou přednost a omeprazol, pokud není terapeuticky nezbytný, je doporučen při cytostatické léčbě vysadit (dokonce už 3 - 4 dny předem), pokud je MTX užíván ve vysokých dávkách (5 - 20 g). Pokud je potřeba udržet PPI terapii souběžně s terapií MTX, studie zmiňují významné LI omeprazolu a lansoprazolu (viz. níže). Co se týče rabeprazolu a esomeprazolu, nejsou publikované žádné studie popisující podezření nebo podložené důkazy

ohledně potenciální LI. Není třeba lékárníkovy intervence v případě nízkých dávek, TDM a chronickém užívání kombinace bez pozorování komplikací.

Pantoprazol se jeví jako bezpečný, byly pozorovány myalgie pouze v jednom vyjímečném případě. Pantoprazol může být pacientovi okamžitě vydán ve výdejním režimu OTC s doporučením návštěvy lékaře pro předepsání neinteragujícího PPI, je-li to nutné.

16. omeprazol + posakonazol

V LF perorální suspenze je LP Noxafil.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	střední

Riziko:

Možnost snížení účinnosti a selhání terapie posakonazolu způsobené snížením jeho AUC.

Management:

Omeprazolem snížená acidita žaludku vyvolá snížení biologické dostupnosti posakonazolu, která je přímo úměrně závislá na žaludeční hodnotě pH. Tímto efektem se zřejmě sníží jeho absorpce a s ní související biologická dostupnost. Průběh terapie posakonazolem probíhat podt TDM už z toho důvodu, že sám inhibuje CYP3A4 metabolizaci jiných LČ.(76)

Během několika dní se při každodenním podávání 40 mg omeprazolu dá očekávat až 40-50% snížení hladin posakonazolu. Podobné snížení koncentrace posakonazolu vyvolává i aplikace H2-antagonistů. Pouze u klasických antacid nebyla pozorována klinicky závažná LI při souběžném užívání.(40)

Případ uvádí výrazný pokles hladin posakonazolu během preventivní terapie omeprazolu (40 mg denně) kvůli gastrické hemoragii při aplikování systémových kortikoidů. Jelikož pacient užíval omeprazol pouze 3 dny a byl přísně monitorován, bylo dovoleno vysadit omeprazol (čímž se redukoval počet rizikových krvácivých faktorů). Poté opět narostla koncentrace posakonazolu do terapeutických hladin.(76)

Indikace a způsob užívání posakonazolu (viz třetí LI kapitoly Ranitidin).

Indikace a způsob užívání omeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Výběr vhodnějších antacidně působících látek.

Krátkodobé vysazení omeprazolu.

Volba jiného antimykotika.

Dispensace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je však doporučena opatrnost kvůli riziku selhání antimykotické léčby. Neexistují relevantní data popisující bezpečný odstup obou látek, který

by se hodnotil jako bezpečný. Nejvhodnější alternativou zmiňují jako vysazení omeprazolu během terapie posakonazolem, pokud to stav pacienta dovolí.

Veškeré zdroje nezmiňují zapíjení nápoji kyselého charakteru, pouze doporučují kontinuální TDM a sledování antitykotické terapie. Je možno zvážit realizaci edukace stravovacích návyků a důvodů indikace omeprazolu.

Lékárník může po vyzporování závažných obtíží konzultovat lékaře a zvážit možnost navýšení dávky antitykotika, nicméně zde je rozhodnutí pouze na lékařovu zodpovědnost. Stejně tak se lze řídit studií, která doporučuje při současné terapii omeprazolem nahradit antitykotickou léčbu vorikonazolem, který se proti omeprazolu jeví jako odolné LČ proti PPI. V takovém případě je však doporučeno zvolit menší sílu omeprazolu (doporučuje se až o 50 %!), jehož farmakokinetika je tímto azolem ovlivněna.

Častými NÚ během terapie posakonazolem jsou nevolnost, bolest břicha a dyspepsie. Lékárník může společně s pacientem pátrat po období začátku GIT obtíží. Pokud se čas začátku terapie ketokonazolem shoduje se vznikem obtíží, které pacient řeší omeprazolem, měl by lékárník zhodnotit závažnost těchto obtíží a vhodnost symptomatické terapie.

17. omeprazol + rilpivirin

Rilpivirin je v LF tablet v LP Edurant.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	velmi závažná

Riziko:

Možnost selhání terapie odůvodněná poklesem AUC rilpivirinu.

Management:

Míra absorpce rilpivirinu výrazně poklesne zřejmě kvůli snížení žaludečního pH, způsobené omeprazolem. Dostupný zdroj informuje o celoskupinové KI (pro PPI) a obecně o látkách zvyšující pH v žaludku z důvodu ztráty antivirového účinku a pravděpodobného rozvoje rezistence.(79)

Studie byla řešena u zdravých pacientů, kterým se významně snížila AUC, Cmax, a Cmin rilpivirinu, proto je doporučováno vyhnout se současnému užívání obou LČ. Při dávkování omeprazolu 20 mg jednou denně došlo k (průměrnému) poklesu AUC o 40 %, Cmin o 33 % a Cmax o 40 %. Další LČ ze skupiny PPI nebyla testována, předpokládají se podobné účinky.(79)

Dospělým pacientům infikovaným virem lidské imunodeficiency typu 1 a dosud neléčeným je indikován rilpivirin v kombinaci s jinými antiretrovirovými LP. Tato indikace je založena na

analýzách bezpečnosti a účinnosti po 48 týdnech léčby a na analýzách bezpečnosti a účinnosti po 96 týdnech léčby.(79)

Indikace a způsob užívání omeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Možnost náhrady PPI za relativně neinterakční antacidně působící látky.

Dispensace:

Přehledový článek navrhuje zmíněnou kombinaci LČ kontraindikovat. Výrobce se nezabývá možností odstupu bezpečného užívání obou LČ. Při užívání potencovaných LP nedochází k výraznějším změnám. Pokud to stav pacienta dovolí a trávicí potíže jsou méně nevýznamné, lze uvažovat o vynechání PPI terapie.

Je však důležitá kontrola antiretrovirové terapie, kdy lékárník může patřičným způsobem pátrat v pacientově lékové anamnéze po kombinační terapii podobně účinkujících látek. V případě výdeje kombinační terapie je kombinace v pořádku, nicméně pokud je pacientovi vydáván samostatný rilpivirin, měl by lékárník konfrontovat pacienta s množstvím užívaných LČ. Pokud pacient neguje násobnou kombinaci, je vhodné kontaktovat lékaře a informovat ho o nedostatečné terapii a zároveň o rizikové LI.

Častým NÚ rilpivirinu může být nespecifický břišní dyskomfort a bolest břicha, na který by mohl být předepsán omeprazol, je proto vhodné pátrat po souvislostech vzniku potíží a dalších okolností.

18. omeprazol + síran železnatý

V LP Aktiferrin, Sorbifer durules a Tardyferon v LF tablet, perorálního roztoku, prášku na přípravu roztoku a sirupu.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	středně závažná	středně závažná

Riziko:

Snížení biologické dostupnosti síranu železnatého.

Management:

Omeprazol, který zvyšuje žaludeční pH, zřejmě snižuje absorpci síranu železnatého, který je zřejmě na pH žaludečního obsahu přímo závislý. V případech závažných anémií je doporučováno podávání železitých iontů, rezistentních vůči intragastrickému pH. V klinických podmínkách je možné uvažovat nad parenterálním podáním železa. Nejsou dohledatelná data, která by shledávala rizikovou kombinaci omeprazolu s fumarátem železnatým. Zdá se, že se jedná pouze o kombinaci s LP obsahujícími síran železnatý.(65)

Klinický případ ukazuje snížené vstřebání perorálně užitého síranu železnatého s 20 mg omeprazolu a jeden případ nezměněných hodnot volného železa v séru po 6 měsících společného užívání s omeprazolem. Vždy po vysazení omeprazolu byla naměřena vyšší hladina volného železa v plazmě.(4)

Studie zaznamenala pokles C_{max} železnatých iontů (zabývala se větším počtem iontů/vitamínů) při souběžné terapii omeprazolem. Nepopisuje však změnu hodnot při suplementaci železitých iontů. Ostatní PPI nevykazují takové snížení C_{max} železnatých iontů jako omeprazol.(65)

LP se síranem železnatým se užívají k profylaktickému podávání železa v graviditě, u různých forem krvácení, u dárců krve, u kojenců s nízkou porodní hmotností a u dětí porozených císařským řezem. Dále se užívají k léčbě manifestní nebo latentní sideropenie. Obvyklá suplementační dávka pro děti i dospělé je zhruba dávka $2,63 \text{ mg Fe}^{2+}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti a den, rozdělených do 2 - 3 jednotlivých dávek. Dávka pro dospělé při manifestní sideropenii je zhruba $68,4\text{-}102,6 \text{ mg Fe}^{2+}/\text{den}$.(16)

Indikace a způsob užívání omeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Změna PPI místo omeprazolu.

Dispensace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je tolerovaná při zachování opatrnosti. Studie nepopisuje významné snížení efektu LI odstoupením v podání obou LČ. Nejvýhodnější řešení je vysazení PPI po dobu suplementační terapie síranem železnatým, pokud to stav pacienta dovolí.

Pokud to stav nedovolí, je vhodné kontaktovat lékaře a navrhnout jiné PPI, které nejeví známku LI jako omeprazol. 6 klinických případů souběžných terapií eradikace HP (lansoprazol a antibiotika) a suplementace síranem železnatým kvůli anémii nevykazovalo přímou spojitost mezi snížením absorpce iontů železa a přítomností PPI. Ke snížení sérových hladin železa došlo, nicméně autoři tuto změnu připisují spíše infekci než LČ.(45)

Lze také doporučit alternativní náhradu za síran železnatý. Studie zmiňují vhodnou náhradu železitými ionty, které lze užít v podobné indikaci jako síran železnatý. Navíc se zdá bezpečný fumarát železnatý (v LP Ferretab v kombinaci s kyselinou listovou), u které se zdá kombinace s omeprazolem bez rizika. Nicméně jeho substituční potenciál je limitován nízkým počtem terapeutických indikací (léčba deficitu a kyseliny listové zejména ve spojení s těhotenskou anémií).

19. omeprazol + takrolimus

V LP Advagraf, Gecrol, Modigraf, Prograf, Tacni, Tacrolimus Mylan v LF tobolek a infuzního roztoku.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	středně závažná	velmi závažná

Riziko:

Možnost zvýšení Cmax takrolimu se vznikem nefrotoxicity.

Management:

Omeprazol je inhibitor systému CYP3A4, CYP2C19 a P-glykoproteinového efluxního systému ve střevě. Takrolimus je zřejmě substrát všech těchto systémů, proto je pravděpodobný mechanismus LI metabolická inhibice obou systémů vyvolaná omeprazolem. Jiný zdroj popisuje nástup NÚ takrolimu ve formě nefrotoxicity, proto doporučuje, aby se lékaři společnému předepisování obou LČ vyvarovali. Pokud jsou však užita společně, měl by probíhat TDM takrolimu a v případě potřeby měnit stávající dávkování takrolimu, aby se předešlo NÚ.(46)

Zmíněná LI navíc probíhá bouřlivěji u pacientů, kteří jsou extenzivní metabolizátoři CYP2C19. Pacientka užívala takrolimus 6 mg/den (plazmatické hladiny 8 ng/ml) a lansoprazol 30 mg/den. Místo lansoprazolu jí byl předepsán esomeprazol 40 mg/den. Po měsíci se dostavila s únavou, sinusitidou a plazmatickou hladinou takrolimu okolo 24 ng/ml. Dávka takrolimu musela být snížena, posléze byl vysazen úplně. Pacientce byl podán omeprazol, přičemž hladina takrolimu vyšplhala na hodnoty 20 ng/ml. Byl proto nasazen lansoprazol místo omeprazolu a po určité době se hladina takrolimu ustálila. Pantoprazol se zdá také bezpečný.(4)

Jiná studie zaznamenala vliv na substrátovou inhibici lansoprazolem. Změny hladin takrolimu byly vyrovnány po podání rabeprazolu.(115)

Takrolimus je užíván k profylaxi rejekce transplantátu u příjemců jaterního, ledvinového nebo srdečního alogenního štěpu. Také je užíván v případě odlučování alogenního štěpu nereagujícího na léčbu jinými imunosupresivními LP. Dávkování je striktně individuální a závislé na onemocnění a jeho charakteru.(16)

Indikace a způsob užívání omeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Změna PPI na rabeprazol nebo pantoprazol.

Dispenzace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je však doporučena opatrnost při výdeji. Studie se velmi liší ve výsledcích a hodnoceních LI. Shodují se však, že omeprazol nejvíce ovlivňuje C_{max} takrolimu.

V případě chronického užívání obou LČ a za stálého TDM je možné kombinaci LČ vydat bez podezření na riziko LI. Pokud je však některé LČ nově nasazováno, je vhodné kontaktovat lékaře a doporučit mu volbu jiného PPI, přestože studie popisují význam TDM a případných NÚ za vyhovující. Je možné, že si lékař neuvědomil pravděpodobnost LI. Pokud si je jich vědom, lékárník vydá.

Pokud se chyba uskutečnila, potom může být pacientovi okamžitě vydán pantoprazol ve výdejním režimu OTC (v případě potřeby) s doporučením návštěvy lékaře pro předepsání neinteragujícího PPI vázaného na recept.

Pokud lékař nemůže zvolit patřičnou změnu PPI, lze navrhnout změnu v dávkování takrolimu, nicméně tento možnost je vysoce riziková kvůli nepředvídatelnosti LI. Situaci však vyvažuje použití TDM.

20. omeprazol + třezalka

Alvisan, Fytokliman planta, Stomaran, Species nervinae planta a čajové species.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	středně závažná	středně závažná

Riziko:

Možnost snížení C_{max} omeprazolu.

Management:

Omeprazol je metabolizován systémy CYP2C19 a CYP3A4. Třezalka je silným metabolickým induktorem. Pravděpodobný mechanismus LI tkví ve zvýšeném metabolismu zapříčiněném indukci třezalky. Byl pozorován výrazný pokles C_{max} omeprazolu u rychlých metabolizátorů CYP2C19 na rozdíl od pomalých metabolizátorů po dlouhodobém užívání třezalky.(47)

12 zdravým subjektům byla podávána třezalka 300 mg 3x denně po dobu 14 dní, poté byl podán jednorázová dávka 20 mg omeprazolu. Došlo k 49/41% poklesu AUC u rychlých/pomalých metabolizátorů a ke zvýšení AUC neaktivního metabolitu omeprazolu na 132 - 148 % oproti původním hodnotám. Zdroj popisuje pravděpodobnost indukce obou systémů.(4)

Třezalka se užívá při stavech lehké a středně těžké depresivní epizody se somatickými příznaky, strach, úzkost, neklid. Také se užívá při poruchách spánku. Dávkuje se podle síly a

formy LP, může se podávat až 3x denně při jídle. Léčba by se měla přerušit, pokud po 4-6 týdnech léčby nedojde ke zlepšení příznaků.(16)

Indikace a způsob užívání omeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Náhrada třezalky za jiný LP.

Dispensace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je tolerovaná při zachování opatrnosti. Z nedostatku klinických studií a zdrojů neexistuje varianta intervalu mezi užitím jednotlivých LČ. Nejvýhodnější alternativou se jeví vysazení třezalky, pokud to stav pacienta dovolí. Pokud ne, je vhodné navrhnout jiné OTC s hypnotickým účinkem.

V případě stávající léčby je důležité monitorovat pacientův stav. Po rozhovoru lze usoudit efekt dosavadní léčby. Studie zmiňuje efekt třezalky v dlouhodobém rozsahu. Podle závažnosti a potřeby pacienta lze při spánkovém deficitu navrhnout hypnotické čajové směsi s obsahem kozlíku, chmele, meduňky nebo dobromysli samostatně či v kombinacích.

V případech úzkosti, nervozity či stresu lze také vybrat čajové směsi nebo standardizované extrakty z bylinek účinkujících obdobně jako třezalka. V případě selhání nebo nedostatečnosti efektu je vhodné pacienta nasměrovat k návštěvě lékaře k získání více informací a předepsání silněji působících LP.

4.1.2.2.2 Pantoprazol

Pantoprazol vykazoval v některých případech rychlejší nástup účinku než omeprazol. Zdá se, že má také delší supresivní účinek.(44) Další výhoda tkví v nízkém počtu LI. Bohužel má oproti omeprazolu pomalý nástup účinku.(106)

V následujících LP vázaných na recept je obsažen pantoprazol. Mozole, Apo-Panto, Controloc, Gastrolan, Gastronorm, Maalostar, Manar, Nolpaza, Panogastin, Pantecta control, Pantoloc control, Pantomyl, Pantonovo, Pantoprazole (Pharma, Actavis, Mylan, Zentiva), Pantozol control, Pantul, Somac control, Unrazol) v LF tablet, tobolek nebo v prášku pro přípravu infuze. OTC zmíněny výše (kapitola PPI).

- 1. pantoprazol + dasatinib

V LF tablet LP Sprycel.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	závažná

Riziko:

Snížení AUC dasatinibu.

Management:

Přesný mechanismus LI není zcela znám. Nejpravděpodobnější mechanismus LI tkví v ovlivnění absorpce dasatinibu na hodnotě pH. Neexistují žádná relevantní klinická hodnocení, ale zdá se, že míra rozpustnosti je přímo závislá na aciditě. U zástupců PPI se obecně předpokládá negativní vliv jejich efektu na intragastrické pH, a proto se společné užívání nedoporučuje.(36)

Pantoprazol je indikován k léčbě symptomatické gastroezofageální refluxní choroby a dlouhodobé léčbě a prevence relapsu u refluxní ezofagitidy. Je dále využíván k prevenci gastroezofageálních vředů spojených s dlouhodobým užíváním NSAIDs u rizikových pacientů, přičemž dávkování pantoprazolu by mělo být v rozmetí 20 - 40 mg 1x denně, v preventivních dávkách se pohybuje množství kolem 10 mg za den. Nejdélší doba terapie je doporučována při refluxní ezofagitidě (8 týdnů), kdy by mělo nejspíše dojít ke zhojení sliznice. Terapie může poté ještě přetrvávat na preventivní úrovni nebo při nedostatečné kompenzaci symptomů. Léčba pantoprazolem může být chronická z důvodu dlouhodobějšího užívání NSAIDs nebo perorálně užitých kortikoidů.(41)

Indikace a způsoby užívání dasatinibu (viz první LI kapitoly Ranitidin).

Alternativy:

Užití jiných LČ skupiny IP.

Dispenzace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je však doporučena opatrnost. Studie se nezabývají změnou odstupového intervalu obou LČ, spíše se zaměřují vlivem různých acidosupresivních LČ na biodostupnost dasatinibu.

Jelikož podání dasatinibu je možné realizovat ráno i večer, lze uvažovat nad odstupem v užívání obou LČ. Pantoprazol užitý 1x denně ráno v režimu 1-0-0 a dasatinib 12 hodin poté 1x denně večer v režimu 0-0-1. Tímto by se mělo dosáhnout oddálení LI, i když pantoprazol má dlouhý biologický poločas. Pro efektivní účinek je doporučen TDM cytostatika.

Velmi častými NÚ během terapie dasatinibem jsou GIT příznaky spojené s bolestí břicha. Dále jsou koncipovány vážné dyspepsie a gastritidy, které lze řešit pomocí antacid a při závažných obtížích je však potřeba vzít v úvahu návštěvu lékaře.

Mnoho zdrojů je zatím ve formě abstraktů, na webu ClinicalTrials.gov (36) se zmiňují o studii, která teprve probíhá (recruiting volunteers) a výsledky by měly být dostupné během roku 2014.

2. pantoprazol + posakonazol

V LF perorální suspenze je LP Noxafil.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	střední

Riziko:

Možnost snížení Cmax vedoucí ke ztrátě účinku až k riziku selhání terapie posakonazolem.

Management:

Míra rozpustnosti posakonazolu je zřejmě přímo úměrně závislá na míře acidity, proto můžeme usuzovat, že užití látek zvyšující pH žaludku bude mít negativní vliv na biologickou dostupnost posakonazolu. Klinické údaje o vlivu na pokles Cmax a AUC (o necelých 39 %) posakonazolu jsou dostupné pouze ohledně esomeprazolu. Vyvolání LI pantoprazolem, ale i dalšími zástupci PPI, se proto pouze odhadují na základě stejných farmakodynamických účinků.(4)

Indikace a způsob užívání posakonazolu (viz třetí LI kapitoly Ranitidin).

Indikace a způsob užívání pantoprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Antacida krátkodobě.

Volba jiného antimykotika.

Dispensace:

Léková kombinace není kontraindikovaná, je však doporučena opatrnost kvůli riziku selhání antimykotické terapie. Neexistují data popisující výhody intervalu užití obou LČ a snížení rizika LI. Nejvýhodnější je vysadit pantoprazol během léčby posakonazolem, pokud to stav pacienta dovolí.

Studie nicméně ukazují, že clearance pantoprazolu byl redukován o 66 %, pokud je užíván společně s CYP2C19 inhibitory včetně vorikonazolu a flukonazolu, proto nejsou vhodnými náhradami za posakonazol.

Studie popisuje jako alternativu navýšení dávky posakonazolu, dokonce se doporučuje rozdělit denní dávku na několik dílčích, aby se zefektivněla míra absorpce. Nezmiňuje se o zapíjení posakonazolu kyselým nápojem ke zvýšení absorpce. Studie doporučují potřebu TDM Cmax v případě terapie i profylaxe.

Možným NÚ během terapie posakonazolem jsou mírné dyspepsie. Je vhodné konzultovat dietní režim a hledat možnou kauzalitu mezi obtížemi a nástupem terapie posakonazolem.

3. pantoprazol + rilpivirin

Rilpivirin je v LF tablet v LP Edurant.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	velmi závažná

Riziko:

Možnost snížení Cmax rilpivirinu, což může vést ke ztrátě účinku.

Management:

Absorpce rilpivirinu je zřejmě závislá na míře pH v žaludku, proto snížením acidity PPI dojde k poklesu biologické dostupnosti LČ. Souběžné užití je kontraindikováno kvůli možnému selhání terapie a ztrátě antivirové účinnosti. Dále se dá očekávat postupný vznik rezistence vůči LČ.(79)

Výrobce uvádí, že maximální plazmatická koncentrace rilpivirinu poklesla o 40 % a AUC také o 40 % při užívání omeprazolu. Pantoprazol nebyl testován. I přesto se předpokládá podobný vliv na rilpivirin a řeší se, že LI probíhá v přítomnosti většiny PPI, proto jsou skupinově KI.(79)

Indikace a způsob užívání rilpivirinu (viz dvanáctá LI kapitoly Omeprazol).

Indikace a způsob užívání pantoprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Vysadit stávající acidosupresivní terapii.

Nahradit antivirotika.

Dispenzace:

Zmíněná léková kombinace je kontraindikovaná a zdravotničtí specialisté by se paralelní preskripci obou LČ měli vyvarovat. Žadný zdroj neuvádí intervalový odstup v podání těchto látek ani neposkytuje alternativní řešení situace.

Při užívání potencovaných LP nedochází k výraznějším změnám, proto by měl lékárník konfrontovat pacientovu lékovou anamnézu a pátrat po kombinované antivirové preskripci. Kombinovaná terapie není riziková.

V případě monoterapie lze uvažovat o vynechání PPI, pokud to stav pacienta dovolí. Pokud ne, je vhodné kontrolovat stav antivirové preskripce. Lékárník musí usuzovat, že veškerá LČ používaná ke snížení gastrické acidity jsou nevhodná k souběžné terapii s antivirotikem.

Častým NÚ rilpivirinu může být nespecifický břišní dyskomfort a bolest břicha, na který by mohl být předepsán pantoprazol, je proto vhodné pátrat po souvislostech vzniku potíží a dalších okolností.

4.1.2.2.3 Lansoprazol

Biologická dostupnost lansoprazolu (na rozdíl od ostatních zástupců PPI) je významně redukována, pokud je podáván s jídlem.(41)

Obecně lze soudit, že interakční vliv lansoprazolu na jiná LČ je mizivý. Z hlediska LI je důležité zmínit, že je lansoprazol biotransformován skrze systém CYP2C19 a částečně na CYP3A4, i když výrazně méně, než omeprazolu. Bohužel jeho absorpce je ovlivnitelná antacidy, může se nacházet v mateřském mléce a může ve zvýšené frekvenci způsobovat mikroskopické kolitidy. Má pomalý nástup účinku.(106)

Lansoprazol je registrován v LP Lansoprazol (Actavis, Mylan), Lansoprol, Lanzul v LF tobolk.

1. lansoprazol + dasatinib

V LF tablet různých sil LP Sprycel.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	závažná

Riziko:

Je zde pravděpodobnost snížené Cmax vzniklé poklesem absorpce.

Management:

Snížení rozpustnosti a absorpce dasatinibu je pravděpodobně způsobené zvýšením pH v žaludku způsobený lansoprazolem. AUC dasatinibu pokleslo o 60 % při společném užívání a Cmax při stejných podmínkách odstupu byla opět o cca 60 % menší než samotně podaný dasatinib. Efekt LI je výrazný i v odstupu čtyř hodin. U většiny pacientů (bohužel však z malého množství) se výraznou měrou redukovala hodnota AUC.(120)

Cmax dasatinibu v čase klesá, souběžné užívání je riskantní a doporučuje se TDM cytostatika během celé terapie.(120)

Lansoprazol je indikován k symptomatické léčbě gastroezofageální refluxní nemoci, dlouhodobé léčbě a prevenci relapsu u refluxní ezofagitidy a k prevenci gastroduodenálních vředů spojených s užíváním NSAID u rizikových pacientů s nutnou pokračující léčbou NSAID s dávkováním 20 mg denně, přičemž u závažných chronických obtíží se doporučuje dávka 40 mg. Nejdelší doba terapie je doporučována při refluxní ezofagitidě kolem 8 týdnů, kdy by mělo nejspíše dojít ke zhojení sliznice, terapie poté může ještě přetrvávat na preventivní úrovni. Léčba lansoprazolem může být chronická z důvodu dlouhodobějšího užívání NSAIDs nebo perorálně užitých kortikoidů. Nejkratší doba terapie je obvykle 4 týdny a měla by pokračovat do odeznění symptomů.(16)

Indikace a způsoby užívání dasatinibu (viz první LI kapitoly Ranitidin).

Alternativy:

Vhodná antacida ve správném dávkovacím režimu.

Volba jiného IP.

Dispenzace:

Léková kombinace není kontraindikovaná, nicméně se nedoporučuje kvůli riziku selhání terapie dasatinibem. S řádným TDM se nejvýhodnější alternativa zdá vysazení lansoprazolu během terapie dasatinibem, pokud to stav pacienta dovolí. Pokud ne, je možnost odsunutí dávkovacího režimu obou LČ.

Jelikož podání dasatinibu je možné realizovat ráno i večer, lze uvažovat nad odstupem v užívání obou LČ. Lansoprazol užitý 1x denně ráno v režimu 1-0-0 a dasatinib 12 hodin poté 1x denně večer v režimu 0-0-1. Tímto by se mělo dosáhnout oddálení LI, i když lansoprazol má dlouhý biologický poločas. Pro efektivní účinek je doporučen TDM cytostatika.

Velmi častými NÚ terapie dasatinibem jsou GIT příznaky spojené s bolestí břicha. Dále jsou koncipovány vážné dyspepsie a gastritidy. Dasatinib má přesto vyšší preferenci a jeho NÚ se musí řešit tlumením příznaků.

Mnoho zdrojů je zatím ve formě abstraktů, na webu ClinicalTrials.gov (36) se zmiňují o studii, která teprve probíhá (recruiting volunteers) a výsledky by měly být dostupné během roku 2014.

2. lansoprazol + fluvoxamin

Týká se LP Fevarin 50 a 100 (rozlišování podle síly a velikosti balení).

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	středně závažná	nezmiňuje

Riziko:

Zvýšení AUC lansoprazolu u rychlých metalizátorů CYP2C19.

Management:

Lansoprazol je metabolizován na úrovni metabolických systémů CYP3A4 a CYP2C19. Fluvoxamin je inhibitor systémů CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4. Pravděpodobný mechanismus LI zřejmě tkví ve zpomalení metabolické přeměny lansoprazolu způsobeném inhibicí fluvoxaminu. U pomalých metabolizátorů nedošlo k výrazné změně farmakokinetických parametrů, avšak u rychlých metabolizátorů je třeba zvýšené opatrnosti, jelikož se zvyšuje pravděpodobnost nárůstu NÚ lansoprazolu (nauzea, průjem, zácpa, bolest žaludku).(4)

Ve studii s 18 zdravými dobrovolníky byl podáván fluvoxamin 25 mg 2x denně nebo placebo po dobu 6 dní. V závěrečný den byla podána jednorázová dávka lansoprazolu 40 mg. Došlo k výrazným nárůstům AUC a Cmax v rozdílech u homozygotních a heterozygotních metabolizátorů. U první skupiny došlo k nárůstu AUC o 283 %, Cmax o 54 % a biologický

poločas se zhruba 3x prodloužil. U heterozygotních metabolizátorů došlo ke zvýšení AUC o 148 % a Cmax o 21 % (statisticky nevýznamné).(48)

Výsledky ukazují, že efekt přeměny rychlých metabolizátorů na pomalé (u pomalých beze změny) nevede ke škodě, spíše naopak dochází k rychlejší a efektivnější účinnosti např. při eradikaci HP.(4)

Indikace a způsoby užívání fluvoxaminu (viz šestá LI kapitoly Omeprazol).

Indikace a způsob užívání lansoprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Výměna lansoprazolu za jiný PPI (kromě omeprazolu).

Náhrada fluvoxaminu za jiné SSRI (citalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin, escitalopram).

Dispenzace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je však doporučena opatrnost. Studie poukázala na fakt, že dvanácti hodinový odstup nemá žádný vliv na omezení LI. Bylo pozorováno zhruba 3 násobné zvýšení biologického poločasu lansoprazolu. Studie nezkoumala vliv snížení dávky lansoprazolu na hodnocení LI. Nejvýhodnější alternativa je po dobu terapie fluvoxaminem vysadit lansoprazol, pokud to stav pacienta dovolí.

Pokud je však kombinace LČ užívána dlouhodobě bez interakčních komplikací, není nutný jakýkoliv zásah lékárníka. Pro dlouhodobější kontrolu obtíží je vhodné udržovat kontinuální terapii lansoprazolem, nicméně je vhodné, aby lékárník poučil pacienta o selfmonitoringu NÚ PPI a v případě jejich nástupu doporučil návštěvu lékárny. Lékárník může snížit závažnost LI snížením terapeutické dávky lansoprazolu (nutný kontakt s lékařem).

Substituční možnosti však nejsou omezené. Existují jiná LČ ze skupiny PPI, které podle všech indikátorů nejsou ovlivněny metabolickou indukcí fluvoxaminu. Neexistují totiž studie, které by popisovaly a rizikově hodnotily užívání fluvoxaminu s esomeprazolem, pantoprazolem a rabeprazolem. Pantoprazol se jeví jako bezpečný, jeho výhoda oproti jiným je ve výdejním režimu OTC. Pantoprazol může být pacientovi okamžitě vydán (v případě potřeby) s doporučením návštěvy lékaře pro předepsání neinteragujícího PPI.

Lékárník může konzultovat lékaře a pátrat po jiných SSRI s podobnými účinky a zároveň neinterakčním potenciálem, nicméně volba vhodného antidepresiva (snášlivost pacienta, vhodná, efektivní, avšak bezpečná dávka) je daleko náročnější než kompenzace GIT stavu, a proto je zřejmě vhodnější změna látky či dávky na úrovni PPI.

3. lansoprazol + imatinib

V LF tablet a tobolek je LP Glivec, Imakrebin, Imatinib (Accord, Actavis, Amomed, Apotex, Diamedia, Glenmark, Richter, Teva) a Meaxin.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	nezmiňuje

Riziko:

Zvýšení rizika nárůstu alergických a dermatologických NÚ.

Management:

Šedesátileté pacientce užívající 2 měsíce imatinib 400 mg/den bylo podáno 15 mg lansoprazolu 1x denně k utišení GIT obtíží. Pacientce nastaly edematózní komplikace. Léčba musela být přerušena a po znovu nasazení obou LČ se u pacientky rozvinul Stevens-Johnsov syndrom. Poté se přidaly kožní reakce. Po vysazení obou LČ a nasazení kortikoidů alergické a kožní potíže ustaly.(49)

Terapie imatinibem může být doprovázená vyrážkami a edémy, které jsou přímo úměrné velikosti dávky. Několik případů potvrdilo vznik Stevens-Johnsova syndromu a kožních potíží během terapie imatinibem. U několika případů byly podobné NÚ popsány také u lansoprazolu. Autoři se domnívají, že společné užití obou LČ navyšuje riziko vzniku NÚ, i když jejich nástup mohou zapříčinit obě LČ. Navíc se předpokládá jistý vliv LI mechanismem inhibice CYP3A4.(49)

Imatinib je indikován u dospělých i dětí při stavech diagnostikovaného Philadelphského chromozomu, různých forem myeloidní leukémie a maligních nádorů GITu. Dávkování a délka terapie je striktně individuální podle pacienta a povahy onemocnění. Dávky 400 mg nebo 600 mg by měly být podávány 1x denně, dávka 800 mg by měla být podána 400 mg 2x denně.(16)

Indikace a způsob užívání lansoprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Volba jiného PPI.

Dispensace:

Léková kombinace není kontraindikovaná, je tolerovaná při zachování opatrnosti. Je důležité si uvědomit incidenci (kazuistika jedné pacientky) této LI, i když byla hodnocena jako velmi závažná. Je pravděpodobné, že lékaři možné LI a jiné DRP vzali v úvahu a v případě mohli patřičně zareagovat.

Pro lékárníka je vhodné, aby při registraci NÚ (edém očních víček, konjunktivální hyperémie, edém rtů) okamžitě zareagoval jako možný signál LI souběžné terapie. Odeslání k lékaři a jeho uvědomění by bylo dalším krokem. Jako nejvýhodnější alternativa takové situace se zdá vysazení lansoprazolu během terapie imatinibem, pokud to stav pacienta dovolí. V případě častějšího dávkování imatinibu je možnost kontaktovat lékaře a navrhnout jiný PPI, který podle dokumentace s imatinibem neinteraguje.

Velmi častý NÚ terapie imatinibem jsou GIT příznaky spojené s bolestí břicha, dále jsou koncipovány jako vážné dyspepsie a gastritidy, tedy symptomy, které jsou vyvolány iatrogeně. Imatinib má přesto vyšší preferenci před lansoprazolem a jeho NÚ se musí řešit tlumením příznaků.

4. lansoprazol + klopidogrel

Klopidogrel je obsažen v mnoha LP v LF tablet (viz osmá LI kapitoly omeprazol).

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	nezmíněna

Riziko:

Pravděpodobnost snížení klopidogrelového účinku související s rizikem vzniku kardiovaskulárních obtíží.

Management:

Mechanismus probíhá pravděpodobně na úrovni metabolismu. Lansoprazol je inhibitor systému CYP2C19 a klopidogrel je tohoto systému substrátem. Předpokládá se takto zvýšená Cmax neaktivního klopidogrelu a snížená Cmax aktivního metabolitu, čímž se snižuje jeho protideštičková účinnost, i když se potvrdily interindividuální rozdíly mezi pacienty.(52)

Ve studii s pacienty seniorského věku se zjistila tendence zvyšování rizika při onemocnění jako diabetes mellitus, stav po infarktu myokardu či hyperlipidémii. Zvyšuje se také pravděpodobnost častějších morbidit a mortality celkově.(82)

Při užívání 30 mg 1x denně po dobu 6 dní lansoprazolu se jednorázově užil 300 mg klopidogrelu a zjistilo se 39 % pokles antiagregační účinnosti. Ve studii bylo zmíněno, že je výhodnější zvýšit dávku klopidogrelu než užít jiné LČ stejného účinku, bohužel se musí dávka titrovat, aby nevzniklo velké riziko krvácení. Snížení dávky lansoprazolu (studie se zabývaly měřením dávky 30 mg – standardní dávka) se také může jevit jako vhodná alternativa, nicméně je třeba poté garantovat jeho účinek. Autoři navíc popsali, že hladina klopidogrelu poklesla méně při užívání u zdravých jedinců u lansoprazolu než u omeprazolu a esomeprazolu, proto musí být odstraněny z alternativní nabídky ze skupiny PPI.(52)

Je různá variabilita nejen na úrovni metabolizátorů CYP2C19, ale také LČ, u kterých by se očekával větší inhibiční efekt. Takto se chovají pantoprazol, který není inhibitorem CYP2C19, a esomeprazol, který inhibuje CYP2C19 velmi málo.(52)

Indikace a způsob užívání klopidogrelu (viz sedmá LI kapitoly Omeprazol).

Indikace a způsob užívání lansoprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Volba lansoprazolu před omeprazolem. Volba pantoprazolu a esomeprazolu než lansoprazol. Zvolit jiné antiagregans.

Dispence:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, i když se doporučuje opatrnost kvůli riziku selhání antiagregační terapie. Ani dvanácti hodinový interval mezi LČ se podle studií nezdá adekvátní a nemění nic na nižší koncentraci. Jako nejvhodnější alterativa se jeví vysadit lansoprazol během terapie klopidogrelem, pokud to stav pacienta dovolí. Pokud ne, existují další varianty, kterými se situace dá řešit.

Vhodná alternativa se zdá volba méně interaktivních acidosupresivně působících LČ stejné ATC skupiny (pantoprazol, esomeprazol) za terapeutického dávkování. Studie nepopisují jejich CYP2C19 aktivitu, proto je lze zvolit jako účinnou náhradu. Výhoda pantoprazolu oproti esomeprazolu je ve výdejním režimu OTC. Pantoprazol může být pacientovi v případě potřeby okamžitě vydán s doporučením návštěvy lékaře pro předepsání neinteragujícího PPI.

Jedna alternativa zmiňovala navýšení dávky klopidogrelu a tím zvýšení protidestičkové odpovědi, nicméně tento způsob řešení byl uskutečněn na lůžkovém oddělení zdravotnického zařízení za nepřetržitého monitoringu pacienta.

Pokud lékárník detekuje LI a uvažuje-li nad možností odstranění či náhrady klopidogrelu, může podle dostupných informací lékaři nabídnout alternativu v jiných protidestičkových LČech, které ignorují metabolickou inhibici na úrovni CYP2C19. Reverzibilní inhibitor receptoru P2Y₁₂ ticagrelor je vhodná protidestičková alternativa. Sleduje se možnost využití prasugrelu, u něhož studie TRILOGY ACS sleduje snížení rizika krvácení při zachování terapeutického efektu v poloviční dávce oproti klopidogrelu.

Negativní efekt klopidogrelu vyplývá z jeho častého NÚ na GIT (dyspepsie, bolesti břicha). Je důležité, aby lékárník zjišťoval možné asociace s užíváním klopidogrelu a nasazením lansoprazolu jako LČ ke kompenzaci těchto obtíží. Proto je důležité vést korektní rozhovor s pacientem k získání kvalitních informací.

5. lansoprazol + methotrexát

MTX se nachází v LP Methotrexate, Metoject, Trexan v LF injekčního roztoku a tablet.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	nezmíněna

Riziko:

Nárůst koncentrací MTX.

Management:

PPI mají mimo jaterní efekt vliv také na renální PP. Bylo zjištěno, že omeprazol inhibuje aktivitu PP v ledvinách, který určuje exkreci MTX a jeho metabolitu. Inhibicí obou látek dochází k poklesu jejich exkrečního procesu a zvyšuje se C_{max} účinné formy v plazmě. Efekt lansoprazolu se očekává podobný, nicméně vliv pantoprazolu je zřejmě nejnižší.(53)

Ve studii s 27 pacienty s revmatoidní artritidou byl užíván MTX samotný a po sedmi dnech terapie byl nasazen lansoprazol 30 mg (jako gastroprotektivum) s naproxenem a následně byly měřeny hladiny MTX a jeho metabolitu. Nebyly pozorovány žádné významné odchylky s 90 % mírou hodnověrnosti.(83)

Při podávání 30 mg lansoprazolu byl zjištěn pokles renální clearance MTX o 27 % a jeho metabolitu o 39 %. Po 24 hodinách bylo naměřeno 1,54 násobné navýšení C_{max}. LI je hodnocena závažně z farmakokinetického hlediska MTX, kdy se koncentrace může nepředvídatelně navýšit až na toxické hladiny a vyvolávat časté a závažné NÚ.(4)

Autoři upozorňují, že při zvýšené dávce MTX je riziko mnohonásobně navýšeno, i když na druhou stranu se na LI upozorňuje i při minimálních dávkách, které se ani terapeuticky nepoužívají.(4)

Indikace a způsob užívání MTX (viz jedenáctá LI kapitoly Omeprazol).

Indikace a způsob užívání lansoprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Náhrada H₂-antagonistů za lansoprazol.

Možná náhrada pantoprazolu (esomeprazol, rabeprazol) za lansoprazol.

Dispenzace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, nicméně se doporučuje opatrnost kvůli riziku navýšení koncentrace MTX a jeho NÚ. MTX má klinickou přednost a lansoprazol (stejně jako omeprazol), pokud není terapeuticky nezbytný, je doporučen při cytostatické léčbě vysadit (dokoce už 3-4 dny předem). Data zaznamenávala statisticky nevýznamná hodnocená během zvýšených i běžných dávkách MTX. Studie se nezabývají intervalovým odsunutím dávkovacího režimu obou LČ, ani snížením terapeutické dávky MTX.

Pokud je potřeba udržet PPI terapii souběžně s terapií MTX, studie zmiňují negativní vliv lansoprazolu a omeprazolu. Co se týče rabeprazolu a esomeprazolu, nejsou publikované žádné studie popisující podezření nebo důkazy ohledně LI a pantoprazolu, u kterého byly pozorovány myalgie v jednom vyjimečném případě. V případě chronické léčby zmíněné kombinace a možného TDM není vhodné zasahovat do terapeutického plánu lékaře.

V případě nově nasazovaného LČ je vhodné uvažovat nad vhodnější variantou IPP. Výhoda pantoprazolu oproti esomeprazolu a rabeprazolu je ve výdejním režimu OTC. Pantoprazol

může být pacientovi v případě potřeby okamžitě vydán s doporučením návštěvy lékaře pro předepsání neinteragujícího PPI. Při zkontaktování lékaře může lékárník navrhnout změnu preskripce z lansoprazolu na méně interaktivní LČ s patřičnou změnou v dávkování.

U obtíží mírnějšího charakteru je v rámci indikace možno navrhnout H2-antagonisty. Pokud s ním má pacient zkušenosti nebo Studie dokonce navrhuje změnu neinteragujícího H2-antagonisty.

6. lansoprazol + rilpivirin

Rilpivirin je v LF tablet v LP Edurant.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	velmi závažná

Riziko:

Možnost poklesu Cmax rilpivirinu a ztráty jeho účinnosti.

Management:

Absorpce rilpivirinu je zřejmě přímo úměrně závislá na hodnotě acidity. Lansoprazol zvyšuje pH, snižuje aciditu, čímž snižuje biologickou dostupnost rilpivirinu. Nasazení rilpiviru je při stávající terapii lansoprazolem kontraindikováno. Společné užívání může vést k selhání terapie, ztrátě antivirotické schopnosti a možnosti vzniku virové rezistence.(79)

Byly zjišťovány hodnoty u zdravých dobrovolníků užívajících rilpivirin samostatně nebo v kombinaci s lansoprazolem 20 mg 1x denně. Byl zaznamenán pokles AUC o 40 %, snížení Cmax o 40 % a pokles Cmin o 33 %.(79)

Riziková se předpokládají určitá LČ zvyšující pH včetně většiny PPI. H2-antagonista famotidin byl testován v různém režimu dávkování a odstupu od rilpivirinu. Denní dávka 40 mg H2-antagonisty ve 12 hodinovém odstupu se zdá jako nejlepší varianta.(79)

Indikace a způsoby užívání rilpivirinu (viz dvanáctá LI kapitoly Omeprazol).

Indikace a způsob užívání lansoprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Náhrada H2-antagonistů za PPI.

Dispensace:

Souběžné užívání kombinace LČ je KI. Neexistují vhodná data popisující adekvátní změnu dávky nebo změnu v dávkovacím režimu mezi užitím LČ. Jako nejvhodnější alternativa se nabízí vysazení lansoprazolu během terapie rilpivirinem, pokud to stav pacienta dovolí.

Při užívání potencovaných a kombinačních LP nedochází k výraznějším změnám ve farmakokinetických hodnotách antivirotik. KI se váže pouze na rilpivirin užívaný v monoterapii. Jeho užívání v kombinaci se doporučuje kvůli kvalitě dosažené terapie a navíc

kvůli rezistenci k PPI. Lékárník by proto měl zhodnotit a zkonzultovat s pacientem stav kombinační terapie.

Práce navrhuji možnost náhrady H2-antagonistou famotidinem, který užitý 12 hodin před rilpivirinem snížil AUC rilpivirinu zhruba o 9 %, což je hodnoceno jako relativně bezpečná kombinace.

Častým NÚ rilpivirinu může být nespecifický břišní dyskomfort a bolest břicha, na který by mohl být předepsán lansoprazol, je proto vhodné pátrat po souvislostech vzniku potíží a dalších okolností.

7. lansoprazol + takrolimus

V LP Advagraf, Gecrol, Lecron, Modigraf, Prograf, Tacni, Tacrolimus Mylan v LF tobolek a infuzního roztoku.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	středně závažná	středně závažná

Riziko:

Zvýšení AUC takrolimu.

Management:

Takrolimus je substrátem systémů CYP2C19 a CYP3A4. Lansoprazol je inhibitor těchto isoenzymů, mechanismem LI je pravděpodobně inhibice metabolického systému. LI je výraznější u pacientů, kteří jsou střední nebo pomalí CYP2C19 metabolizátoři. V případě paralelní terapie obou LČ je doporučen TDM Cmax takrolimu a jeho NÚ včetně nefrotoxicity, hyperglykémie a hyperkalémie.(50)

Padesátiletá pacientka užívala 1x denně 30 mg lansoprazol po dobu 19 dní po transplantaci ledviny. Během třetího dne byl zjištěn nárůst Cmax takrolimu z původních zhruba 17 ng/ml na 26 ng/ml. Dávka takrolimu byla snížena a následně titrována. Místo lansoprazolu byl podán famotidin a Cmax takrolimu se propadla na 8 ng/ml. Stávající dávkování takrolimu bylo navýšeno na původní. Po nasazení rabeprazolu se hladina imunopresiva ustálila a nijak neměnila.(4)

Incidence LI není známa. Zdá se, že významnost LI narůstá se snížením aktivity CYP2C19. Výrobce takrolimu upozorňuje na větší riziko u omeprazolu a nabádá, aby u souběžného užívání obou LČ byli zdravotníci specialisté opatrní. Zdroje hodnotí rabeprazol za výhodnou alternativu místo lansoprazolu.(4)

Indikace a způsoby užívání takrolimu (viz devatenáctá LI kapitoly Omeprazol).

Indikace a způsob užívání lansoprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Změna PPI na rabeprazol nebo pantoprazol.

Dispensace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je však doporučena opatrnost při výdeji. Literatura popisuje zvýšené riziko u pomalých a středních metabolizátorů CYP2C19 a CYP3A4, jiná studie popisuje riziko u pacientů na úrovni CYP2C19 a CYP3A5. Shodují se však, že (hned po omeprazolu) lansoprazol nejvíce ovlivňuje C_{max} takrolimu.

Pokud je stávající kombinace užívána dlouhodobě, je vhodné nezasahovat do terapeutických plánů lékaře. Při novém nasazování LČ je tedy vhodnější hovořit s pacientem a případně kontaktovat lékaře. Studie popisují význam TDM a případných NÚ, nicméně lékárník, vydávající zmíněnou kombinaci, by měl kontaktovat lékaře a doporučit mu volbu jiného PPI. Lékař může navíc zvolit patřičnou změnu v dávkování takrolimu.

Jako nejvýhodnější řešení situace je možnost okamžitého výdeje OTC pantoprazolu v případě potřeby a situace. Lékárník by měl poté odeslat pacienta k lékaři pro předepsání neinteragujícího PPI.

4.1.2.2.4 Rabeprazol

Oproti ostatním PPI má rabeprazol výhodu v rychlejším nástupu účinku a zdá se mírně účinnější než omeprazol. Kvůli nižšímu počtu LI je doporučován k podávání u pacientů vyšší věkové kategorie.(106)

Je registrován v LP Apo-rabeprazol, Noflux, Prabexol, Rabecole, Rabeprazol Mylan, Rapoxol a Zulbex.

1. rabeprazol + dasatinib

V LF tablet různých sil LP Sprycel.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	závažná

Riziko:

Snížení C_{max} dasatinibu a jeho terapeutického efektu.

Management:

I když mechanismus není zcela znám, je doporučeno se společnému užití vyvarovat, protože se předpokládá, že acidosupresivní LČ snižují biologickou dostupnost látek, jejichž absorpce je závislá na aciditě žaludečního obsahu. LČ zvyšující intragastrické pH jsou proto riziková a v rámci racionální farmakoterapie by se mělo uvažovat o intervenci vůči jejich negativnímu vlivu.(59)

Rabeprazol je indikován v síle 10 – 20 mg k léčbě různých typů dvanáctníkových a žaludečních vředů, refluxní choroby žaludku a jícnu, Zollinger-Ellisonova syndromu a v kombinaci s antibiotiky k eradikaci HP. Užívá se 1x denně, nejlépe ráno. Délku terapie určuje většinou lékař podle diagnózy a stavu zhojení.(16)

Indikace a způsoby užívání dasatinibu (viz první LI kapitoly Ranitidin).

Alternativy:

Volba jiného cytostatika.

Dispensace:

Uvedená kombinace není kontraindikovaná, je však doporučena opatrnost. Studie se nezabývají změnou odstupového intervalu obou LČ, spíše se zaměřují vlivem různých acidosupresivních LČ na biodostupnost dasatinibu.

Jelikož podání dasatinibu je možné realizovat ráno i večer, lze uvažovat nad odstupem v užívání obou LČ. Rabeprazol užitý 1x denně ráno v režimu 1-0-0 a dasatinib 12 hodin poté 1x denně večer v režimu 0-0-1. Tímto by se mělo dosáhnout oddálení LI, i když rabeprazol má dlouhý biologický poločas. Pro efektivní účinek je doporučen TDM cytostatika.

Velmi častými NÚ terapie dasatinibem jsou GIT příznaky spojené s bolestí břicha. Dále jsou koncipovány vážné dyspepsie a gastritidy. Dasatinib má přesto vyšší preferenci a jeho NÚ se musí řešit tlumením příznaků. Při závažných GIT obtížích (anémie, opakovanost symptomů, problémy s polykáním, úbytek váhy) je doporučeno odeslání k lékaři.(106)

Mnoho zdrojů je zatím ve formě abstraktů, na webu ClinicalTrials.gov (36) se zmiňují o studii, která teprve probíhá (recruiting volunteers) a výsledky by měly být dostupné během roku 2014.

2. rabeprazol + ketokonazol

Ketokonazol se nachází v LP Nizoral v LF perorálních tablet.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	středně závažná	středně závažná

Riziko:

Možnost poklesu AUC ketokonazolu.

Management:

Míra absorpce ketokonazolu je zřejmě přímo úměrná přítomnosti a koncentraci žaludeční kyseliny, proto je mechanismus LI pravděpodobně v inhibici absorpce ketokonazolu způsobené tlumením žaludeční sekrece. Snížení absorpce může následně vést ke snížení antimykotické účinnosti ketokonazolu.(4)

400 mg/den ketokonazolu bylo podáváno souběžně s 20 mg rabeprazolu u 18 zdravých dobrovolníků po dobu 7 dní, přičemž došlo k 30% snížení AUC antimykotika. Hodnoty rabeprazolu nebyly zřejmě ovlivněny přítomností ketokonazolu.(4)

Indikace a způsob užívání ketokonazolu (viz druhá LI kapitoly Ranitidin).

Indikace a způsob užívání rabeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Volba jiného antimykotika.

Dispensace:

Léková kombinace není kontraindikovaná, je však doporučena opatrnost kvůli riziku selhání antimykotické terapie. Účinek rabeprazolu je díky ireverzibilní inhibici prodloužen průměrně na delší dobu než 12 hodin. Změny hodnot ketokonazolu byly významné, proto se tento odstup doporučuje udržet. Společně se zapíjením kyselého nápoje přispívá k efektivní terapii ketokonazolem.

Literatura zmiňuje nutnost TDM antimykotika a nepodcenění možné LI. Antimykotická léčba má klinickou preferenci. Při nekompenzovaných obtížích je možné nabídnout esomeprazol (v práci řešeno níže) a lansoprazol. S řádným odstupem a s kyselým roztokem k zapíjení je podání ketokonazolu hodnocené jako výhodné pro pacienta.

Na rozdíl od ketokonazolu a itrakonazolu je vorikonazol odolný vůči vlivu rabeprazolu a LI není klinicky významně hodnocena.

3. rabeprazol + posakonazol

V LF perorální suspenze je LP Noxafil.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	střední

Riziko:

Pravděpodobné snížení terapeutické účinnosti způsobené poklesem AUC posakonazolu.

Management:

Absorpce posakonazolu je závislá na nízkém pH a LČ zvyšující hodnoty pH mají negativní vliv na rozpustnost posakonazolu a neschopnosti překonání slizničních bariér. H2-antagonisté společně s PPI interagují podobně a ani jedna skupina LČ není vhodná do kombinační terapie s posakonazolem.(40)

Studie řeší situace při užití PPI 40 mg 1x denně, které vyústily v 40% pokles Cmax posakonazolu. U H2-antagonistů se předpovídá 40 - 50% redukce. Pokud nelze zvolit jinak a musí se užívat vybraná kombinace. Je však doporučeno zdvojnásobení dávky na 2x denně 400 mg a TDM posakonazolu.(41)

Indikace a způsob užívání posakonazolu (viz třetí LI kapitoly Ranitidin).

Indikace a způsob užívání rabeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Volba jiného antimykotika.

Dispenzace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je však doporučena opatrnost kvůli riziku selhání antimykotické léčby. Podle dostupných informací jsou všichni zástupci PPI nevhodní pro acidosupresivní léčbu během souběžně probíhající terapie posakonazolem. Studie se nezabývají možným řešením odsunutí užití LČ. Jako nejvhodnější řešení se zdá vysazení rabeprazolu během terapie posakonazolem.

Studie popisuje jako alternativu navýšení jednotlivé dávky, dokonce se doporučuje rozdělit denní dávku na několik dílčích, aby se zefektivněla míra absorpce. Lékárník může konzultovat lékaře a zvážit možnost navýšení dávky, nicméně zde je rozhodnutí pouze na lékařovu zodpovědnost.

Absorpce posakonazolu je ovlivněna mnoha faktory, proto se doporučuje průběžný TDM antimykotika. V závislosti na citlivosti infekce se nabízí možnost náhrady vorikonazolu za posakonazol.

Častým NÚ během terapie posakonazolem jsou nevolnost, bolest břicha a dyspepsie. Lékárník může společně s pacientem pátrat po období začátku GIT obtíží a asociaci vzniku potíží s nástupem antimykotické léčby.

4. rabeprazol + rilpivirin

Rilpivirin je v LF tablet v LP Edurant.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	velmi závažná

Riziko:

Možnost snížení Cmax s důsledkem ztráty účinku přecházející v selhání terapie.

Management:

Absorpce rilpivirinu je závislá na hodnotách pH, proto LČ měnící aciditu uvnitř žaludku jsou nevhodná pro kombinační terapii a přispívají k poklesu antiretrovirové aktivity. Zdroje uvádí KI omezení pro všechny PPI. Uvádí se, že při dávce PPI 20 mg 1-0-0 se dá předpokládat snížení Cmax asi o 40 %. U omeprazolu byly tyto údaje pozorovány, u ostatních zástupců PPI se LI předpokládá.(79)

Dokumentace zabývající se LI nepopisuje H2-antagonisty jako LČ se závažným potenciálem k LI za podmínky, že se užívají v dávce 40 mg 1x denně v odstupu dvanáct hodin před nebo čtyři hodiny po užití rilpivirinu (má vliv na redukci rilpivirinu o cca 9 %).(79)

Indikace a způsob užívání rilpivirinu (viz dvanáctá LI kapitoly Omeprazol).

Indikace a způsob užívání rabeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Nahradit rabeprazol za H2-antagonistu, přísně užívat po 12 hodinách od rilpivirinu.

Dispenzace:

Souběžné užívání kombinace LČ je KI. Neexistují vhodná data popisující adekvátní změnu dávky nebo změnu v dávkovacím režimu odsunutím užití LČ. Jako nejvhodnější alternativa se nabízí vysazení rabeprazolu během terapie rilpivirinem, pokud to stav pacienta dovolí.

Při užívání potencovaných a kombinačních LP nedochází k výraznějším změnám v Cmax antivirotik. KI se váže pouze na rilpivirin užívaný v monoterapii. Jeho užívání v kombinaci se doporučuje kvůli kvalitě dosažené terapie a navíc kvůli rezistenci k PPI. Lékárník by proto měl zhodnotit lékovou anamnézu a zkontrolovat s pacientem stav kombinační terapie.

Práce navrhuje možnost náhrady H2-antagonistou famotidinem, který, užitý 12 hodin před rilpivirinem, snížil AUC rilpivirinu zhruba o 9 %.

Častým NÚ rilpivirinu může být nespecifický břišní dyskomfort a bolest břicha, na který by mohl být předepsán rabeprazol, je proto vhodné pátrat po souvislostech vzniku potíží a dalších okolností.

5. rabeprazol + terbinafin

V LF tablet jsou LP Lamisil, Terbinafin (Actavis, Aurobindo, Arrow) a Terfimeb.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	nezmiňuje

Riziko:

Možnost zvýšení hepatotoxicity.

Management:

Byla zaznamenána kazuistika se závažným hodnocením selhání jater při souběžné terapii rabeprazolem, terbinafinem a citalopramem. Mechanismus LI není přesně znám, i když se ví o hepatotoxických metabolitech terbinafinu a zvýšením jaterních transaminázách vlivem monoterapeutického rabeprazolu.(114)

Dalším pravděpodobným aktérem LI může být citalopram a jeho vliv na enzymatické systémy CYP. Přesto se předpokládá navýšení jaterních transamináz a selhání jater při souběžné terapii rabeprazolem a terbinafinem.(114)

Terbinafin je indikován u onychomykóz, tinea capitis, mykotických infekcí kůže tinea corporis, tinea cruris a tinea pedis a u kvasinkových infekcí způsobených rodem Candida. Délka léčby se různí podle indikace a závažnosti infekce obvykle od 2-12 týdnů, přičemž dávkování je 125-250 mg nejčastěji 1x/den.(16)

Indikace a způsob užívání rabeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Náhrada rabeprazolu za jiný PPI.

Volba jiného antimykotika.

Dispenzace:

Léková kombinace není kontraindikovaná, je tolerovaná při zachování opatrnosti. Terbinafin je rizikový již při užití v monoterapii. Neexistují data popisující vliv na jaterní transaminázy po změnách dávkovacích schémat obou LČ. Jako nejvýhodnější alternativou se jeví vynechání terapie PPI během užívání terbinafinu, pokud to stav pacienta dovolí.

Pokud to stav nedovolí, lékárník by měl uvažovat nad změnou preskripce OTC skupiny PPI a odeslat pacienta k lékaři kvůli preskripci jiného PPI. Ostatní zástupci PPI se zdají méně riziková než rabeprazol. V případě okamžité potřeby pacienta lze vydat OTC pantoprazol.

4.1.2.2.5 Esomeprazol

Výhoda je nízká interindividuální variabilita účinku (kromě nízké dávky), zdá se nejvíce účinný PPI v rámci hojení sliznice, avšak jeho nevýhody jsou jako u omeprazolu.(106)

Je registrován v LP Emanera, Esogasec, Esomeprazol (Actavis, Mylan, Sandoz, Farmaprojects), Esomylan, Helides, Mesopral, Nexium Control a Vimovo v LF tablet, tobolek a prášku na přípravu infuzního/injekčního roztoku.

1. esomeprazol + dasatinib

V LF tablet různých sil LP Sprycel.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	závažná

Riziko:

Pravděpodobné snížení Cmax dasatinibu.

Management:

Dlouhodobé užívání PPI je spojováno s poklesem rozpustnosti dasatinibu a jeho sníženou biologickou dostupností. Pacientům užívajícím dasatinib by neměly být předepsávány PPI. Pro stávající uživatele je vhodné zvolit alternativu. H2-antagonisté v dávce 10 mg a v odstupu

10 hodin vykazovaly snížení Cmax dasatinibu o 61 %, nejsou vhodnými alternativami k úvaze nad záměnou PPI.(59)

Mnoho zdrojů je zatím ve formě abstraktů, na webu ClinicalTrials.gov (36) se zmiňují o studii, která teprve probíhá (recruiting volunteers) a výsledky by měly být dostupné během roku 2014.

Esomeprazol je indikován u stavů gastroezofageálního refluxu, v kombinaci LČ k eradikaci HP, léčby NSAID jako gastroprotektiva. Dále se využívá u gastroduodenálních vředů, Zollinger-Ellisonova syndromu. Dávka se pohybuje podle typu a charakteru choroby od 20 – 40 mg. Délku terapie určuje lékař a může být minimálně 1 týden až po několik měsíců do zhojení sliznice nebo podle užívání jiných LČ.(16)

Indikace a způsoby užívání dasatinibu (viz první LI kapitoly Ranitidin).

Alternativy:

Volba jiného LČ ze skupiny IP.

Dispensace:

Uvedená kombinace není kontraindikovaná, je však doporučena opatrnost. Studie se nezabývají změnou odstupového intervalu obou LČ, spíše se zaměřují vlivem různých acidosupresivních LČ na biodostupnosti dasatinibu. Pokud to stav pacienta dovolí, bylo by nejvhodnější vysadit esomeprazol během terapie dasatinibem.

Jelikož podání dasatinibu je možné realizovat ráno i večer, lze uvažovat nad odstupem v užívání obou LČ. Rabeprazol užitý 1x denně ráno v režimu 1-0-0 a dasatinib 12 hodin poté 1x denně večer v režimu 0-0-1. Tímto by se mělo dosáhnout oddálení LI, i když esomeprazol má dlouhý biologický poločas. Pro efektivní účinek je doporučen TDM cytostatika.

Velmi častý NÚ během terapie dasatinibem jsou GIT příznaky spojené s bolestí břicha. Dále jsou koncipovány jako vážné dyspepsie a gastritidy, které lze při nezávažnosti řešit pomocí PPI. Při závažných GIT obtížích (anémie, opakovanost symptomů, problémy s polykáním, úbytek váhy) je třeba vzít v úvahu návštěvu lékaře.(106) Dasatinib má vyšší preferenci a jeho NÚ se musí řešit tlumením příznaků.

2. esomeprazol + diazepam

V LF injekčního roztoku je LP Apaurin a autoinjektor Diazepam, rektálního roztoku LP Diazepam desitin a tablet LP Diazepam Slovakofarma.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	středně závažná	středně závažná

Riziko:

Zvýšení AUC a snížení clearance diazepam.

Management:

Diazepam je metabolizován na úrovni enzymového systému CYP2C19, který esomeprazol inhibuje. Mechanismus LI pravděpodobně spočívá v enzymové inhibici diazepam. Diazepam má dlouhý plazmatický poločas, proto během vzájemné kombinaci vzrůstá riziko kumulace a toxických hladin, které mohou vést k předávkování pacienta. V případě 40 mg esomeprazolu a diazepam došlo k 45% snížení clearance.(4)

Studie zjišťovala u 24 zdravých dobrovolníků změny parametrů vlivu esomeprazolu a pantoprazolu na diazepam. PPI byly podávány v dávce 1x denně 40 mg po dobu 11 dní, diazepam by aplikován intravenózně v dávce 0,1 mg/kg v šestý den. AUC diazepam narostlo průměrně o 28,0 %, Cmax o 31,4 % a biologický poločas o 41,1 % ve skupině s esomeprazolem proti pantoprazolu. Zdá se, že pantoprazol má vyšší bezpečnostní profil než esomeprazol.(105)

Při společném užití obou LČ je doporučena opatrnost kvůli riziku navýšení AUC až dosažení toxických hladin diazepam. Další studie doporučují monitorovat toxické příznaky BZD (sedace, malátnost, slabost, snížené kognitivní nebo motorické funkce). V případě pozorování alarmujících NÚ doporučují snížit dávkování diazepam nebo preskribovat BZD eliminovaný glukuronidací (lorazepam, oxazepam).(4)

Indikace a způsob užívání diazepam (viz druhá LI kapitoly Omeprazol).

Indikace a způsob užívání esomeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Nahradit diazepam za jiný BZD.

Nahradit PPI za méně interagující.

Dispensace:

Zmíněná kombinace není kontraindikovaná, je tolerovaná při zachování opatrnosti při výdeji. Studie nezmiňují bezpečný odstup obou LČ. Pouze v případě omeprazolu doporučují odstup obou LČ na 12 hodin. V případě esomeprazolu nejsou taková data dostupná.

V případě stávající dlouhodobé terapii bez komplikací je možno pokračovat. Lékárník nezná terapeutické plány a celkovou lékovou anamnézu pacienta, a proto je vhodnější nezasahovat. Pokud jsou LČ nově předepisována, je kvůli riziku vhodnější kontaktovat lékaře a doporučit preskripci neinteragujícího PPI.

Nejvhodnější volba je lansoprazol. Pokud pacient potřebuje ihned PPI, je možné vydat OTC pantoprazol. Pokud lékař nemůže předepsat jiné PPI, je možné nahradit jiný BZD v závislosti na indikaci.

3. esomeprazol + posakonazol

V LF perorální suspenze je LP Noxafil.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	střední

Riziko:

Možnost snížení účinnosti až selhání terapie způsobená poklesem C_{max} posakonazolu.

Management:

Obezřetnost je klíčem k úspěšné terapii posakonazolem, který je nutno po celou dobu monitorovat vzhledem k riziku poklesu účinnosti. Absorpce posakonazolu je závislá na míře acidity v žaludečním obsahu, a proto dlouhodobější farmakologický zásah je nevhodný.

Redukuje se totiž míra přechodu přes slizniční bariéru a biodostupnost posakonazolu.(4)

40 mg dávka esomeprazolu snížila C_{max} 400 mg dávky posakonazolu o 46 % a AUC posakonazolu o 32 % oproti dávkování posakonazolu v monoterapii.(4)

Doporučuje se užívat posakonazol s kyselým nápojem, který by měl krátkodobě pomoci vyrovnat prostředí vhodné k lepší absorpci posakonazolu. Společnému užívání je doporučováno se vyhnout, bohužel H₂-antagonisté mají podobné klinické výsledky jako PPI. Studie potvrdila významný vliv na absorpci posakonazolu v podmínkách zvýšeného intragastrického pH (tím pro posakonazol výrazně nevhodného) zapíjením kyselými nápoji.(86)

Indikace a způsob užívání posakonazolu (viz třetí LI kapitoly Ranitidin).

Indikace a způsob užívání esomeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Náhrada antimykotika.

Dispenzace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je tolerovaná se zvýšenou opatrností kvůli riziku selhání antimykotické léčby. Studie se nezjišťovaly vliv rozdílých odstupů užití obou LČ na absorpci posakonazolu, proto nelze doporučit žádnou změnu v dávkovacím režimu. Není popsána relevantní náhrada za esomeprazol, proto se nejvýhodnější jeví vysazení terapie esomeprazolem během antimykotické terapie, pokud to stav pacienta dovolí.

Podle dostupných informací jsou všichni zástupci PPI nevhodní pro acidosupresivní léčbu během souběžně probíhající terapie posakonazolem. Esomeprazol je stejně interaktivní jako rabeprazol. Absorpce posakonazolu je ovlivněna mnoha faktory, proto se doporučuje průběžný TDM posakonazolu.

Je možné kontaktovat lékaře a navrhnout terapii vorikonazolem, pokud se prokáže citlivost infekce. V takovém případě je doporučeno vydat poloviční sílu esomeprazolu, jelikož

vorikonazol zhruba zdvojnásobí terapeutické hladiny esomeprazolu. V případě předepsané 20 mg dávky lze uvažovat nad preskripcí jiného PPI v dávce 10 mg.

Častým NÚ během terapie posakonazolem jsou nevolnost, bolest břicha a dyspepsie. Lékárník může s pacientem pátrat po období začátku GIT obtíží. Pokud se čas začátku terapie posakonazolem shoduje se vznikem obtíží, které pacient řeší esomeprazolem.

4. esomeprazol - rilpivirin

Rilpivirin je v LF tablet v LP Edurant.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	velmi závažná

Riziko:

Pravděpodobné selhání terapie způsobené poklesem AUC, hodnot Cmax a Cmin.

Management:

Je zde riziko selhání účinku a vzniku rezistence, proto je LI natolik závažná. Pravděpodobný mechanismus je snížení absorpce, které závisí na hodnotě pH v žaludku. Dokumentace současnou terapii hodnotí za KI a nenabízí žádné změny při užití obou látek.(79)

Rilpivirin byl podáván s omeprazolem (jako parentní látka) 20 mg 1x denně, přičemž došlo k poklesu AUC rilpivirinu o 40 % a ke snížení jeho Cmax také o 40 %, LI esomeprazolu se předpokládá kvůli skupinové KI. Při užívání rilpivirinu se nedoporučují žádná LČ zvyšující pH, protože se očekává, že všechna snižují biologickou dostupnost rilpivirinu podobně (nejvíce však PPI).(79)

Lze zvolit H2-antagonisty, avšak se zvláštní opatrností. Je nutno dávkovat H2-antagonisty pouze 1x denně v dávce 40 mg v přísném dávkovacím režimu alespoň 12 hodin před užitím nebo 4 hodiny po užití rilpivirinu.(4)

Indikace a způsoby užívání rilpivirinu (viz dvanáctá LI kapitoly Omeprazol).

Indikace a způsob užívání esomeprazolu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

H2-antagonisté za PPI v 40 mg dávkování 1-0-0, 12 hodin před užitím rilpivirinu nebo 4 hodiny po užití rilpivirinu.

Dispensace:

Léková kombinace je kontraindikovaná. Není tolerován odstup ani změna PPI. Pokud to stav pacienta dovolí, nejvhodnější alternativa se nabízí ve vysazení esomeprazolu během monoterapie rilpivirinem.

Při užívání kombinovaných LP nedochází k výraznějším změnám v Cmax antivirotik. KI se váže pouze na rilpivirin užívaný v monoterapii. Jeho užívání v kombinaci se doporučuje kvůli

kvalitě dosažené terapie a navíc kvůli rezistenci k PPI. Lékárník by proto měl zhodnotit lékovou anamnézu a zkontrolovat s pacientem stav kombinační terapie.

Studie navrhuje slabé acidosupresivní náhrady ve formě H₂-antagonisty famotidinu, který užitý 12 hodin před rilpivirinem snížil AUC rilpivirinu pouze o 9%.

Častým NÚ rilpivirinu může být nespecifický břišní dyskomfort a bolest břicha, na který by mohl být předepsán esomeprazol, je proto vhodné pátrat po souvislostech vzniku potíží a dalších okolností.

4.1.2.3 Jiná LČ k terapii peptického vředu a reflexní choroby jícnu

Jediný zástupce této skupiny je sukralfát, chemicky jde o komplex síranu hlinitého a hydroxidu hlinitého s molekulou sacharózy. Má antacidní účinek s velkým počtem mechanismů působení.(16)

V ČR jsou registrovány LP Ulcogant (LF perorální suspenze) a Venter (LF tablet).

4.1.2.3.1 Sukralfát

1. sukralfát + moxifloxacin

Moxifloxacin se nachází v LP Avelox v LF tablet a infuzního roztoku.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	střední

Riziko:

Pokles farmakokinetických parametrů jako AUC a C_{max} moxifloxacinu.

Management:

Hlinité ionty sukralfátu interagují se specifickou strukturou (3-karboxyl nebo 4-oxo) moxifloxacinu a vytváří s ním nerozpustný komplex. Tím dochází ke snížení biologické dostupnosti ATB a jeho komplex poté odchází z trávicí soustavy. LI probíhá se všemi zástupci fluorochinolonů, nicméně LI s moxifloxacinem má nejzávažnější hodnocení.(88)

Biodostupnost moxifloxacinu je kompromitována jakýmkoliv antacidem obsahující hlinité ionty. Hořečnaté ionty mají také významný efekt, na rozdíl od vápníku či bismutu, které interagují zanedbatelně málo nebo vůbec.(87)

Moxifloxacin by měl být užit alespoň 4 hodiny před nebo 8 hodin po podání sukralfátu, aby se předešlo snížení účinku moxifloxacinu.(4)

Sukralfát je indikován k léčbě žaludečního a dvanáctníkového vředu, k profylaxi relapsu dvanáctníkového vředu a je také doporučovaný k profylaxi stresových vředů a léčbě lehkého gastroezofageálního refluxu. Dávka záleží vždy na konkrétním onemocnění, nicméně se může

pohybovat mezi 0,5-2 g 1x-4x denně, přičemž délka terapie by měla být minimálně 4 – 8 týdnů.(16)

Indikace a způsoby užívání moxifloxacinu (viz čtvrtá LI kapitoly Algeldrát).

Alternativy:

Antacida s jinými ionty než je hliník a hořčík.

Užít PPI nebo H2-antagonisty v průběhu ATB terapie.

Dispenzace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je tolerovaná se zachováním opatrnosti kvůli riziku selhání ATB léčby. Pokud to stav pacienta dovolí, je nevhodnější krátkodobě vysadit sukralfát během terapie moxifloxacinem.

Pokud je třeba sukralfát užívat, je vhodné nastavit pravidelný odstup antacida od ATB, studie doporučuje podat moxifloxacin alespoň 4 hodiny před užitím nebo 8 po užití sukralfátu, zmíněný odstup lékárník zapíše.

Studie potvrzují bezpečné užití antacidních iontů sodných, hořečnatých a vápenatých. Ty dle všeho chelátové struktury s moxifloxacinem nevytvářejí a lze je tedy doporučit jako bezpečnou alternativu místo hlinitého antacida.

Při závažnějších stavech, kdy užívání sukralfátu nepřináší úlevu, je možné nabídnout účinnější LČ. V závislosti na obtížích se lékárník může rozhodnout pro H2-antagonistu s patřičnými podmínkami užití.

GIT bolesti jsou častým NÚ během užívání moxifloxacinu a je možno vzít v úvahu, že potíže jsou způsobeny iatrogeně. Lékárník by měl pomocí dobře volených otázek najít možnou vazbu mezi začátkem užívání antibiotika a vznikem potíží. Pokud se najde kauzalita, je nutné navrhnout vhodnou kompenzaci obtíží a ujistit, že symptomy vymizí po ukončení terapie.

2. sukralfát + warfarin

Warfarin je na trhu v LP Warfarin (Orion a PMCS) v LF tablet.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	střední

Riziko:

U některých pacientů se objevuje snížení Cmax warfarinu.

Management:

Pravděpodobně dochází k poklesu vstřebávání warfarinu, i když se zatím přesný mechanismus neví. U dlouhodobě léčených pacientů warfarinem je potřeba stálý TDM k dosažení správné terapie. Užívání sukralfátu by se mělo přehodnotit.(90)

Při společném podávání se doporučuje měřit INR pacienta a při vychýlených hodnotách zkusit zvýšit nebo posunout dávkování k dosažení požadované antikoagulační aktivity. V případě nezměněné Cmax je třeba vysadit sukralfát.(89)

Studie se výrazně liší. 2 studie vyjadřují bezproblémové výsledky (90), avšak opětovně se vyskytují kazuistiky, jejichž hodnocení je v porovnání s ostatními studiemi daleko závažnější.(89)

I když není kombinace KI, nevyplývá z ní nějaké omezení. Z dosavadního lze vytyčit určitou ostražitost při změně Cmax a lékař by měl pátrat po možném zapříčinění zmíněné kombinace.(4)

Indikace a způsob užívání sukralfátu (viz předchozí LI této kapitoly).

Warfarin je indikován jako profylaxe tromboembolické choroby (zejména u pacientů s chronickou fibrilací síní, po akutním infarktu myokardu, u pacientů s náhradou srdeční chlopně, u pacientů s tromboembolickou chorobou v anamnéze) a léčba tromboembolické choroby. Dávka se určuje podle INR (international normalized ratio) hodnot 2 - 4,5. Obvykle je zahájena dávkou 10-15 mg denně a je dále upravována. Délka trvání terapie je individuální. Léčení antikoagulancii by mělo trvat až do doby, kdy nebezpečí trombózy nebo embolie pomine.(16)

Alternativy:

Vysazení sukralfátu nebo náhrada PPI, H2-antagonistou nebo antacidem (vhodnější bez hlinitých iontů).

Dispensace:

Léková kombinace není žádnými zdroji kontraindikována. Je tolerována při zachování bezpečného užívání. I když je riziko hodnoceno pouze kazuistikami, je třeba mít napaměti, že sukralfát může mít negativní vliv na terapii warfarinem. Pokud to stav pacienta dovolí, je vhodné navrhnout vysazení sukralfátu.

Studie nenavrhují změnu dávkovacího režimu, také nezmiňují změnu antacidní léčby. Z dosavadních informací vyplývá doporučení antacid neobsahujících hlinité ionty ke zmírnění symptomatických projevů GIT potíží (v rámci indikačního rozmezí).

Pokud jsou potíže závažnějšího charakteru, existují LP s PPI v režimu OTC. V případě neúčinku nebo velmi závažných obtíží (opakujících se) je vhodné pacienta iniciovat k návštěvě lékaře. PPI nevykazují interakční riziko. Pouze omeprazol mírně inhibuje metabolismus warfarinu na CYP2C19. Bezpečnostní profil léčby vyvažuje TDM warfarinu, který je nepřetržitě sledován v jakékoliv situaci.

4.2 LČ k terapii funkčních poruch trávicího traktu

Řadí se sem LČ užívaná k terapii funkčních střevních poruch, kam spadají syntetická anticholinergika. Další podskupina jsou papaverin a deriváty, LČ působící na serotoninové receptory a LČ nazývaná „jiná LČ k terapii funkčních poruch“. Dále jsou popsány atropinové deriváty.

4.2.1 LČ k terapii funkčních střevních poruch – syntetická anticholinergika

Mebeverin je registrován v LP Duspatalin retard v LF tobolek.

1. mebeverin hydrochlorid + pyridostigmin bromid

Pyridostigmin v LF tablet je na trhu v LP Mestinon a Mestinon valeant.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	nezmíněna

Riziko:

Možnost sníženého účinku až selhání terapie mebeverinu.

Management:

Přesný mechanismus není zcela znám, nicméně je dokázáno, že během terapie pyridostigminem dochází skoro ke kompletní hydrolýze mebeverinu na kyselinu veratrovou a mebeverinalkohol, které mají prakticky nulový efekt oproti mebeverinu. Při společné terapii se nevyskytovala žádná měřitelná koncentrace. Lokální efekt by měl být připsán aktivnímu metabolitu, ovšem hydrolyzární produkty mebeverinu nejsou podle dosavadních informací farmakologicky aktivní.(54)

Mebeverin je u dospělých indikován k symptomatické léčbě břišních bolestí a křečí, poruch tračníku a střevních obtíží při dráždivém tračníku a terapii GIT spazmů při organických onemocněních. Obvyklá dávka je 200 mg 2x denně a terapie může být jak krátkodobá tak dlouhodobá.(91)

Pyridostigmin (inhibitor acetylcholinesterázy) je předepisován při léčbě myastenie gravis, centrální a periferní parézy, střevní atonie (obstipace) a pooperační retence moči. Dávkování je individuální, několik dílčích dávek se podává ve vhodných intervalech (v rozmezí 60-360 mg až 6x denně). Nejčastější užití pyridostigminu je v indikaci myastenie gravis s dávkováním 60-180 mg 2-4x denně.(16)

Alternativy:

Náhrada pyridostigminu za jiné parasymptomimetikum.

Možnost nahradit mebeverin jiným syntetickým anticholinergikem.

Dispenzace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je tolerovaná při zachování opatrnosti. LI byla detekována v odstupu podání 2 hodin a zjistila úplné selhání mebeverinové aktivity. Není popsána dokumentace, která by navrhovala větší odstup nebo náhradu jiným LČ.

Je možno brát v úvahu jiné LČ pro léčbu myastenii gravis ze skupiny imunosupresantů než inhibitorů acetylcholinesterázy. Ze skupiny inhibitorů acetylcholinesterázy ve stejné indikaci a s podobným účinkem je neinteragující neostigmin.

Na druhou stranu je možno uvažovat nad substitucí mebeverinu. Podle diagnózy lze lékaři navrhnout LP obsahující atropin nebo papaverin. Lze proto kontaktovat lékaře a konzultovat možnosti náhradní terapie. NÚ pyridostygminu mohou být nauzea, zvracení, průjem a abdominální křeče, tedy příznaky, které mohou být kompenzované mebeverinem. Lékárník by měl ve spolupráci s pacienta pátrat v historii po asociacích, které by mohly souviset s nasazením pyridostygminu.

4.2.2 Prokinetika - domperidon

Metoklopramid není popisován, protože závažné LI probíhají s LČ, které v ČR nejsou registrovány. Domperidon je tedy jediný zástupce prokinetik se závažnými a velmi závažnými LI. Je registrován v LP Motilium a Oproperidys v LF tablet.

1. domperidon + ketokonazol

Ketokonazol se nachází v LP Nizoral v LF tablet.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	nezmíněna

Riziko:

Pravděpodobné navýšení AUC a Cmax domperidonu, možnost prodloužení QT intervalu a zvýšení rizika poruch srdečního rytmu typu torsades de pointes.

Management:

Domperidon je biotransformován systémem CYP3A4 a ketokonazol je jeho inhibitor. Předpokládaný mechanismus LI spočívá pravděpodobně v inhibici enzymů, čímž se zvyšuje Cmax aktivního domperidonu. Ten může prodloužovat QT srdeční interval a riziko srdečních potíží se může ještě navýšit v přítomnosti LČ zvyšující koncentraci domperidonu.(51)

Předpokládá se nejen vliv CYP3A4 enzymového systému, ale dokonce ovlivnění P-glykoproteinového efluxního proteinu, který je s nejvyšší pravděpodobností také inhibován právě ketokonazolem. Koncentrace ketokonazolu měla slabě lineární křivku vztahu ke QT prodloužení intervalu a tím zvýšeného kardiálního rizika. Nejběžnější NÚ kombinace LČ byl popisován břišní dyskomfort a tíha na prsou (u žen).(51)

Terapie ketokonazolem může trvat až několik měsíců, je proto vhodné vybrat LČ, mající menší interakční potenciál. Pro zvýšení absorpční schopnosti ketokonazolu se doporučuje zapíjet LP s ketokonazolem nápoji s kyselým pH.(19)

Domperidon je indikován k léčbě komplexu dyspeptických potíží spojený s opožděným vyprazdňováním žaludku, gastroezofageálním refluxem a zánětem jícnu doprovázených symptomy jako např. pocit plnosti, časná nasycenost, abdominální distenze, říhání, flatulence, nauzea a zvracení. Dále je užíván v případě nauzey a zvracení funkčního, organického, infekčního, dietetického původu nebo způsobeném radioterapií nebo LČ. Dávka 1-2 tablety po 10 mg 3-4x denně. Nejvyšší denní dávka činí 8 tablet (80 mg). Délka terapie je vždy individuální.(16)

Indikace a způsob užívání ketokonazolu (viz třetí LI kapitoly Ranitidin).

Alternativy:

Možnost náhrady domperidonu za nereaktivní metoklopramid.

Možnost nahradit ketokonazol za jiné antimykotické LČ (možný itrakonazol).

Dispenzace:

Výrobce LP označuje zvolenou kombinaci za KI, proto by se nemělo uvažovat nad změnou dávkovacího režimu ani jednotlivé dávky. Kvůli závažnosti indikací obou LČ není vhodné je vysazovat. Vhodnou alternativou se zdá náhrada za neinteragující LČ.

Domperidon je sice v režimu OTC a LP vázaného na lékařský předpis, nicméně je vhodné kontaktovat lékaře a zvolit neinteragující prokinetikum (metoklopramid), který s patřičným dávkováním může nahradit domperidon ve stejné indikaci.

Protože terapie ketokonazolem je individuální a nepředvídatelná, není vhodné uvažovat nad kontaktováním lékaře s možností předepsání neinteragující antimykotické alternativy. Lze spojit vznik GIT potíží, které se kompenzují domperidonem, s možným nasazením LP obsahujícího ketokonazol. Lékárník by se měl ujistit, že NÚ ketokonazolu pominou po ukončení terapie.

4.3 Antiemetika

Tato skupina LČ je velmi homogenní. V rámci LI je granisetron nejméně rizikový. Z dostupných in vitro studií se lze domnívat, že není ovlivněn CYP či P-gp systém. Palonosetron zřejmě vykazuje minimum LI.(16)

Setrony jsou biotransformovány na úrovních mnoha systémů (nejvýrazněji CYP3A4, dále CYP2D6 a CYP1A2). Jiné antiemetikum (aprepitant), je ovlivněn CYP3A4 induktory s podobným celkovým účinkem jako u 5HT₃-antagonistů.(16)

4.3.1 Antagonisté serotoninových 5HT₃ receptorů

Ondansetron je obsažen v LP Novetron, Ondansetron (Accord, Ardez, Braun, Kabi, Sandoz, Teva), Zofran a Zofran Zydis v LF tablet (také dispergovatelných), injekčního roztoku a rektální suspenze.

1. ondansetron + fenytoin

Fenytoin se nachází v LP Epilan v LF tablet.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	nezmíněna

Riziko:

Možnost zkrácení biologického poločasu plynoucího z poklesu C_{max} ondansetronu.

Management:

Mechanismus LI pravděpodobně probíhá skrze indukci vyvolanou fenytoinem na systému CYP3A4, přes který je biotransformován ondansetron, jeho substrát. I když byly testy interakčně pozitivní při souběžném podávání různých induktorů (fenytoin, karbamazepin, rifampicin) na zvýšení ondansetronové clearance, nejsou doporučovány žádné zvláštní alternativy jako řešení LI.(93)

Ostatní antagonisté 5HT₃-receptorů byli ovlivněni pouze mírně a bez klinické významnosti. Jsou tedy významnými alternativami při uvažování změny neinteragujících antiemetik.(4)

Ve studii s 26 jedinci byl užíván fenytoin v blíže neuvedeném množství souběžně s ondansetronem v dávce 8 mg. Došlo k poklesu AUC ondansetronu o 79 %, C_{max} o 67 % a zkrácením biologické dostupnosti ze 4 hodin na 2,3 hodiny.(94)

Ondansetron je u dospělých užíván k léčbě nauzey a zvracení způsobených cytotoxickou chemoterapií a radioterapií. Dále je indikován k prevenci a léčbě pooperační nauzey a zvracení. Dávka antiemetika se liší v závislosti na dávce a kombinace cytostatik, přičemž denní dávka by se měla pohybovat mezi 8-32 mg/den. Liší se nejen podle hmotnosti pacienta, ale také podle povrchu jeho těla. Dávkování je zhruba po 12 hodinách nebo po 24 hodinách kolem 5 dnů.(16)

Fenytoin je indikován ve stavech epileptických záchvatů (generalizované tonicko-klonické, fokální křeče, psychomotorické) a jako prevence rozvoje záchvatu po závažných neurochirurgických výkonech nebo úrazech mozku. Dávkování musí být upravováno individuálně s cílem dosažení takového dávkování, které zajišťuje maximální kontrolu záchvatů s minimálními NÚ. Úvodní dávka je 100 mg jednou denně první týden a každý týden se dávka navyšuje až do dosažení 300 mg za den. Maximální denní dávka je 500 mg v pěti jednotlivých dávkách.(16)

Alternativy:

Změna 5HT3-antagonisty za méně interagující (granisetron, palonosetron).

Změna fenytoin za méně interagující antiepileptikum.

Dispensace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je tolerovaná při zachování opatrnosti. Výrobce nabádá zdravotnické profesionály k tomu, aby se současnému užívání LČ vyhnuli. Nejsou dostupné zdroje popisující změnu dávkovacího režimu k dosažení zmírnění nebo odstranění rizika LI. Nelze hodnotit, které LČ má klinickou preferenci a které by mohlo být krátkodobě vysazeno. Terapie antiemetiky nebývá dlouhodobějšího charakteru, a proto by lékárník neměl kvůli riziku kombinaci LČ vydat.

Navýšení dávky ondansetronu může mít nepředvídatelné výsledky a rizika takového navýšení dávky převyšují benefit léčby. LI lze vyřešit předepsáním neinteraktivních antiemetik. Také patřičný TDM přináší výhodu v relativně dobré korelaci mezi Cmax LČ a NÚ léčby. Navíc přínos TDM je v tom, že výrazně snižuje nebezpečí z předávkování nebo poddávkováním a že zkracuje celkovou dobu léčení nemocného (ekonomický aspekt). Jeví se jako vhodnější řešení než změna antiepileptik vzhledem ke krátkodobé terapii ondansetronem.

Substituce fenytoinu jiným antiepileptikem by bylo možné a existují neinterakční látky s podobným účinkem (většina antiepileptik 3. generace + valproát), nicméně přecházení z jednoho LČ ovlivňující CNS (centrální nervovou soustavu) na druhé je rizikové a pacient by musel být pod neustálým dohledem kvůli pozorování tolerance LČ. Proto je vhodnější kontaktovat lékaře kvůli změně předepsaného antiemetika.

2. ondansetron + karbamazepin

V LF tablet jsou LP Biston, Neurotop, Tegretol a Timonil.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	nezmíněna

Riziko:

Možnost zkrácení biologického poločasu přímo ovlivněná poklesem Cmax ondansetronu.

Management:

Mechanismus popsán v předchozí LI.(93)

Indikace a způsob užívání karbamazepinu (viz desátá LI kapitoly Omeprazol).

Indikace a způsob užívání ondansetronu (viz předchozí LI kapitoly).

Alternativy:

Změna 5HT3-antagonisty za méně interakční (granisetron, palonosetron).

Náhrada karbamazepinu za neinteraktivní antiepileptikum.

Dispenzace:

5HT3-antagonisté se užívají pouze krátkodobě při potížích, nehrozí zde tudíž dlouhodobé potíže spojené společným užíváním. Pokud jsou setrony užívány při chemoterapii, je vhodné uvažovat nad patřičným TDM, který sleduje změny hladin obou LČ najednou. Jeví se proto jako vhodnější řešení než změna antiepileptik vzhledem ke krátkodobé terapii ondansetronem a náročnosti vysazení a náhradě karbamazepinu.

Ondansetron je jediný interagující zástupce 5HT3-antagonistů, ostatní registrovaní zástupci jako granisetron/palonosetron nemají podle dostupných informací interagující riziko, a proto by je mohl lékař předepsat a nastavit vhodné dávkování, aby bylo možné ekvivalentně kompenzovat pacientovi potíže.(viz předchozí LI).

3. ondasetron + rifampicin (rifampin)

LP Benemicin je v LF tobolk.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	nezmíněna

Riziko:

Snížení AUC, Cmax ondansetronu doprovázené zkrácením jeho biologického poločasu.

Management:

Souběžnému užití obou LČ je doporučeno se vyhnout a jsou doporučovány jisté alternativy. Mechanismus LI při souběžné terapii je zřejmě enzymová indukce vyvolaná rifampicinem na enzymový substrát systému CYP3A4, ondansetron.(4)

Indukovaná metabolizace může způsobit razantní snížení Cmax ondansetronu. Hrozí pokles biologického poločasu, ale také selhání antiemetického účinku. Silný emetický vliv chemoterapeutik je však nutno korigovat 5HT3 antagonisty, aby se docílilo alespoň nějaké zlepšení kvality života pacienta.(95)

Indikace a způsob užívání ondansetronu (viz první LI této kapitoly).

Indikace a způsob užívání rifampicinu (viz první LI kapitoly Kodein).

Alternativy:

Změna 5HT3-antagonisty za méně interakční (granisetron, palonosetron).

Volba jiného antituberkulotika.

Dispenzace:

Je-li antiemetický účinek potřebný, je záhodno vybrat antiemeticky účinnou látku, jejíž efekt nebude ovlivňován působením enzymových systémů CYP3A4. Např. 5HT3-antagonisty, které nebývají ovlivněny enzymovými induktory (granisetron, palonosetron).

Rifampicin je významným enzymovým induktorem. Je možnost přemýšlet o změně antituberkulotické látky, nicméně kvůli existenci rezistence a malé dostupnosti alternativních antituberkulotik, není vhodné měnit předepsané antituberkulotikum jen z důvodu LI (ostatní informace viz první LI této kapitoly).

4.3.2 Jiná antiemetika - aprepitant

Aprepitant se nachází v LP Emend v LF tobolek. Aprepitant je selektivní antagonist a neukokininových receptorů, i přesto se užívá v obdobných indikacích jako 5HT3-antagonisté, proto je zmiňuji jako adekvátní alternativy.(16)

1. aprepitant + fenytoin

Fenytoin se nachází v LP Epilan v LF tablet.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	střední

Riziko:

Pravděpodobnost snížení Cmax fenytoinu a ztráty jeho účinnosti.

Stejný efekt se předpokládá u aprepitantu.

Management:

Mechanismus je zřejmě na bázi enzymového metabolismu. Biotransformace aprepitantu probíhá na systému CYP3A4 a fenytoin je základní enzymový CYP3A4 induktor. Snížení Cmax se přičítá indukční schopnosti fenytoinu.(96)

Fenytoin je zároveň substrátem systému CYP2C9, který je aprepitantem indukován, takže se zároveň indukuje metabolismus fenytoinu, což vede k jeho sníženým Cmax.(4)

Aby se předcházelo LI, nedoporučuje se vydávat kombinaci LČ. Výrobce tobolek oznamuje, že všichni induktoři CYP3A4 (fenytoin, karbamazepin, rifampicin) nejsou vhodní ke společné terapii s aprepitantem.(4)

Aprepitant se užívá v kombinaci jako prevence akutní a pozdní nevolnosti a zvracení u dospělých v souvislosti s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií založenou na bázi cisplatinu a také v případech středně emetogenní protinádorové chemoterapií po dobu obvykle 3 dní jako součást léčebného režimu zahrnujícího kortikosteroid a antagonistu 5-HT3. Doporučená dávka aprepitantu je 125 mg perorálně jednou denně jednu hodinu před zahájením chemoterapie 1. den a 80 mg perorálně jednou denně 2. a 3. den.(95)

Indikace a způsob užívání fenytoinu (viz první LI kapitoly Antagonisté 5HT3 receptorů).

Alternativy:

Náhrada antiepileptika s menší CYP3A4 indukční aktivitou.

Náhrada antiemetika s menší CYP2C9 indukční aktivitou.

Dispenzace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je tolerovaná za dodržení opatrnosti. Výrobce nabádá zdravotnické profesionály k tomu, aby se současnému užívání LČ vyhnuli. Neexistují záznamy, ve kterých by se zmiňovala výhoda užití v odstupu či v jiném dávkování, především pokud je fenytoin užíván chronicky.

Lékárník by mohl navrhnout předepsání neinterakčních antiemetik, která sice neantagonizují receptory neurokininu jako aprepitant, nicméně 5HT3-antagonisté (granisetron, palonosetron) jsou vhodné alternativy v terapeutické dávce. V případě cytostatické léčby je pacient patřičně sledován. Zde je vhodné zmínit důležitost TDM, kterým se může předejít zbytečným změnám v lékové anamnéze pacienta.

Substituce fenytoinu jiným antiepileptikem by bylo možné a existují neinterakční LČ (valproát, topiramát), nicméně přecházení z jednoho LČ ovlivňující CNS na jiné je rizikové a pacient by musel být pod neustálým dohledem kvůli pozorování tolerance LČ (ostatní informace viz LI ondansetronu).

2. aprepitant + karbamazepin

V LF tablet jsou LP Biston, Neurotop, Tegretol a Timonil.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	závažná

Riziko:

Možnost snížení C_{max} aprepitantu.

Management:

LI je zdůvodněná pravděpodobnou enzymovou indukcí. Mechanismus souvisí se substrátovou povahou aprepitantu na systému CYP3A4, který je indukován karbamazepinem. Enzymová indukce karbamazepinu zapříčiní zrychlení metabolizace aprepitantu a vyústí ve snížení jeho C_{max}.(96)

Navíc k tomu je aprepitant enzymový inhibitor CYP3A4, který metabolizuje karbamazepin, tudíž ještě navyšuje hladiny karbamazepinu, který o to více indukují zrychlení metabolismu aprepitantu a o to více se sníží hladiny aprepitantu.(4)

Indikace a způsob užívání aprepitantu (viz první LI této kapitoly).

Indikace a způsob užívání karbamazepinu (viz desátá LI kapitoly Omeprazol).

Alternativy:

Náhrada antiepileptika s menší CYP3A4 indukční aktivitou.

Náhrada antiemetika s menší CYP3A4 inhibiční aktivitou.

Dispensace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je tolerovaná při zachování opatrnosti. Data o řádném odstupu užití obou LČ, zvláště když se karbamazepin užívá 3-4x denně, nebyla dohledána. Změna dávkování a navyšování stávající dávky aprepitantu ani karbamazepinu není doporučována. Jelikož si LČ ovlivňují metabolizaci, společný mechanismus LI se poté nedá předvídat.

Aprepitant se užívá pouze krátkodobě v čase potřeby nebo preventivně, nehrozí zde tudíž dlouhodobé potíže spojené společným užíváním. Pokud je aprepitant užíván při chemoterapii, je vhodné podstoupit pravidelný TDM kvůli sledování Cmax LČ a možných NÚ léčby, než uvažovat nad krátkodobým vysazením karbamazepinu.

Změna neinteragujícího antiepileptika je možná. Pokud však pacient užívá dlouhodobě a účinně karbamazepin, nebylo by racionální vysazovat antiepileptikum kvůli krátkodobě nasazovanému antiemetiku.

Vhodnější je změna 5HT3-antagonistů (kromě ondansetronu). Zástupci 5HT3-antagonistů (granisetron/palonosetron), nevykazují podle dostupných informací interakční riziko.

3. aprepitant + midazolam

Midazolam je obsažen v LP Buccolam, Dormicum, a Midazolam (Braun a Torrex) v LF tablet a injekčního roztoku.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	střední

Riziko:

Pravděpodobnost zvýšení AUC midazolamu (po perorálním podání) při užití aprepitantu ve vysokých dávkách.

Management:

Zvýšená hladina benzodiazepinů, které jsou metabolizovány na úrovni CYP3A4 může být vyvolána aprepitantem, substrátem a silným inhibitorem systému CYP3A4. Mechanismus nárůstu Cmax je zřejmě způsobený inhibicí metabolizačního aparátu, proto se předepisujícímu lékaři doporučuje opatrnost pro zvýšení hladin midazolamu a s ním souvisejících NÚ.(97)

Midazolam je indikován ke krátkodobé léčbě nespavosti v případě, že porucha je závažná, zneschopňující nebo způsobuje jedinci výraznou nepohodu. Léčba by měla být zahájena nejnižší doporučenou dávkou. Maximální dávka 15 mg by neměla být překračována, protože vzrůstá riziko NÚ na CNS. LP by měl být užíván pouze v případě, když je pacientovi

zaručeno alespoň 7-8 hodin nerušeného spánku. Léčba by měla trvat co nejkratší dobu, obecně délka kolísá mezi několika dny po maximum dvou týdnů.(16)

Indikace a způsob užívání aprepitantu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Volba hypnotika jiné skupiny místo BZD.

Dispensace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je tolerovaná za zachování opatrnosti při výdeji. Určitý odstup od dávek se neukázal jako účinné řešení, jelikož klinické změny byly stále významné.

Existuje možnost snížení dávky midazolamu. Po enzymové inhibici CYP3A4 lze předvídat dosažení terapeutických hladin BZD, musí být však konzultováno s lékařem. To platí také při nárazovém užívání midazolamu. Pokud je však aprepitant užíván při chemoterapii, je vhodné podstoupit pravidelný TDM kvůli sledování Cmax LČ a možných NÚ léčby.

Chronické užívání midazolamu není doporučované, dochází totiž k návykovému abúzu a postupnému snížení terapeutického efektu. Pokud je indikován ke kompenzaci spánkových obtíží, měl by lékárník navrhnout léčbu méně návykovými LČ. Zde se nabízí volba LČ zoidem nebo zopiklon, u nichž riziko LI nebylo pozorováno. Na rozdíl od BZD snižují pravděpodobnost přerušovaného spánku a také se nenarušuje architektura spánku.

4. aprepitant + rifampicin (rifampin)

LP Benemicin jsou v LF tobolek.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	střední

Riziko:

Možnost snížení Cmax aprepitantu a ztráty jeho účinku.

Management:

Aprepitant, metabolizovaný na úrovni CYP3A4, je silně ovlivněn přítomností rifampicinu, induktoru CYP3A4. Výsledkem LI je zvýšené odbourání aprepitantu, což postupně vede ke snížení jeho Cmax.(97)

Je uváděno varování k aprepitantu vůči všem silným induktorům CYP3A4 s upozorněním, aby tyto látky nebyly užívány společně, hrozí totiž riziko selhání antiemetického účinku. Testy byly prováděny s 375 mg aprepitantu a ukázal se značný vliv (pokles AUC o 91 %, průměrný terminální poločas snížen o 68 %) rifampicinu na snížení Cmax účinné látky.(4)

Indikace a způsob užívání aprepitantu (viz první LI této kapitoly).

Indikace a způsob užívání karbamazepinu (viz třetí LI kapitoly Antagonisté 5HT3).

Alternativy:

Volba jiného antiemetika.

Dispensace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je tolerovaná při zachování opatrnosti. Výrobce nabádá zdravotnické profesionály k tomu, aby se současnému užívání LČ vyhnuli. Pokud to stav pacienta dovolí, doporučuje se krátkodobé vysazení ondansetronu. Studie nepopisují významnost řešení v odstoupení užití jednotlivých látek ani nedoporučují snížení dávek antiemetika tak, aby se po enzymové indukci dosáhlo terapeutických hladin.

Je-li antiemetický účinek nezbytný, je záhodno vybrat antiemeticky účinnou látku, jejíž efekt nebude ovlivňován působením enzymových systémů CYP3A4, například 5HT3-antagonisty (granisetron, palonosetron). V případě užívání aprepitantu kvůli chemoterapii je vhodné uvažovat nad patřičným TDM. Sleduje změny hladin obou LČ najednou. Jeví se proto jako vhodnější řešení než změna antituberkulotika vzhledem ke krátkodobé terapii antiemetika. Rifampicin je významným enzymovým induktorem. Je možnost přemýšlet o změně antituberkulotické látky, nicméně kvůli existenci rezistence a malé dostupnosti alternativních antituberkulotik, není vhodné měnit předepsané antituberkulotikum pouze kvůli LI.

4.4 LČ k terapii onemocnění jater a žlučových cest

LČ k terapii žlučových cest včetně žlučových kyselin navykávají žádné klinicky významné LI. Tato kapitola se zabývá hepatoprotektivy, protože silymarin má několik závažně probíhajících LI.

4.4.1 LČ k terapii onemocnění jater, hepatoprotektiva - silymarin

Je registrován LP Flavobion v LF tablet.

1. silymarin + metronidazol

LP Efloran, Entizol, Metronidazol (Braun, Serag) jsou v LF tablet a infuzního roztoku.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	střední

Riziko:

Zkrácení biologického poločasu metronidazolu a jeho metabolitu (hyrdoxymetronidazol) zdůvodněný poklesem AUC a Cmax silymarinu.

Management:

U pacientů dlouhodobě medikovaných silymarinem by se mělo opatrně vážit dávkování metronidazolu (navrhované navýšení asi o 1/3), jinak zde pravděpodobně hrozí selhání terapie, pokud obě LČ z jakéhokoliv důvodu musí být užitá společně.(56)

Přesný mechanismus LI se neví, pouze se předpokládá zvýšení střevní P-gp clearance metronidazolu indukované silymarinem. U zdravých jedinců bylo podáváno 140 mg/den silymarinu po dobu 9 dní. V desátý den byl jednorázově podán metronidazol 400 mg. Došlo ke snížení AUC metronidazolu o 28 %, C_{max} o 29 % a ke zkrácení biologického poločasu z 10,6 hodiny na 8,1. Celková clearance metronidazolu se zvýšila o 42 %.(4)

Silymarin je užíván jako podpůrná léčba chronických zánětlivých jaterních onemocnění, jaterní cirhózy a toxického poškození jater. Neslouží jako prevence jaterního poškození. Doporučují se na začátku léčby a u těžkých případů takový počet tablet, aby se dosáhlo dávky 300-450 mg silymarinu/den. Délka léčby není omezena, nicméně by o ní měl rozhodnout ošetřující lékař.(98)

Metronidazol působí baktericidně na většinu obligatorních anaerobů (obvykle v kombinaci s jiným vhodným antibiotikem) a vykazuje antiparazitární účinky k terapii trichomoniázy, lambliózy, amébiázy (všech klinických forem) a také může být užit k eradikaci *Helicobacter pylori* ve správné kombinaci. Jako profylaxe se užívá u anaerobních infekcí před břišními, gynekologickými a porodnickými operacemi s přihlédnutím k faktu, že je vždy nutné vzít v úvahu lokální i mezinárodní doporučení pro správné použití antimikrobiálních léků. Délka terapie probíhá mezi 5-10 dny, vždy záleží na individuální infekci.(16)

Alternativy:

Navýšení předepsané dávky zhruba o 1/3.

Krátkodobé vysazení silymarinu.

Dispenzace:

Léková kombinace není kontraindikovaná, je tolerovaná za dodržení opatrnosti. Studie nenavrhují opatření ve změně dávkovacího režimu k oddálení nebo odstranění LI. Krátkodobé vysazení silymarinu je ovšem nejvhodnější alternativa, pokud to stav pacienta dovolí.

Pokud ne, lékárník může kontaktovat lékaře a doporučit navýšení dávky metronidazolu. Jedná se o alternativu, která je předkládána studií. Navýšení zhruba o 1/3 metronidazolu by mělo vykompenzovat snížení jeho farmakokinetických parametrů.

Metronidazol je chemoterapeutikum užívané krátkodobě a neexistuje u nás registrovaný derivát s podobnými účinky, proto nemůžeme přemýšlet nad předepsáním jiného neinterakčního LČ.

Silymarin je také ojedinělý zástupce hepatoprotektivních látek. Po rozhovoru s pacientem lze doporučit krátkodobé vysazení kvůli přednosti antibiotika.

4.5 Antidiarhoika, střevní protizánětlivá a protiinfekční LČ

Sřevní adsorbencia dosahují v této kapitole nejvyššího počtu LI. Dále jsou zde zmíněny LI s antipropulzivou a protizánětlivými LČ s lokálně působícími kortikoidy a deriváty kyseliny aminosalicyllové.

4.5.1 Sřevní adsorbencia – aktivní uhlí

LP Carbo medicinalis, Carbocit, Carbosorp a Carbotox obsahují aktivní uhlí v LF tobolkách, tabletách a prášku.

1. aktivní uhlí + citalopram

LP Apo-cital, Citalec, Citalon, Citalopram (+Pharma, Biotika, Orion, Vitabalans, Ratiopharm, Teva), Dalsan, Pram, Seropram a Zyloram v LF tabletách, perorálního a infuzního roztoku.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	nezmíněna

Riziko:

Snížení AUC a C_{max} citalopramu.

Management:

Předpokládaný mechanismus LI se opírá o vysokou adsorpční schopnost aktivního uhlí, která zřejmě probíhá i v tomto případě a vede k redukci biologické dostupnosti citalopramu.(4)

Studie s 9 dobrovolníky, kteří užili jednorázově 20 mg citalopram, bylo po 30 minutách podáno aktivní uhlí 75000 mg nebo kontrolní roztok. Došlo ke snížení AUC o 52 % a C_{max} o 52 %. Není dokázáno, že by existovala dávka aktivního uhlí, která by adsorbovala veškerý citalopram. Citalopram se totiž vždy absorboval.(58)

Je doporučován odstup 2 hodin od užití citalopramu jako bezpečný interval. LI podle dostupných zdrojů probíhá v klinicky nevýznamném hodnocení.(4)

Aktivní uhlí se užívá při léčbě gastroenteritidy, flatulence, nadýmání, nadměrné intestinální fermentace, vředů ve střevech a alimentárních průjmů, při kterých se využívá jeho adsorpčních schopností. Dávkování je pro dospělé a děti od 3 let okolo 600-1500 mg 3 – 4x denně, u průjmů se dospělým obvykle podává 3000-3600 mg 3 – 4x denně a dětem 1200-1500 mg 4x denně.(16)

Citalopram je indikován k léčbě depresivních epizod, panických úzkostných poruch s agorafóbií a/nebo bez ní. Aktuálně se indikace rozšiřuje a dá se použít ke kompenzaci dalších neurologických potíží. Doporučená dávka je 20 mg citalopramu denně v jedné dávce. V závislosti na odpovědi pacienta a závažnosti onemocnění je možné dávku zvýšit na 60 mg denně. Nástup účinku přichází po 2-4 týdnech léčby. Obvykle je nutná délka léčby 6 měsíců, případně déle.(99)

Alternativy:

Náhrada antidiarhoika a zavedení dietního režimu.

Dispensace:

Léková kombinace není kontraindikovaná, je tolerovaná při zachování opatrnosti při výdeji kvůli riziku selhání terapie antidepresivem. Studie předkládá možnost odsunutí podání aktivního uhlí od citalopramu, a to o 2 hodiny. Nejvýhodnější alternativou je neužívat aktivní uhlí během terapie citalopramem, pokud pacient nedodrží stanovený odstup.

Depresivní stavy jsou významné stavy ohrožující pacienta a lékárník by měl dbát na určení preference a vytvořit podmínky vedoucí k dostatečné kompenzaci depresivních poruch. Není vhodné uvažovat o náhradě citalopramu za jiné SSRI.

Hodnoty předkládané studií jsou více než znepokojivé a měly by být brány v potaz, i když byly měřeny hodnoty po dávce trojnásobně větší, než je doporučena denní dávka carbo adsorbens. Při průjmech pravděpodobně infekční etiologie je vhodné zvolit LP s cloroxinem, který užit 3x denně by měl účinkovat maximálně do 7-10 dní pacientovi, by se měl minimálně na týden vysadit. Pokud není známa kauzalita akutního nebo chronického průjmu, lze pacientovi doporučit agonistu opioidních receptorů účinkujícího na snížení propulzivních pohybů střeva, užívaného u dospělých 2 mg 2x denně.

Dlouhodobější užívání aktivního je neracionální a akutní stavy by se mohli řešit jinými LČ s pohledem na věk pacienta, pohlaví a stávající souběžnou terapií. V případě neefektivního užívání by měl lékárník navrhnout návštěvu lékaře.

2. aktivní uhlí + digoxin

Digoxin je LP v LF tablet.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	střední

Riziko:

Výrazná redukce AUC a Cmax digoxinu.

Management:

Dochází k redukci absorpce digoxinu zřejmě závislé na adsorpční schopnosti aktivního uhlí přímo úměrně dávce a času podání od LČ. Protože se aktivní uhlí váže na strukturu digoxinu v GIT, je nutné užívat digoxin 2 hodiny před podáním nebo 4-6 hodin po podání aktivního uhlí. Pokud to není možné, je třeba zachovat co nejdelší odstup. Aktivní uhlí je výborné antidotum při předávkování digoxinem a může se široce využít.

Je vyzdvížena potřeba neustálé kontroly pacienta a pozorování fyziologických změn v závislosti na dávce. Při terapii dioxinem by měl k efektivní léčbě přispět TDM digoxinu a hodnotit efektivitu léčby nejen kvůli závažnosti LI.(101)

Klinicky bylo naměřeno snížení AUC o 40 %, pokud bylo podáno uhlí 30 minut po digoxinu. Podání po 8 minutách vyústilo v 98% snížení absorpce a exkrece čistého digoxinu byla snížena o výrazné hodnoty.(4)

Digoxin je indikován přísně individuálně při stavech srdečního selhávání u hypertrofovaných a dilatovaných srdcí u chronického tlakového nebo objemového přetížení způsobeném arteriální hypertenzí, aortální nebo mitrální insuficiencí nebo chronickou ischemickou chorobou srdeční. Digoxin je zvláště vhodný, je-li přítomna fibrilace síní. Vzhledem k úzkému terapeutickému rozmezí a velkému riziku vzniku intoxikace je nutné přihlížet k aktuálnímu stavu myokardu, funkce ledvin, hmotnosti pacienta, ostatním chorobám pacienta a dalším faktorům ovlivňujícím citlivost myokardu. Při terapii je vhodný TDM.(100)

Indikace a způsob užívání aktivního uhlí (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Volba jiného antidiarhoika.

Dispensace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je tolerovaná při zachování opatrnosti. Studie navrhuje nutnost užití digoxinu 2 hodiny před podáním nebo 4 - 6 hodin po podání aktivního uhlí. Nejvýhodnější alternativou se jeví nepodání aktivního uhlí a pátrání po efektivní náhradě. Náhrady za aktivní uhlí (viz výše).

3. aktivní uhlí + fluoxetin

Apo-Fluoxetine, Defluox, Deprex, Floxet, Fluoxetin (Ratiopharm, Vitabalans), Fluzak, Magrilan a Prozac jsou registrované LP v LF tablet a tobolek.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	nezmíněna

Riziko:

Snžení biologické dostupnosti fluoxetinu.

Management:

Data studie ukazují na efektivní a velmi rychlou adsorpci fluoxetinu na aktivní uhlí, čímž se zřejmě snižuje absorpce a biologická dostupnost fluoxetinu v organismu. Tímto se vysvětluje účinnost aktivního uhlí jako významného prostředku při předávkování fluoxetinem.(60)

Byl testován účinek aktivního uhlí na absorpci 40 mg fluoxetinu v bezprostředním podání a v odstupu 2 a 4 hodin. Absorpce fluoxetinu při okamžitým kombinovaném podání byla

prakticky nulová, s odstupem se začala zvyšovat. Po 2 hodinách došlo k poklesu AUC proti kontrole o 16 % a Cmax o 11 % a ke zkrácení biologického poločasu z 30 hodin na 23,5 hodin. Po uplynutí dalších 2 hodin došlo k poklesu adsorpce na aktivní uhlí průměrně o 2 %.(102)

Bezpečný odstup užití aktivního uhlí byl stanoven na 2 hodiny před užitím nebo 4 hodiny po užití fluoxetinu. Z linearity závislosti lze logicky předpokládat, že čím větší odstup LČ od sebe, tím lépe se fluoxetin vstřebá.(4)

Fluoxetin je indikován v depresivních stavech, obsedantně kompulzivních poruch, mentální bulimii a psychických epizod doprovázející toto onemocnění. Doporučená dávka pro dospělé je 20 mg denně, přičemž závisí na konkrétní diagnóze a přijímání LČ pacientem. Dávka 20 mg může být změněna, přičemž dávky nad 80 mg nebyly hodnoceny. Délka terapie je dlouhodobějšího charakteru do zlepšení situace. Po vysazení LČ se musí po období týdnů předpokládat plazmatická přítomnost SSRI.(63)

Indikace a způsob užívání aktivního uhlí (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Možnost náhrady za aktivní uhlí.

Dispensace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je tolerovaná při zachování opatrnosti. Studie navrhuje nutnost užití aktivního uhlí 2 hodiny před podáním nebo 4 hodin po podání fluoxetinu. Nejvýhodnější alternativou se jeví nenasazení, popřípadě vysazení aktivního uhlí, pokud to stav pacienta dovolí. Pokud ne, je vhodné navrhnout jiné OTC s antidiarhoickým působením.

Náhrady za aktivní uhlí (viz výše).

Závažnější GIT potíže jako je průjem, nauzea, zvracení, dyspepsie, dysfagie či poruchy chuti mohou být zapříčiněné užíváním fluoxetinu. Lékárník by měl po rozhovoru s pacientem odhadnout dobu vzniku GIT obtíží a pokusit se zhodnotit, zda-li potíže kompenzované aktivním uhlím nejsou vyvolané LČ.

4. aktivní uhlí - furosemid

LP Furon, Furorese, Furosemid (Slovakofarma, Biotika, Biotika Forte, Kabi) v LF tablet a infuzního roztoku.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	střední

Riziko:

Výrazný pokles AUC a Cmax furosemidu vyústující snížením jeho diuretického účinku.

Management:

Mechanismus LI probíhá pravděpodobně navázáním molekul furosemidu na aktivní uhlí. Takto dochází ke snížení absorpce furosemidu. Velké množství aktivního uhlí se dá účinně využít při předávkování furosemidem, když 8 g aktivního uhlí bylo podáno s 40 mg furosemidu, vyústil pokles biodostupnosti diuretika o 95,5 %.(100)

15 - 45 minutový odstup byl také ovlivněn vysokými ztrátami furosemidu asi na polovinu jeho původního účinku. Odstup 1 hodiny od podání furosemidu nemělo už žádný vliv na absorpci furosemidu, proto byla zvolena 2 hodinová rezerva jako nutná doba podání aktivního uhlí po furosemidu.(103)

Diuretický účinek furosemidu se využívá při chronických i akutních edémech. Převážně se užívá ve stavech doprovázených sníženou funkcí ledvin a edémech při srdeční insuficienci, cirhóze jater, edém plic nebo mozku a arteriální hypertenzi (vždy v trojkombinaci). V pravidelném denním intervalu se užívá 40 – 120 (i více) mg 1x denně podle závažnosti onemocnění a toleranci pacienta na LČ látku.(103)

Indikace a způsob užívání aktivního uhlí (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Možnost náhrady za aktivní uhlí.

Dispensace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je tolerovaná při zachování opatrnosti. Studie navrhuji nutnost 2 hodinový odstupů užití obou LČ. Nejvýhodnější alternativou se jeví nenasazování aktivního uhlí. Je vhodnější navrhnout jiné OTC s antidiarhoickým působením.

Náhrady za aktivní uhlí (viz výše).

Při problémech lze doporučit navýšení dávky furosemidu. Bohužel toto řešení vyvolává signál pro jiné problémy včetně neschopnosti předvídat NÚ a studie řádně nezaznamenává vhodnou dávku, která by po LI dosáhla terapeutických hladin.

Další možnost pacientových obtíží je pravděpodobnost vzniku těchto stavů jako vzácný NÚ furosemidu. Pokud pacient užívá antidiarhoika delší dobu bez vymizení obtíží, je možné s pacientem pátrat po začátku užívání furosemidu a vzniku zažívacích potíží (průjem) a zhodnotit potenciální kauzalitu mezi těmito jevy.

5. aktivní uhlí + karbamazepin

V LF tablet jsou LP Biston, Neurotop, Tegretol a Timonil.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	střední

Riziko:

Výrazná snížení AUC a Cmax karbamazepinu.

Management:

Pravděpodobný mechanismus leží na úrovni adsorpční schopnosti uhlí vázat molekuly karbamazepinu v GIT. Takto se může výrazně snížit volná frakce prostupující do centrálního oběhu a poklesne biologická účinnost karbamazepinu.(104)

Laboratorně bylo prokázáno, že bezpečný odstup karbamazepinu od aktivního uhlí je 2 hodiny před užitím nebo 4 – 6 hodin po užití aktivního uhlí. Nejde-li tyto odstupy uskutečnit, je doporučován co největší možný odstup od těchto LČ.(104)

Okamžité podání vyústilo v 90% pokles podané látky (v porovnání s kontrolou). Lineární tendence je zachována až po hranici 4 hodin, kdy se LI ovlivnila výrazně méně, až nepatrně.(100)

Indikace a způsob užívání karbamazepinu (viz desátá LI kapitoly Omeprazol).

Indikace a způsob užívání aktivního uhlí (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Vybrat neinteraktivní antidiarhoikum.

Zvolit jiné antiepileptikum.

Dispensace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je tolerovaná při zachování opatrnosti. Studie navrhuje nutnost odstupu karbamazepinu 2 hodin před užitím nebo 4 – 6 hodin po užití aktivního uhlí. Nejvýhodnější alternativou se jeví nenasazování aktivního uhlí. Nejvhodnější je navrhnout jiné OTC s antidiarhoickým působením.

Terapie aktivním uhlím by měla být otázkou akutního řešení krátkodobých potíží na rozdíl od chronického užívání karbamazepinu, proto při průjmovém stavu lékárník doporučí neinteraktivní LČ.

Náhrady za aktivní uhlí (viz výše).

6. aktivní uhlí + leflunomid

Leflunomid v LP Arava, Leflon, Leflugen, Leflunomid (Jenson, Sandoz, Withrop, Medac), Leflunopharm, Nilocur a Repso v LF tablet.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	střední

Riziko:

Zrychlené metabolické odbourání účinného metabolitu a zkrácení biologického poločasu.

Management:

Pravděpodobný mechanismus LI zřejmě probíhá v enterohepatálním oběhu, kde se hlavní metabolit leflunomidu váže na aktivní uhlí.(116)

Aktivnímu metabolitu leflunomidu byla účinkováním aktivního uhlí v dávce 50 g po každých 6 hodinách snížena Cmax o 37 % během 24 hodin a o 48 % během 48 hodin. Podobné účinky na metabolit vykazuje i cholestyramin a přistupuje se k němu podobně jako k aktivnímu uhlí.(116)

Není-li aktivní uhlí doporučeno jako prostředek k eliminační proceduře v případě předávkování leflunomidem nebo při potřebě zvolení jiného DMARDu (disease-modifying antirheumatic drug), neměla by tato kombinace být užívána společně.(4)

LP obsahující leflunomid jsou indikovány (za neustálé kontroly) k léčbě dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou a aktivní psoriatickou artritidou nebo po vysazení jiných LČ kvůli detekci závažných NÚ. Dávkování se odvíjí od závažnosti onemocnění, avšak doporučená zahajovací dávka 100 mg se užívá po 3 následující dny. Dále 10 - 20 mg udržovací dávka 1x denně po dobu 4 – 6 měsíců, u kterých se projeví patřičné zlepšení.(117)

Indikace a způsob užívání aktivního uhlí (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Zvolení jiného antidiarhoika s podobným nebo jiný způsobem účinku.

Možnost navýšení dávky nebo zvolení jiného DMARDu (určuje lékař).

Dispensace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je tolerovaná při zachování opatrnosti. Vzhledem k mechanismu LI studie nenavrhují možnost odstupu v dávkování obou LČ, ani bezpečnou náhradu za jiné. Nejvýhodnější alternativou se jeví nenasazení aktivního uhlí. Nejvhodnější alternativou se jeví navržení jiného OTC s antidiarhoickým působením.

Náhrady za aktivní uhlí (viz výše).

7. aktivní uhlí + olanzapin

Olanzapin v mnoha LP v LF tablet a dispergovatelných tablet.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	mírně závažná

Riziko:

Snížení AUC a Cmax olanzapinu.

Management:

Snížení biologické dostupnosti je pravděpodobně způsobené silnou adsorpční schopností aktivního uhlí ve střevě.(118)

Hodnoty AUC a Cmax olanzapinu byly společným užíváním redukovány o přibližně 50 – 60 %. Z těchto důvodů se nedoporučuje schvalovat společné užívání, pokud to není v opačném případě vyžadováno. Je nutno dodržet 2 hodinový odstup od podání olanzapinu.(118)

LP s obsahem olanzapinu jsou indikovány u dospělých k léčbě schizofrenie, k léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod a k prevenci recidivy u pacientů s bipolární afektivní poruchou, u kterých léčba manické epizody olanzapinem byla účinná. Doporučená počáteční dávka olanzapinu je 10-15 mg/den, načež se následně může udržovací dávka přizpůsobit na základě individuálního klinického stavu v rozmezí 5-20 mg 1x denně. Změna dávkování je vhodná pouze po patřičném klinickém vyhodnocení.(118)

Indikace a způsob užívání aktivního uhlí (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Podat vhodnější antidiarhoikum.

Změnit antipsychotikum.

Dispenzace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je tolerovaná při zachování opatrnosti. Doporučuje se 2 hodinový odstup aktivního uhlí od olanzapinu, jinak se výrazně zvyšuje riziko selhání terapie.

Nejvýhodnější alternativou se jeví nenasazení aktivního uhlí, je vhodnější navrhnout jiné OTC s antidiarhoickým působením. Náhrady za aktivní uhlí (viz výše).

8. aktivní uhlí + rifampicin (rifampin)

LP Benemicin je v LF tobolek.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	nezmíněna

Riziko:

Na dávce aktivního uhlí závislé značné snížení resorpce rifampicinu.

Management:

Přesný mechanismus LI není znám. Ve studii o 6 dobrovolnících se kontinuálně podávala dávka 600 mg rifampicinu samostatně nebo v kombinaci s aktivním uhlím v dávkách 7500 mg a 15000 mg a hodnoty byly navzájem porovnávány. Sledovalo se vylučování rifampicinu močí v období 1 a půl dne. Aktivní uhlí v dávce 7500 mg mělo vliv na snížení Cmax rifampicinu o 68 %, dávka 15000 redukovala koncentraci rifampicinu o 91 %.(42)

Dostupné informace nahlíží skepticky směrem k hodnocení LI. Nicméně opatrnost je vyžadována u všech dat.(112)

Indikace a způsob užívání aktivního uhlí (viz první LI této kapitoly).

Indikace a způsob užívání rifampicinu (viz první LI kapitoly Kodein).

Alternativy:

Volba jiného antidiarhoika (cloroxin neinteraguje, stejně tak loperamid, diosmektit).

Změna antituberkulotika.

Dispensace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je tolerovaná při zachování opatrnosti. Výrobce doporučuje 2 hodinový odstup aktivního uhlí od rifampicinu, jinak se výrazně zvyšuje riziko selhání terapie. Nejvýhodnější alternativou se jeví nenasazení aktivního uhlí. Vhodná alternativa se jeví navržení jiného OTC s antidiarhoickým působením.

Náhrady za aktivní uhlí (viz výše).

4.5.2 Antipropulziva - loperamid

Loperamid se nachází v LP Imodium, Imodium Duo Action, Imodium Plus, Lopacut a Loperon v LF tobolek a tablet.

1. loperamid + itraconazol

Itraconazol Universal, Prokanazol a Sporanox jsou LP v LF tobolek a perorálního roztoku.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	střední

Riziko:

Nárůst NÚ loperamidu zapříčiněný nárůstem jeho AUC a Cmax.

Management:

Mechanismus LI je pravděpodobně na úrovni eliminace loperamidu. Ten je totiž metabolizován systémy CYP2C8 a CYP3A4, dále je substrátem efluxního mechanismu P-gp. Itraconazol je inhibítoem metabolického systému CYP3A4 a inhibuje taktéž eflux loperamidu prostřednictvím P-gp. Oba způsoby inhibice synergizují svůj účinek a výsledkem je navýšení Cmax loperamidu.(120)

Je nutná ostražitost při společném užití obou LČ a nelze vyloučit riziko NÚ v CNS. Daleko větší riziko s sebou nese kombinace loperamid + itraconazol + gemfibrozil (inhibitor CYP2C8).(4)

Loperamid je indikován k symptomatické léčbě akutního a chronického průjmu. Dávkování u akutní průjmu je na počátku 4 mg, dále 2 mg po každé řídké stolici u dospělých, u dětí je iniciální dávka snížena na polovinu. U chronického průjmu je dávkování stejné až na počet dávek, kterými se dosáhne 1-2 tuhých stolic denně, přičemž maximální denní dávka by měla

být 12 mg. Účinek léčby by se měl dostavit maximálně do 48 hodin, jinak je potřeba odeslat pacienta k lékaři.(16)

Indikace a způsob užívání itraconazolu (viz třetí LI kapitoly Famotidin).

Alternativy:

Náhrada antidiarhoika.

Návrh na nahrazení itraconazolu za jiné antimykotikum.

Dispensace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je tolerovaná při zachování opatrnosti při zvýšeném dávkování loperamidu, ale i za normálního dávkování. Neexistují data doporučující odstup loperamidu od itraconazolu. Nejvýhodnější alternativou se jeví nenasazení loperamidu a navržení jiného OTC s antidiarhoickým působením.

Pokud je loperamid nezbytný, studie v souvislosti s LI apeluje na důležitost monitorování NÚ loperamidu (nauzea, zvracení, sucho v ústech, motání hlavy, závratě) a navrhuje snížení dávky.

Jiné antipropulzivum (difenoxylát, LP Reasec) je sice vhodná alternativa místo loperamidu, nicméně je vázána na recept. Při pravděpodobném zapříčinění infekční etiologie, je možné navrhnout dezinfekční LP obsahující cloroxin, který by měl účinkovat maximálně do 7-10 dní a poté by se měl minimálně na týden vysadit. Pokud neúčinkuje nebo se symptomy vrací, je nutné odeslat pacienta k lékaři.

2. loperamid + třezalka

Alvisan NEO, Fytokliman Planta, Stomaran a čajové species.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	střední

Riziko:

Možnost deliria se symptomy agitace, zmatenosti a dezorientace po společném užití loperamidu s extraktem třezalky.

Management:

Mechanismus LI není zcela znám. Neexistuje jasné podpoření hypotézy, že LI je zapříčiněna jednotlivým nebo souhrným užitím loperamidu, kozlíku a třezalky.(4)

Případ byl pozorován u 39 leté pacientky, která užívala chronicky třezalku (zhruba 6 měsíců) a byla hospitalizována po jednorázové dávce loperamidu kvůli nástupu deliria se symptomy agitace, zmatenosti a dezorientace (dávka ani doba užití nebyla známa). Po zásahu a první pomoci aktivním uhlím se pacientka po 2 dnech stabilizovala.(121)

Zvláštní opatření nejsou zmíněna, pokud byla LI popsána pouze ve dvou kazuistikách, pravděpodobnost tohoto jevu je velmi mizivá. Je ovšem reálná, proto je vhodné být při výdeji třezalky (silný induktor CYP3A4) opatrný. Je vhodné pacientovi doporučit vysazení třezalky.(4)

Indikace a způsob užívání třezalka (viz dvacátáprvní LI kapitoly Omeprazol).

Indikace a způsob užívání loperamidu (viz první LI této kapitoly).

Alternativy:

Vysazení třezalky a nasazení jiných OTC hypnotik.

Substituce loperamidu za jiné antidiaroidikum.

Dispensace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je tolerovaná při zachování opatrnosti. Z nedostatku klinických případů neexistují data doporučující jakoukoliv intervenci loperamidu v přítomnosti třezalky. Nejvýhodnějším řešením se jeví pátrání po příčinách průjmu a dle toho navržení vhodné antidiarhoické terapie. Za stavu chronického průjmu bez efektu léčby je vhodné navštívit lékaře.

Náhrady loperamidu (viz předchozí LI).

Pokud je loperamid nezbytný, existuje možnost vysazení třezalky a navržení jiného OTC s hypnotickým účinkem. Je důležité si uvědomit vzácnost projevu této LI. Lékárník bohužel nezná celkovou lékovou anamnézu pacienta a užívání třezalky pouze zvyšuje pravděpodobnost vzniku LI.

Podle závažnosti a potřeby pacienta lze při spánkovém deficitu navrhnout hypnotické čajové směsi s obsahem kozlíku, chmele, meduňky nebo dobromyslí samostatně či v kombinacích. Lékárník by měl pacienta edukovat spíše ke správným opatřením a spánkové hygieně, redukci stresu. Existuje možnost navrnutí návštěvy lékaře ke zjištění více informací, případně předepsání hypnotických LP. V případě stávající léčby je důležité monitorovat pacientův stav a registrovat jakékoliv změny psychického rázu.

V případech úzkosti, nervozity či stresu lze také vybrat čajové směsi nebo standardizované extrakty z bylinek. Lékárník by měl opět preferovat určitá systémová opatření a změnu životního stylu. V případě selhání efektu je vhodné pacienta nasměrovat k návštěvě lékaře.

4.5.3 Střevní protizánětlivá LČ

Obsahuje 2 podskupiny s LI. První jsou lokálně působící kortikosteroidy s budesonidem, další se zabývá deriváty kyseliny aminosalicyllové, mesalazinem.

4.5.3.1 Kortikosteroidy působící lokálně

Budesonid v LP Budenofalk, Entocort v LF tobolek a enterosolventních granulí.

1. budesonid + ketokonazol

Ketokonazol v LP Nizoral v LF tablet.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	střední

Riziko:

Výrazné navýšení AUC a Cmax perorálně podaného budesonidu.

Management:

Ketokonazol je inhibitor CYP3A4 a budesonid je CYP3A4 substrát. Mechanismus LI je zřejmě založen na inhibiční schopnosti metabolismu budesonidu. Tím se zvyšují jeho Cmax.(124)

Při společném užití obou LČ se hodnoty Cmax budesonidu 7,7 krát navýšily a AUC 6,8 krát. Při 12 hodinovém intervalu se Cmax navýšily 3,6 krát a AUC vzrostlo 4,0 krát. Nežádané navýšení Cmax se neřeší snížením dávky, ale změnou dávkovacího režimu. Podání obou LČ je třeba oddálit od sebe co nejdéle, nejvýhodnější je interval 12 hodin.(125)

V perorální formě je budesonid indikován k léčbě mírné nebo středně těžké formy Crohnovy choroby postihující ileum a/nebo colon ascendens. Může být užit také k symptomatické léčbě chronického průjmu při kolitidě. U dospělých pacientů je doporučená dávka 3 mg budesonidu 3krát denně, léčba by měla trvat alespoň 8 týdnů.(16)

Indikace a způsob užívání ketokonazolu (viz první LI kapitoly antacida s hydrogeuhličitanem sodným).

Alternativy:

Změnit řádně dávkovací schéma.

Dispensace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je tolerovaná při zachování opatrnosti. Frekvence dávkování budesonidu ovlivňuje rizikovost LI, proto se doporučuje užit 1x denně, nejlépe ráno. Dávkování ketokonazolu by mělo být v co největším intervalu od budesonidu, proto je vhodné dávkovat antimykotikum 1x denně večer.

Pokud nelze změnit dávkovací schéma, je vhodné nahradit stávající LČ. Obě LČ jsou doporučována k dlouhodobější terapii. Budesonid, jediný zástupce lokálních kortikosteroidů z ATC skupiny A07EA, je možné podle indikace nahradit deriváty kyseliny aminosalicylové (mesalazin, sulfasalazin). Je proto vhodné kontaktovat lékaře a informovat ho o riziku LI.

V dostupných studiích nebylo popsáno žádné interakční riziko budesonidu s jiným antimykotikem, je možné uvažovat o náhradě antimykotika v závislosti na diagnóze a citlivosti infekce.

4.5.3.2 Deriváty kyseliny aminosalicilové - mesalazin

Mesalazin je v LP Asacol, Mezavant, Pentasa a Salofalk v LF suspenze nebo tablet.

1. mesalazin + warfarin

Warfarin je na trhu v LP Warfarin (Orion a PMCS) v LF tablet.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	střední

Riziko:

Pravděpodobnost snížení Cmax a poklesu antikoagulačního účinku warfarinu.

Management:

I přesto, že není mechanismus zcela znám, je nezbytný TDM INR hodnot či jiného parametru (je navrhován protrombinový čas) pro pozorování účinku warfarinu. Varianta mechanismu se může skrývat v indukci metabolismu nebo snížení absorpce warfarinu.(4)

Byly popsány 2 kazuistiky popisující warfarizované pacienty, kterým po jednorázové dávce sulfasalazinu (mesalazin je poté aktivní metabolit antiflogistika) bylo pozorováno výrazné snížení INR na subterapeutické hodnoty, což se klinicky řešilo zvýšením dávky warfarinu.(126)

LP obsahující mesalazin se užívají k léčbě akutní fáze i k prevenci relapsu ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby u dospělých a dětí od 6 let. Dávkování závisí na diagnóze a charakteru onemocnění, nicméně síla dávky se pohybuje kolem 2,4 – 4,8 g denně ve 3 průběžných dávkách. Délka léčby je vždy závislá na závažnosti a průběhu, předpokládá s minimálně 8 týdenní terapie.(127)

Indikace a způsob užívání warfarinu (viz druhá LI kapitoly Sukralfát).

Alternativy:

Zvýšení (až zdvojnásobení) dávky podaného warfarinu.

Zvolení jiné látky místo mesalazinu.

Dispensace:

Kombinace LČ není kontraindikovaná, je tolerovaná při zachování opatrnosti. Neexistuje dokumentace popisující optimální dávkovací schéma k oddálení LI. Není vhodné krátkodobě vysadit jakékoliv LČ.

Spíše než navrhování optimální dávky warfarinu konkrétnímu pacientovi může lékárník kontaktovat lékaře předepisujícího mesalazin s cílem navržení záměny mesalazinu za jiné LČ. Mesalazin je lékem první volby u zánětlivých střevních onemocnění, nicméně volba kortikoidů a imunosupresantů je adekvátní, při těžších stavech lze iniciovat biologickou léčbu.

Dokumentace také navrhuje navýšení dávky warfarinu a TDM INR nebo stanovení protrombinového času. Lékárník by mohl kontaktovat lékaře předepisujícího warfarin a upozornit ho na stávající interakční riziko.

4.6 LČ k terapii obezity, kromě dietetik

Antiobezitika lze podle účinku dělit na centrálně působící a periferně působící LČ. Orlistat jako zástupce periferně působících antiobezitik vykazuje LI s cyklosporinem.

4.6.1 Periferně působící LČ k terapii obezity - orlistat

Orlistat je v LF tablet nebo tobolek v LP Alli, Bodigo, Orlistat (Polpharma, Sandoz, Teva) a Xenical.

1. orlistat + cyklosporin

V LF tobolek a perorálního roztoku je v LP Ciclosporin Mylan, Ciqorin, Cyclaid, Equoral a Sandimmun Neoral.

Zdroj	Vademecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	závažná

Riziko:

Možnost snížení AUC a Cmax cyklosporinu.

Management:

Není známo, jakým způsobem LI probíhá. Dle dostupných informací je důvod LI orlistatem snížená absorpce cyklosporinu ve střevě. Zdá se, že mikroemulzní LF (cyklosporin v olejové fázi) je více odolná proti vzniku LI.(128)

Kvůli významnému snížení Cmax cyklosporinu a možnosti ztráty jeho terapeutického účinku, se doporučuje podat cyklosporin alespoň 3 hodiny jakýmkoliv směrem od užití orlistatu. Navíc se u cyklosporin-monitorovaných pacientů doporučuje častější TDM imunosupresiva.(4)

Cyklosporin je indikován v kombinaci s jinými imunosupresivy k prevenci akutní a chronické rejekci transplantátu po alogenní transplantaci ledvin, jater, srdce, srdce-plic, plic nebo pankreatu, k léčbě těžkých forem psoriázy, těžké atopické dermatitidy, nefrotického syndromu a revmatoidní artritidy. U pacientů po provedené transplantaci je doporučovaný TDM kvůli riziku vzniku NÚ cyklosporinu nebo selhání terapie a odmítnutí orgánu. Denní dávka cyklosporinu se vždy dělí do 2 dílčích dávek, jejichž síla se může lišit podle onemocnění, jeho závažnosti a terapeutické tolerance pacienta.(129)

Orlistat je OTC/výdej na recept LČ indikované ke snížení tělesné hmotnosti u dospělých, které by se mělo užívat v kombinaci s nízkokalorickou a nízkotučnou dietou. Doporučená

dávka je zhruba 30 mg 3x denně. Dietní opatření a cvičení je nutno dodržovat i po ukončení léčby, jejíž délka by neměla přesáhnout období 6 měsíců.(16)

Alternativy:

Uvažování o substituci terapie orlistatem.

Dispensace:

Souběžné užívání není kontraindikované, ale přesto je klinicky hodnoceno jako závažné, a proto bychom mu měli věnovat patřičnou pozornost. Studie zmiňuje 3 hodinový odstup obou LČ jako bezpečný. Tento odstup je nutno dodržet v případě předepsání obou LČ. Neexistuje optimální terapeutická náhrada za orlistat, proto je důležité na tento fakt pacienta upozornit a lékárník tento odstup zapíše. Není-li možné dodržet odstup, je vhodné po dobu terapie cyklosporinem vysadit orlistat, pokud to stav pacienta dovolí.

Pokud to stav nedovolí, klinická testování uvažují o redukci množství a frekvence dávek orlistatu (běžné dávkování je 3x denně). Nejdůležitější je průběžné dodržení zvýšené fyzické aktivity (oproti normální zátěži, přiměřené aktivity vůči věku, hmotnosti a fyzickému stavu pacienta) a zlepšení životního stylu pacienta skrze dodržení režimových opatření. Tato opatření lze dodržovat při stabilní terapii cyklosporinem a OTC vydáním orlistatu.

Je možné uvažovat o iatrogeně vyvolané změně hmotnosti. Lékárník by měl po rozhovoru s pacientem získat představu o skupině a množství LČ, která užívá a v případě podezření kauzality mezi začátkem užívání určitých skupin LČ a vzniku potíží souvisejících s nárůstem hmotností, je možné kontaktovat předepisujícího lékaře.

5 Diskuze

K docílení optimální farmakoterapie v rámci FP je vyžadována znalost o mechanismech LČ, mechanismech LI, projevech LI, klinickém významu LI, záměru lékaře a možnostech snížení LI. Za hlavní aktivity během dispenzační činnosti v rámci FP jsou považovány identifikace problému, jeho řešení, možná prevence a řádná evidence. V závislosti na systému zdravotnictví může být management (s použitím doporučených postupů a terapeutických plánů) a role lékárníka koncipovány jako významná součást zdravotních služeb při poskytování FP.(132)

Nejvýraznější signál možného rizika by měl lékárník vnímat u pacientů s polyfarmakoterapií, u LČ s interakčním potenciálem a u kombinací LČ s NÚ. Platí zde pravidlo, že čím více je předepsaných LČ u jednoho pacienta, tím se dá předpokládat vyšší pravděpodobnost manifestace NÚ z důvodu LI.(1) Rizikové LI probíhají zejména u LČ s úzkým terapeutickým indexem (např. digoxin, antiarytmika, antikoagulantia, aminoglykosidy), LČ ovlivňující vnitřní prostředí (např. draslík, možnost NÚ laktátové acidózy), LČ s krátkou dobou užití u akutních stavů (např. antibiotika, antivirotika), silných inhibitorů a induktorů CYP, kontraindikovaných kombinací a u LČ, jejichž LI je hodnocena jako velmi závažná. V některých případech během dispenzace roste význam kontroly pacientovy farmakoterapie. Zvýšené opatrnosti je třeba vyvíjet zvláště u OTC (např. antacida + možné užívání ATB, LČ s velkým povrchem) a preskripce LP napříč odbornostmi.(130)

Významným faktorem ovlivňujícím kvalitu managementu LI v rámci FP je množství relevantních informací o pacientovi, které má lékárník k dispozici. Léková anamnéza je dalším faktorem pojícím se přímo s pacientem. Výhodou lékárníka při poskytování FP je skutečnost, že do lékárny v řadě případů přichází pacient od návštěvy několika lékařů. Proto může mít lékárník ucelenější představu o celkové farmakoterapii, pokud má k lékárníkovi důvěru.(8) Je proto vhodné si navíc utvořit komplexnější představu o pacientově stavu před samotným výdejem LČ (platí také o OTC, viz předchozí odstavec). Co se týče lékaře a jeho přístupu, lékárník nemusí vždy znát jeho záměr a případné akceptování rizika. Proto je u rizikovějších LI vhodné v rámci managementu kontaktovat lékaře ke zjištění terapeutického plánu, případně lékaře informovat o výdeji LČ, které mohl předepsat jiný lékař.

Jako bariéru při poskytování FP ze strany lékárníka lze zmínit nedostatek znalostí o mechanismu LČ, managementu LI (závislost na dávce, časování, způsoby řešení, možné alternativy) nebo nedostatek odborného tréninku v rizicích farmakoterapie.(8) V tomto případě lze vyzvihnout smysl a význam IDS, jehož principem je posílit komplexní vnímání farmakoterapie, zachytit rizikové místo v lékovém režimu pacienta, kvalifikovaně odhadnout míru rizika u daného pacienta a navrhnout možné řešení (vlastní management). Cílem je

intervence za účelem eliminace skrze DČ.(7) Lékárníky je však nejčastěji zmiňován nedostatek času, prostoru a pomůcek. Zde je vhodné zmínit, že složitější LI je vhodnější konzultovat v soukromí a věnovat pacientovi více pozornosti a energie.(5) V tomto případě je možné uvažovat nad nedostatkem motivace zvyšovat kvalitu FP, která může vyplývat z dalších faktorů (např. kvůli finančním důvodům). V ČR zatím nejsou finančně ohodnoceny aktivity směřující k optimalizaci pacientovi farmakoterapie. Naději vylepšuje existence zahraničního projektu medication therapy management, který bývá proplácen, i když není jisté, jestli je lékárníky podporován kvůli klinickým požadavkům, potřebám dokumentace nebo příležitosti proplácení činnosti.(131) Neméně důležitý je význam zpětné vazby pacienta nebo lékaře a přítomnost záznamové dokumentace pacienta, které obojí zařizují kontinuitu racionální léčby. Zároveň hodnotí výsledek managementu.

Texty diplomové práce jsou vypracovány jako možné ukazatele, kterými se lze při dispenzaci řídit k zajištění optimální farmakoterapie. Lékárník nemá dosud k dispozici mnoho pomocných dispenzačních materiálů zabývajících se tematikou LI, které by mohl v případě potřeby použít. V tom shledávám hodnotu své práce. Přínos článků může být po řádné optimalizaci využit přiřazením do edukačních seminářů jako vzorové příklady. V rámci těchto aktivit by mohly být texty nejčastěji předepisovaných LČ řešeny v rámci kapitol a posléze diskutován význam LI v praxi. Spotřeby prvních pěti LČ podle ATC ze skupiny A (kromě antidiabetik) během 4. kvartálu za rok 2010 (z webu www.sukl.cz) byly seřazeny sestupně počínaje omeprazolem, pokračuje lansoprazolem, pantoprazolem, silymarinem a ranitidinem. Proto lze očekávat vyšší rizikovost u LP s výše zmíněnými LČ, navíc pokud jsou dostupné ve výdejním režimu OTC.(133)

Počet pacientů užívajících více než jedno LČ stále narůstá, a proto není v lékárníkových schopnostech umět optimálně řešit management jejich LI. Je zaznamenáno, že polypragmatictí pacienti spotřebují 1/3 LP vázaných na recept a zhruba 1/2 OTC.(134) V rámci PPI se jedná o řadu LI, se kterou se lékárník pravděpodobně dostane nejčastěji do styku, proto by k jejím kombinacím měl mít dostatek informací. Kapitola PPI je v rešerši obsahově nejširší. Tímto vysvětluji zpracování LI s PPI už od hodnocení „středně závažná“.

Myslím si, že by se texty (v upravené formě seřazené podle výskytu předepsaných LČ a řádné optimalizaci po konfrontaci s odborníky) mohly stát součástí základního spektra dokumentace lékárny k pomoci rychlého čerpání informací během výkonu DČ. Existuje možnost, že by texty po řádném otestování v lékařské praxi mohly být implementovány do výdejních programů zaměřených na LI. V takovém případě by si lékárník u daného LČ vybral konkrétní LI a příslušný text managementu s možnými alternativy rizikové kombinace využil v dispenzaci. Texty jsou celistvé, a proto bohužel nelze izolovat jednotlivé části.

Je však klíčové, aby byly výsledné texty zhodnoceny třetí osobou. K posouzení, jestli mohou být texty použity v praxi nebo je nutno více pracovat na optimalizaci jejich nedostatků, je třeba konfrontovace s lékárníkem např. v modelových situacích. Nezbytný je také pohled a názor lékaře (obojí možno v rámci IDS). Na články je totiž nutno pohlížet jako na obecné vodítko. Texty sice berou v úvahu možnost variability citlivé populace (viz metodika), nemohou však brát v potaz individualní přístup pacientovy terapie.

Je důležité diskutovat limity diplomové práce. V práci jsou popsány zejména texty zabývající se pouze LI s klinickým hodnocením závažný až velmi závažný (několik středně závažných). Navíc je vhodné zmínit, že se jedná o hodnocení podle aplikace Vademecum infopharm. Pokud se vezme ohled na metodiku modulu Kompendium lékových interakcí, je možné, že některé farmakodynamické LI chybí. Rozdíly hodnocení databází Kompendium lékových interakcí a Micromedex je ovlivněn odlišnými principy a metodikami. 29 LI nebylo Micromedexem vůbec registrováno (v textu LI popsána jako „nezmíněna“), protože zmíněné LČ nemusí být v zahraničí dostupné ani registrované. Vždy však došlo k pátrání po aktuálních informacích v databázi pubmed.gov skrze klinické studie. Kompendium lékových interakcí významně zohledňuje SPC jako základní informační zdroj. Lze obecně soudit, že modul Vademecum infopharm hodnotí LI minimálně o jeden stupeň závažněji, než bylo její hodnocení v databázi Micromedex. Micromedexem „velmi závažná“ LI byla Vademecum zhodnocena jako KI právě kvůli zmínce v SPC. Jako zajímavost lze zmínit, že v českých poměrech bývá „málo závažná“ LI prakticky nesledovatelná kvůli nízké manifestaci.

Přínos diplomové práce vysvětlují určením důrazu na zohlednění specifika lékárníka v rámci jeho kompetencí a bariér. Práce by měla lékárníkovi pomoci najít řešení jednotlivých nebo skupinových LI. Lze se domnívat, že byly cíle diplomové práce v tomto směru naplněny. Široký záběr databází a počet jednotlivých studií mi k dosažení cílů velmi pomohl. Přínosem této práce v teoretickém směru spatřuji utřídění a srovnání dat k vytvoření doporučeného postupu v rámci LI. Některé práce ukazují, že dílčí kroky (jako např. vytvoření doporučených postupů nebo edukačních aktivit) představují správný stimul pro lékárníky. Výchova a vzdělávání budoucích lékárníků by měly být správným základem k tvoření zodpovědného společenského přístupu lékárníka vyplývajícího z rozvoje odbornosti, poradenství a monitoringu.

Významná problematika, kterou bylo nutno v práci řešit, je zahrnutí nejen „pouhé“ závažnosti, ale také praktického zohlednění důsledků alternativ na dopad pacientovi adherence. Usuzuji, že se nedostatek mé vlastní lékárenské praxe odráží v nízké možnosti identifikovat důležitost a náročnost dílčích situací a zároveň tím vysvětluji množství nabízených alternativ. V tomto směru bylo obtížné dosáhnout cílů. Přenesení do praxe navíc

ztěžuje možnost přítomnosti polymorbidních pacientů, u kterých není přítomna pouhá LČ – LČ kombinace. Pokud pacient užívá více LČ, je v rámci managementu nutná obezřetnost kvůli možné LI s alternativní náhradou. Stejně problematické je identifikace LI, pokud kombinaci lékárník přímo nevydává. Není totiž v jeho silách řešit s pacientem všechna možná riziková LČ, která by mohl užívat. V práci je vždy řešen výdej 2 rizikových LČ. Poukazují tímto na výhodu lékových záznamů pacienta (viz bariéry), kde by předepisovaná LČ byla zapsána a lékárník skrze rozhovor nestresoval pacienta/klienta a zároveň nedošlo k riziku špatné interpretaci/sdělení již užívaných LČ.

V diplomové práci byla rozebrána problematika, která je předmětem širokého zájmu farmaceutické veřejnosti (sice např. vzdělávací akce IPVZ na rok 2014 věnují LI 1 seminář, IPVZ však není jediná vzdělávací organizace). Nárůst objemu LČ vede k nárůstu polypragmatie, se kterou se lékárníci v praxi často setkávají. Tímto však narůstá význam a potřeba lékárníka jako zdravotnického profesionála. Pro zdárný rozvoj FP je klíčové opakované a trvalé posilování odbornosti vydávajících pracovníků lékárny (podpora znalostí o LI). Ukazuje se, že školení, edukační semináře, doporučené postupy nebo stáže mohou pomoci DČ zefektivnit a dále rozvíjet.(11) Jejich nabídka však nemusí být vždy dostačující.

Byly zpracovány LI ATC skupiny A (viz metodika) bez velké množiny antidiabetik. Navíc je nutno zmínit, že nebyly zpracovány LI PPI/H2-antagonistů s atazanavirem. Kombinace antisekrecčních LČ s atazanavirem v monoterapii je riziková. Atazanavir v monoterapii však pro antiretrovirovou léčbu není doporučován. Kombinace atazanavir/ritonavir je vůči přítomnosti PPI odolná a zároveň se díky kombinaci zvyšuje klinická účinnost antiretrovirotik, proto je zmínka o samotném atazanaviru irelevantní. LP Spasmopan (ATC A03EA) je sice zařazen v oddělení LČ gastrointestinálního traktu, avšak interakční léčivé látky paracetamol a kodein jsou terapeuticky využívány jako analgetika/antipyretika. Navíc zmiňují LP s perorální a intravenózní LF.

Tématika LI a jejich management nejsou zcela vyčerpány z důvodu celkového množství možných LI. Literatura odhaduje počet popsanych LI přes 10 000, nicméně tematika jejich managementu je obsírnější než se na první pohled může jevit. Zde je nutné vyzdvihnout činnosti farmaceutů přispívajících ke zlepšení profilu lékárníka/odborníka z celospolečenského nazírání. Problematika DRP a jejich managementu přispívá nejen k rozvoji FP a benefitu pacienta, ale také na zvýraznění hodnoty a prospěchu farmaceuta ve zdravotnickém systému. Téma managementu LI je nadále otevřené a je třeba dalších prací k diskutování problematiky.

6 Závěr

Lze konstatovat, že práce tohoto typu nebyla v ČR pravděpodobně publikována. Texty, které byly vypracovány v rámci této práce, ukazují vydávajícímu lékárníkovi cestu k racionálnímu managementu LI. Avšak navržený postup je vždy třeba „ušít na míru“ danému pacientovi. Na trénink managementu lékových problémů včetně LI jsou zaměřeny interaktivní dispenzační semináře (společný projekt České farmaceutické společnosti a České lékárnické komory).

Implementace managementu LI do výdejních lékárenských programů by mohla v celorepublikovém měřítku podpořit snahy lékárníků vedoucí k optimálnímu řešení LI a sjednotit jejich postupy. Pravděpodobně jednodušší by však bylo začlenit texty pro lékárníky přímo do elektronických databází orientovaných na LI.

Cílem práce bylo za pomoci lékových databází zaměřených na LI zpracovat texty k závažným a velmi závažným LI léčiv používaných v terapii onemocnění gastrointestinálního traktu. Celkem bylo vypracováno 78 článků shodné struktury.

S přihlédnutím k dílčím nedostatkům souvisejícím s omezenou klinickou zkušeností autora práce, lze konstatovat, že cíle práce byly splněny. Vypracované texty je nyní nutné konfrontovat s ostatními zdravotnickými profesionály. Současně je nezbytné pokusit se je testovat v běžné dispenzační praxi a případně provést jejich optimalizaci.

7 Použité zkratky:

ASA	acetylsalicylic acid (acetylsalicylová kyselina)
ATB	antibiotikum
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical (anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace)
AUC	area under the curve (plocha pod křivkou)
BKK	blokátory kalciových kanálů
BZD	benzodiazepin
C _{max}	maximální plazmatická koncentrace
ČLnK	Česká lékárnická komora
ČR	Česká republika
DČ	dispenzační činnost
DMARD	disease-modifying antirheumatic drug (chorobu modifikující antirevmatoidní LČ)
INR	international normalized ratio (mezinárodní normalizovaný poměr)
PPI	inhibitor protonové pumpy
LČ	léčivo
LF	léková forma
LI	léková interakce
LP	léčivý přípravek
MTX	methotrexát
NRTI	nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitors (nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy)
NSAID	nesteroidní antiflogistikum
NÚ	nežádoucí účinek
OTC	over the counter (volně prodejná LČ)
P-gp	P-glykoprotein
PI	protease inhibitor (proteázový inhibitor)
PP	protonová pumpa
SPC	the summary of product characteristics (souhrný údaj o přípravku)
SSRI	serotonine – selective reuptake inhibitor (zpětný inhibitor zpětného vychytávání serotoninu)
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu LČ
TCA	tricyklická antidepresiva
TDM	terapeutický monitoring hladin LČ

8 Seznam odborné literatury

- 1) KVĚTINA J., GRUNDMANN M. *Farmakologické interakce*, Klinická Farmakologie a Farmacie. 2003; 1: 17–21. ISSN 1212-7973
- 2) Vademecum INFOPHARM, Kompendium lékových interakcí AISLP; aplikace.
- 3) Faktografická databáze Thomson Micromedex - Drugdex
- 4) BAXTER K. a kol. *Stockley's Drug Interactions Pharmaceutical Press*, 8. vydání, 2008. ISBN 978 0 85369 754 1
- 5) VLČEK J., MALÝ J., DOSEDĚL M. *Pharmaceutical care of patients with diabetes mellitus and its relationship to clinical pharmacy*, Vnitřní lékařství. 2009; 55(4): 384-388. ISSN 0042-773X
- 6) VLČEK J. *Lékové interakce z pohledu klinického farmaceuta*, Practicus. 2009; 1: 10-15. ISSN 1213-8711
- 7) LINHARTOVÁ A., MALÝ J. *O projektu „Interaktivní dispenzační semináře“* Prakt. lékařem. 2012; 8(5): 227–228. ISSN 1801-2434
- 8) VLČEK J., FIALOVÁ D. *Klinická farmacie I*, 1. vydání. Grada Publishing a.s., 2009. ISBN 978-80-247-3169-8
- 9) RUDOLF K., MALÝ J. *Co by měl lékárník vědět o lékových interakcích a nežádoucích účincích kardiovaskulární terapie*, Praktické lékařství. 2010; 6(5): 240-243. ISSN 1801-2434
- 10) LULLMANN H., MOHR K., WEHLING M. *Farmakologie a toxikologie*, vydala Grada Publishing, a.s., stran 728, vydání 2. České, Praha 2004, ISBN 80-247-0836-1, strana 275-285
- 11) MALÝ J., OPAVOVÁ T., VLČEK J. *Bariéry a možnosti dalšího rozvoje konzultační činnosti v lékárnách v České republice*, Praktické lékařství. 2012; 8(1): 31–33. ISSN 1801-2434
- 12) Česká republika. Zákon o LČ. Přístupný na <http://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378>
- 13) ZAJÍCOVÁ M. *Dispenzační minimum, jak by dnes mělo vypadat – obecný pohled praktikujícího lékárníka*, Praktické lékařství. 2005; 1(2): 92-93. ISSN 1801-2434
- 14) HANULÍK V., SEDLÁKOVÁ H. T., PETRŽELOVÁ P. *Možnosti fluorochinolonů v současné klinické praxi*, Klinická farmakologie a farmacie. 2010; 24(4): 184–186. ISSN 1212-7973
- 15) FROST R. W., LASSETER K. C., NOE A. J., SHAMBLEN E. C., LETTIERI J. T. *Effects of Aluminum Hydroxide and Calcium Carbonate Antacids on the Bioavailability of Ciprofloxacin*, Antimicrobial agents and Chemotherapy. 1992; 36(4): 830. ISSN 0066-4804

- 16) SUCHOPÁR J. et al. *Remedia compendium*. 3. vydání. Praha: Panax Co, spol. s.r.o., 1999. 772 s. ISBN 80-902126-5-4
- 17) NGUYEN V. X. a kol. *Effect of oral antacid administration on the pharmacokinetics of intravenous doxycycline*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1989; 33(4): 434. ISSN 0066-4804
- 18) DEPPERMAN K. M. a kol. *Influence of ranitidine, pirenzepine and aluminum magnesium hydroxide on the bioavailability of various antibiotics, including amoxicillin, cephalixin, doxycycline, and amoxicillin-clavulanic acid*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1989; 33(11): 1901. ISSN 0066-4804
- 19) DVOŘÁKOVÁ K. *Nejčastější sexuálně přenosné infekce a možnosti jejich léčby*. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2009; 23(1): 24-29. ISSN 1212-7973
- 20) WILLIAMS D. W., PENG B., BAILEY C. K. a kol. *Effects of food and antacids on the pharmacokinetics of eltrombopag in healthy adult subjects: Two single-dose, open-label, randomized-sequence, crossover studies*, *Clinical Therapeutics*. 2009; 31(4): 764-776. ISSN 0149-2918
- 21) KOLÁŘ J. *Systémy řízení rizik LČ a programy omezeného přístupu k LČům v USA*. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2010, 24(4): 208–213. ISSN 1212-7973
- 22) TANAKA M., KURATA T., FUJISAWA C., OHSHIMA Y., AOKI H., OKAZAKI O. *Mechanistic study of inhibition of levofloxacin absorption by aluminum hydroxide*, *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1993; 37(10): 2173-2178. ISSN 0066-4804
- 23) STASS H., BOTTCHE M. F., OCHMANN K.. *Evaluation of the influence of antacids and H₂ antagonists on the absorption of moxifloxacin after oral administration of a 400mg dose to healthy volunteer*, *Clinical pharmacokinetics*. 2001; 40 (1): 39-48. ISSN 0312-5963
- 24) NIX D. E., WILTON J. H., RONALD B., DISTLERATH L., WILLIAMS V. C., NORMAN A. *Inhibition of norfloxacin absorption by antacids*, *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1990; 34(3): 432-435. ISSN 0066-4804
- 25) CAMPBELL N. R. C. a kol. *Norfloxacin interaction with antacids and minerals*, *British Journal of Pharmacology*. 1992, 33: 115-116. ISSN 0306-5251
- 26) CÓRDOBA-DÍAZ M. *Influence of Pharmaceutic Design on the Interaction and Availability of Norfloxacin in Directly Compressed Tablets with Certain Antacids*, *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2000; 26(2): 159-166. ISSN 0363-9045
- 27) MAEDA Y. et al. *Effects of aluminium-containing antacid on bioavailability of ofloxacin following oral administration of pivaloyloxymethyl ester of ofloxacin as*

- prodrug*. Biological & pharmaceutical bulletin. 1993; 16(6): 594-599. ISSN 0918-6158
- 28) FLOR S., GUAY D. R., TACK K. *Effects of magnesium-aluminum hydroxide and calcium carbonate antacids on bioavailability of ofloxacin*, Antimicrobial agents and chemotherapy. 1990; 34(12): 2436-2438. ISSN 0066-4804
- 29)LELAWONGS P. *Effect of food and gastric acidity on absorption of orally administered ketoconazole*, Clinical Pharmacology. 1988; 7(3): 228-235. ISSN 0278-2677
- 30)BUCHTA V. *Současné možnosti léčby kožních a slizničních mykóz*, Klinická farmakologie a farmacie. 2008; 22(2): 72-75. ISSN 1212-7973
- 31)KANDA Y., KAMI M. *Plazma concentration of itraconazole in patients receiving chemotherapy for hematological malignancies: the effect of famotidine on the absorption of itraconazole*, Hematological oncology. 1998; 16(1): 33-37. ISSN 0278-0232
- 32)HIGUCHI K., WATANABE T., TOMINAGA K., SHIBA M. *Effects of ranitidine on quality of gastric ulcer healing compared with famotidine: a randomized, controlled, multicenter trial*, International journal of clinical pharmacology research. 2005; 25(4): 187-194. ISSN 0251-1649
- 33)SPC přípravku Reyataz. Staženo online na internetových stránkách webu medicines.org.uk <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/14145>
- 34)ELEY T. a kol. *Phase I study of the effect of gastric acid pH modulators on the bioavailability of oral dasatinib in healthy subjects*, Journal of clinical pharmacology. 2009; 49(6): 700-709. ISSN 0091-2700
- 35)DOUBEK M., ŽÁČKOVÁ D., MAYER J. *Dasatinib*, Remedia. 2007; 17(2): 201-206. ISSN 0862-8947
- 36) Web ClinicalTrials.gov: www.clinicaltrials.gov
- 37)MACHAVARAM K. K. *Effect of ketoconazole and rifampicin on the pharmacokinetics of ranitidine in healthy human volunteers: a possible role of P-glycoprotein*, Drug metabolism and drug interactions. 2006; 22(1):47-65. ISSN 0792-5077
- 38)PISCITELLI S. C., GOSS T. F., WILTON J. H., D'ANDREA D. T., GOLDSTEIN H., *Effects of ranitidine and sucralfate on ketoconazole bioavailability*, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1991; 35(9): 1765-1771. ISSN 0066-4804
- 39)SPC přípravku Noxafil. Staženo online z webu Medicines.org.uk <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/17339>

- 40) LIPP H. P. *Posaconazole: clinical pharmacokinetics and drug interactions*, *Mycoses*. 2011; 54(1): 32-38. ISSN 0933-7407
- 41) OGAWA R., ECHIZEN H. *Drug-Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors*, *Clinical pharmacokinetics*. 2010; 49(8): 509-533. ISSN 0312-5963
- 42) DOLINA J. a kol. *Umíme správně léčit inhibitory protonové pumpy?* *Medicína po promoci*. 2008; 9(3): 64-67. ISSN 1212-9445
- 43) GREGAR J. *Lékové interakce inhibitorů protonové pumpy*, *Klinická farmakologie a farmacie*. 2011; 25(4): 188–191. ISSN 1212-7973
- 44) ORISAKWE O. E. *Adsorptive capacity of activated charcoal for rifampicin with and without sodium chloride and sodium citrate*, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2001; 24(6): 724-726. ISSN 0918-6158
- 45) KONNO M. *Iron-deficiency anemia associated with Helicobacter pylori gastritis*, *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2000; 31(1): 52-56. ISSN 0277-2116
- 46) HOSAHATA K. *Impact of intestinal CYP2C19 genotypes on the interaction between tacrolimus and omeprazole, but not lansoprazole, in adult living-donor liver transplant patients*, *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2009; 37(4): 821-826 ISSN 0090-9556
- 47) XIE H. G. *Additional discussions regarding the Alfred metabolism and transport of omeprazole after long-term use of St John's Word*, *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2005; 78(4): 440-441. ISSN 0009-9236
- 48) YASUI-FURUKORI N. *Effects of fluvoxamine on lansoprazole pharmacokinetics in relation to CYP2C19 genotypes*, *Journal of clinical pharmacology*. 2004; 44(11): 1223-1229. ISSN 0091-2700
- 49) SEVERINO G. *Adverse reactions during imatinib and lansoprazole treatment in gastrointestinal stromal tumors*, *The Annals of pharmacotherapy*. 2005; 39(1): 162-164. ISSN 1060-0280
- 50) HOSOHATA K. *Interaction between tacrolimus and lansoprazole, but not rabeprazole in living-donor liver transplant patients with defects of CYP2C19 and CYP3A5*, *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2008; 23(2): 134-138. ISSN 1347-4367
- 51) BOYCE M. J. *Pharmacokinetics interaction between domperidone and ketoconazole leads to QT prolongation in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study*, *British journal of clinical pharmacology*. 2012; 73(3): 411-421. ISSN 0306-5251

- 52) HULOT J. S. *Effect of an increased clopidogrel maintenance dose or lansoprazole co-administration on the antiplatelet response to clopidogrel in CYP2C19-genotyped healthy subjects*, Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2010; 8(3): 610-613. ISSN 1538-7933
- 53) SANTUCCI R. *Delayed elimination of methotrexate associated with co-administration of proton pump inhibitors*, Anticancer research. 2010; 30(9): 3807-3810. ISSN 0250-7005
- 54) SOMMERS D. K. *Lack of bioavailability of mebeverine even after pretreatment with pyridostigmine*, European journal of clinical pharmacology. 1997; 53(3-4): 247-249. ISSN 0031-6970
- 55) SCHINKEL A. H. a kol. *P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs*, The Journal of clinical investigation. 1996; 97(11): 2517-2524. ISSN 0021-9738
- 56) RAJNARAYANA K. *Study on the influence of silymarin pretreatment on metabolism and disposition of metronidazole*, Arzneimittel-Forschung. 2004; 54(2): 109-113. ISSN 0004-4172
- 57) KOUSALOVÁ L. *Lékové interakce na úrovni cytochromů P450 – část I. Interakce na úrovni CYP3A4*, Klinická farmakologie a farmacie. 2003; 17: 151–157. ISSN 1212-7973
- 58) GREENE S. C. *Effect of activated charcoal on citalopram-induced QT prolongation*, Annals of emergency medicine. 2008;52(1): 86-87. ISSN 0196-0644
- 59) SPC přípravku Sprycel. Web Medicines.org.uk
<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/26080/SPC/Sprycel+20mg%2c+50mg%2c+80mg%2c+100mg+and+140mg+Film+Coated+Tablets/>
- 60) ATTA-POLITOU J. *In vitro study on gluoxetine absorption onto charcoal using potentiometry*, European journal of pharmaceutical science. 2001; 12(3): 311-319. ISSN 0928-0987
- 61) ZIMMERMANN T. *The influence of gastric pH on the pharmacokinetics of fluconazole: the effect of omeprazole*, International journal of clinical pharmacology and therapeutics. 1994; 32(9): 491-6. ISSN 0946-1965
- 62) YASUI F. *Different inhibitory effect of fluvoxamine on omeprazole metabolism between CYP2C19 genotypes*, British journal of clinical pharmacology. 2004; 57(4):487-94. ISSN 0306-5251
- 63) FUJÁKOVÁ M. *Antidepressiva – od teorie ke klinické praxi*, Klinická farmakologie a farmacie. 2012; 26(1): 29-37. ISSN 1212-7973

- 64) YIN O. Q. *Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with Ginkgo biloba and omeprazole*, Pharmacogenetics. 2004;14(12):841-850. ISSN 0960-314X
- 65) McCOLL K. E. *Effect of proton inhibitors on vitamins and iron*, The American journal of gastroenterology. 2009; 104(2): 5-9. ISSN 0002-9270
- 66) JARURATANASIRIKUL S. *Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of itraconazole*, European journal of clinical pharmacology. 1998; 54(2):159-161. ISSN 0031-6970
- 67) JOHNSON M. D. *A randomized comparative study to determine the effect of omeprazole on the peak serum concentration of itraconazole oral solution*, Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2003; 51(2):453-457. ISSN 0305-7453
- 68) BOTTIGER Y. *Inhibition of the sulfoxidation of omeprazole by ketoconazole in poor and extensive metabolizers of S-mephenytoin*, Clinical pharmacology and therapeutics. 1997; 62(4):384-391. ISSN 0009-9236
- 69) LU F. M. *Impact of proton pump inhibitor omeprazole on the antiplatelet effect of clopidogrel in individuals with various CYP2C19*2 genotypes [abstrakt]*, Chinese journal of medical genetics. 2012;29(4):478-481. ISSN 1003-9406
- 70) FRELINGER A. L. *A Randomized, 2-Period, Crossover Design Study to Assess the Effects of Dexlansoprazole, Lansoprazole, Esomeprazole, and Omeprazole on the Steady-State Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel in Healthy Volunteers*, Journal of the American College of Cardiology. 2012;59(4):1304-1311. ISSN 0735-1097
- 71) HARRISON R. W. *Clopidogrel and PPI Interaction: Clinically Relevant or Not?* Current Cardiology Reports. 2012;14(1):49-58. ISSN 1523-3782
- 72) WAGNER S. *Confounding factors for variation of clozapine plasma levels: drug interactions with proton pump inhibitor or infectious etiologies?* European journal of clinical pharmacology. 2011;67(5):533-534. ISSN 0031-6970
- 73) KOPEČEK M. *Aktualizované klinické a teoretické aspekty podávání antipsychotik*, Klinická farmakologie a farmacie. 2012; 26(1): 18–28. ISSN 1212-7973
- 74) YU K. S. *Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of moclobemide according to the genetic polymorphism of CYP2C19*, Clinical pharmacology and therapeutics. 2001; 69(4):266-73. ISSN 0009-9236
- 75) BEORLEQUI B. *Potential interaction between methotrexate and omeprazole*, The Annals of pharmacotherapy. 2000;34(9):1024-1027. ISSN 1060-0280
- 76) McBRIDE A. *Suspected methotrexate toxicity from omeprazole: a case review of carboxypeptidase G2 use in a methotrexate-experienced patient*

- with methotrexate toxicity and a review of the literature [abstrakt]*, Journal of pharmacy practice. 2012; 25(4):477-485. ISSN 0897-1900
- 77) ROZSYPAL H. *Systémová antimykotika*, Klinická farmakologie a farmacie. 2008; 22(1): 40–44. ISSN 1212-7973
- 78) ALFFENAAR J. W. C. *Omeprazole Significantly Reduces Posaconazole Serum Trough Level*, Clinical Infectious Diseases. 2009; 48 (6):839. ISSN 1058-4838
- 79) SPC přípravku Edurant. Web Medicines.org.uk
<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25490/SPC/Edurant+25+mg+tablets/>
- 80) TOMILO D. L. *Inhibition of Atazanavir Oral Absorption by Lansoprazole Gastric Acid Suppression in Healthy Volunteers*, Pharmacotherapy. 2006; 26(3): 341-346. ISSN 0277-0008
- 81) KOSEL B. W. *Lack of interaction between atazanavir and lansoprazole*, AIDS (London). 2005; 19(6): 637-638. ISSN 0269-9370
- 82) MAHABALESHWARKAR R. K. *Risk of adverse cardiovascular outcomes and all-cause mortality associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors in elderly patients*, Current medical research and opinion. 2013; 29(4): 315-323. ISSN 0300-7995
- 83) VAKILY M. *Coadministration of Lansoprazole and Naproxen Does Not Affect the Pharmacokinetic Profile of Methotrexate in Adult Patients With Rheumatoid Arthritis*, The Journal of Clinical Pharmacology. 2005; 45(10): 1179-1186. ISSN 0091-2700
- 84) CARACO Y. *Pharmacogenetic determinant of codeine induction by rifampin: the impact on codeine's respiratory, psychomotor and miotic effects*, The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 1997; 281(1): 330-336. ISSN 0022-3565
- 85) KISER J. *Effects of esomeprazole on the pharmacokinetics of atazanavir and fosamprenavir in a patient with human immunodeficiency virus infection*, Pharmacotherapy. 2006; 26(4): 511-514. ISSN 0277-0008
- 86) WALRAVENS J. *Effect of pH and comedication on gastrointestinal absorption of posaconazole: monitoring of intraluminal and plasma drug concentrations*, Clinical pharmacokinetics. 2011; 50(11): 725-734. ISSN 0312-5963
- 87) STASS H. *Effects of sucralfate on the oral bioavailability of moxifloxacin, a novel 8-methoxyfluoroquinolone, in healthy volunteers*, Clinical Pharmacokinetics. 2001; 40(1): 49-55. ISSN 0312-5963
- 88) URBÁNEK K. *Klinicky významné interakce LČ gastrointestinálního traktu*, Klinická farmakologie a Farmacie. 2004; 18: 146-148. ISSN 1212-7973

- 89) REY A. M. *Altered absorption of digoxin, sustained-release quinidine, and warfarin with sucralfate administrativ*, DICP : the annals of pharmacotherapy. 1991; 25(7-8):745-746. ISSN 1042-9611
- 90) NEUVONEN P. J. *Clinically significant sucralfate-warfarin interaction is not likely*, British journal of clinical pharmacology. 1985; 20(2):178-180. ISSN 0306-5251
- 91) EHRMANN J. *Funkční dyspepsie*, Klinická Farmakologie a Farmacie. 2009; 23(1): 35–41. ISSN 1212-7973
- 92) JAIM S. *Evaluation of anticonvulsant and nootropic effect of ondansetron in mice*, Human & experimental toxicology. 2012; 31(9): 905-912. ISSN 0960-3271
- 93) KOŘÍSTKOVÁ B. *Analysis of epilepsy pharmacotherapy using request forms for therapeutic monitoring of antiepileptics*, Klinická Farmakologie a Farmacie. 2003; 17: 83–87. ISSN 1212-7973
- 94) VILLIKKA K. *The effect of rifampin on the pharmacokinetics of oral and intravenous ondansetron*, Clinical pharmacology and therapeutics. 1999; 65(4): 377-381. ISSN 0009-9236
- 95) KOZÁKOVÁ Š. *Aprepitant*, Klinická farmakologie a farmacie. 2010; 24(3): 152–154. ISSN 1212-7973
- 96) AAPRO M. S. *Aprepitant: drug-drug interactions in perspective*, Annals of oncology. 2010; 21(12): 2316-2323. ISSN 0923-7534
- 97) MAJUMDAR A. K. *Effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 activity using midazolam as a probe*, Clinical pharmacology and therapeutics. 2003; 74(2):150-156. ISSN 0009-9236
- 98) BRUHA R. *Hepatoprotektiva*, Klinická Farmakologie a Farmacie. 2006; 20: 154–157. ISSN 1212-7973
- 99) PĚNIČKOVÁ V. *Klinické zkušenosti s přípravkem citalopram (seropam) v neurologické ambulanci praxi*, Neurologie pro praxi. 2000; 1: 31-33. ISSN 1213-1814
- 100) NEUVONEN P. J. *Effects of resins and activated charcoal on the absorption of digoxin, carbamazepine and frusemide*, British journal of clinical pharmacology. 1988; 25(2): 229-233. ISSN 0306-5251
- 101) CRITCHLEY J. A. *Digoxin toxicity in chronic renal failure: treatment by multiple dose activated charcoal intestinal dialysis*, Human & experimental toxicology. 1997; 16(12): 733-735. ISSN 0960-3271
- 102) COONEY D. O. *Adsorption of fluoxetine HCl by activated charcoal*, Journal of pharmaceutical sciences. 1997; 86(5): 642-644. ISSN 0022-3549

- 103) ROIVAS L. *Desorption of furosemide from charcoal in vitro and in man*, Clinical pharmacology and therapeutics. 1994; 32(7): 365-369. ISSN 0946-1965
- 104) BEECROFT M. J. *Multiple dose activated charcoal in carbamazepine poisoning*, The American journal of emergency medicine. 2007; 25(3): 378. ISSN 0735-6757
- 105) DREWELow B. *Effects of multiple-dose esomeprazole and pantoprazole on diazepam pharmacokinetic profile and pharmacodynamic effects on cognitive and psychomotor function in healthy volunteers*, Arzneimittel-Forschung. 2010; 60(8): 483-491. ISSN 0004-4172
- 106) MARTÍNEK J. *Inhibitory protonové pumpy jako volně prodejné léky? Ano či ne?* Klinická farmakologie a farmacie. 2010; 6(3): 114–118. ISSN 1212-7973
- 107) CHO JY. *Omeprazole hydroxylation is inhibited by a single dose of moclobemide in homozygotic EM genotype for CYP2C19*, British journal of clinical pharmacology. 2002; 53(4): 393-377. ISSN 0306-5251
- 108) CHRISTENSEN M. *Low daily 10-mg and 20-mg doses of fluvoxamine inhibit the metabolism of both caffeine (cytochrome P4501A2) and omeprazole (cytochrome P4502C19)*, Clinical pharmacology and therapeutics. 2002; 71(3): 141-152. ISSN 0009-9236
- 109) HAJELA R. *Catatonic reaction to omeprazole and disulfiram in a patient with alcohol dependence*, Canadian Medical Association journal. 1990; 143(11): 1207-1208. ISSN 0820-3946
- 110) JONES H. M. *Quantitative prediction of the in vivo inhibition of diazepam metabolism by omeprazole using rat liver microsomes and hepatocytes*, Drug metabolism and disposition : the biological fate of chemicals. 2004; 32(5): 572-580. ISSN 0090-9556
- 111) ROCHA A. *Omeprazole preferentially inhibits the metabolism of (+)-(S)-citalopram in healthy volunteers*, British journal of clinical pharmacology. 2010; 70(1): 43-51. ISSN 0306-5251
- 112) ANDERSSON T. *Pharmacokinetics and effect on caffeine metabolism of the proton pump inhibitors, omeprazole, lansoprazole, and pantoprazole*, British journal of clinical pharmacology. 1998; 45(4): 369-375. ISSN 0306-5251
- 113) BOTTIGER Y. *Use of omeprazole sulfone in a single plazma sample as a probe for CYP3A4*, European journal of clinical pharmacology. 2006; 62(8): 621-625. ISSN 0031-6970

- 114) ANDRADE R. J. *Acute fulminant hepatitis after treatment with rabeprazole and terbinafine: is rabeprazole the culprit?* Archives of internal medicine. 2002; 162(3): 360-361. ISSN 0003-9926
- 115) HOMMA M, Itagaki F, Yuzawa K, Fukao K, Kohda Y. *Effects of lansoprazole and rabeprazole on tacrolimus blood concentration: case of a renal transplant recipient with CYP2C19 gene mutation*, Transplantation. 2002; 73: 303–304. ISSN 0041-1337
- 116) SPC přípravku Leflunomide 20 mg Film-coated Tablests. Web Medicines.org.uk
<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25437/SPC#INTERACTIONS>
- 117) BEČVÁŘ R. *Leflunomid v léčbě aktivní revmatoidní artritidy*, Klinická Farmakologie a Farmacie. 2004; 18: 45–48. ISSN 1212-7973
- 118) Spc přípravku Zyprexa coated tablets. Web Medicines.org.uk
<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/614>
- 119) ORISAKWE O. E. *Effect of activated charcoal on rifampicin absorption in man*, The Tokai journal of experimental and clinical medicine. 1996; 21(1): 51-54. ISSN 0385-0005
- 120) TAKAHASHI N. *Influence of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors on dasatinib pharmacokinetics in Japanese leukemia patients*, Cancer chemotherapy and pharmacology. 2012; 69(4): 999-1004. ISSN 0344-5704
- 121) HAMMERNESS P. *St John's wort: a systematic review of adverse effects and drug interactions for the consultation psychiatrist*, Psychosomatics. 2003; 44(4): 271-282. ISSN 0033-3182
- 122) NIEMI M. *Itraconazole, gemfibrozil and their combination markedly raise the plasma concentrations of loperamide*, European journal of clinical pharmacology. 2006; 62(6): 463-472. ISSN 0031-6970
- 123) SCHWARTZ R. H. *Toxic delirium possibly caused by loperamide*, The Journal of pediatrics. 1991; 118(4 Pt 1): 656-657. ISSN 0022-3476
- 124) SEIDEGARD J. *Presystemic elimination of budesonide in man when administered locally at different levels in the gut, with and without local inhibition by ketoconazole*, European Federation for Pharmaceutical Sciences. 2008; 15;35(4): 264-270. ISSN 0928-0987
- 125) SEIDEGARD J. *Differentiating mucosal and hepatic metabolism of budesonide by local pretreatment with increasing doses of ketoconazole in the*

- proximal jejunum*, European Federation for Pharmaceutical Sciences. 2012; 15;46(5): 530-536. ISSN 0928-0987
- 126) MARINELLA M. A. *Mesalamine and warfarin therapy resulting in decreased warfarin effect*, The Annals of pharmacotherapy. 1998; 32(7-8): 841-842. ISSN 1060-0280
- 127) THACHIL J. *Thrombosis with inflammatory bowel disease--bleed, clot or break*, QJM : monthly journal of the Association of Physicians. 2012; 105(8): 785-787. ISSN 1460-2725
- 128) EVANS S. *Drug interaction in a renal transplant patient: cyclosporin-Neoral and orlistat*, American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation. 2003; 41(2): 493-496. ISSN 0272-6386
- 129) PEŘINOVÁ I. *Možnosti stanovení cyklosporinu A v terapeutickém monitorování léků*, Klinická farmakologie a farmacie. 2010; 24(2): 93-97. ISSN 1212-7973
- 130) ASHP Guidelines on Pharmacist-Conducted Patient Education and Counseling, American Journal of Health-System Pharmacy. 1997; 54(4): 431-434. ISSN 1079-2082
- 131) BARNETT M. J. *Analysis of pharmacist-provided medication therapy management (MTM) services in community pharmacies over 7 years*, Journal of managed care pharmacy. 2009; 15(1): 18-31. ISSN 1083-4087
- 132) DOSEDĚL M. *Bariéry managementu lékových problémů v České republice*, Medicína po promoci. 2013; 14(4): 49-50. ISSN 1212-9445.
- 133) *Spotřeba léčivých látek podle cesty podání* [online]. SÚKL. [vid. 10. 5. 2014]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/informace-ziskane-z-hlaseni-lekaren-o-vydanych-lecivych-2>
- 134) STROJIL J., HORÁK F. *Polypragmázie u 67letého diabetika*, Klinická Farmakologie a Farmacie. 2007; 21: 43-45. ISSN 1212-7973