

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie

Interakce léčiv používaných v gynekologii a urologii a
jejich management

Diplomová práce

Vedoucí katedry: Prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D

2015

Vojtěch Kupka

Prohlášení:

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracoval samostatně. 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 přispěli k vytvoření této diplomové práce. Především vedoucímu diplomové práce PharmDr. Martinu Dosedělovi, PhD. za cenné rady, připomínky a čas, který mi věnoval stejně jako všem ostatním, kteří mě v průběhu studia podporovali.

Abstrakt

Interakce léčiv používaných v gynekologii a urologii a jejich management

Autor: Kupka Vojtěch

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D., Katedra sociální a klinické farmacie, Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Úvod: Lékové interakce představují závažný zdravotní problém a mohou být příčinou nežádoucích účinků a zvýšené toxicity podávaných léčiv.

Cíl práce: Cílem práce bylo vytvořit přehled možných lékových interakcí u léčiv používaných v gynekologické a urologické praxi.

Metodika: Z teoretického úvodu byla vybrána, pomocí webové databáze SÚKLu, léčiva registrovaná v ČR k 1. 1. 2015. Informace o lékových interakcích byly získávány a porovnávány z databází Vademecum infopharm a Micromedex. Z databáze Micromedex byly vybírány lékové interakce s kvalitou dokumentace „excellent“ nebo „good“. K vytvoření přehledu dostupných informací o vybraných lékových interakcích byla využita databáze PubMed (www.pubmed.gov) se zadáváním klíčových slov „základní léčivo“, „drug interaction“ a „interakční léčivo“. Pro doplnění informací bylo také čerpáno z časopisů Praktické lékařství, Klinická farmakologie a farmacie. V případě nenalezení relevantních informací jsem čerpal ze souhrnné informace (SPC) dílčích léčivých přípravků.

Výsledky: Výsledky byly sepsány jako rešeršní práce. Celkem bylo zpracováno 51 lékových interakcí pro více než 80 léčiv. Každá popsaná interakce je tvořena interagujícími léčivy, tabulkou s obchodovanými léčivými přípravky v ČR, a klinickou závažností lékové interakce. Poté následuje text členěný do části „riziko LI“, „popis LI“, a „management“. Článků klasifikovaných aplikací Vademecum infopharm jako „závažných“ bylo celkem 27 (53 %) a „velmi závažných“ 24 (47 %). V databázi Micromedex bylo 17 (33%) „contraindicated“, 11 (22 %) „major“ a 23 (45 %) „moderate“.

Diskuze a závěr: Lékové interakce jsou významným rizikem farmakoterapie. Jejich řešení je limitováno mnoha faktory. Jedním z nich je i nedostatek ucelených přehledů. Lékárník by měl být schopen velkou část z nich nejen zachytit, ale i podniknout opatření k jejich eliminaci. U každé lékové interakce je nutné zhodnotit její riziko ve vztahu k danému pacientu podle další medikace, zdravotního stavu, velikosti dávek léčiv, odbornosti předepisujícího lékaře a dalšími rizikovými faktory.

Klíčová slova: lékové interakce, urologie, gynekologie

Abstract

Interaction of drugs used in gynecology and urology and their management

Author: Kupka Vojtěch

Tutor: PharmDr. Martin Doseděl Ph.D., Department of Social and Clinical Pharmacy, Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Introduction: Drug interactions represent a serious health problem and they cause adverse drug effects and toxicity of drugs.

Objectives: The goal of the thesis was to create an overview of possible drug interactions with drugs used in gynecological and urological practice.

Methodology: From a theoretical introduction was selected registered drugs to 1 st January 2015 by State Institute for Drug Control. Information about drug interactions were collected and collated from databases Vademecum Infopharm and Micromedex. From database Micromedex, the drug interactions were selected with quality of documentation "excellent" or "good". Pubmed database (www.pubmed.gov) with entering key words „basic drug“, „drug interaction“ and „interactive drug“ was applied to create a current information. To complement the information was also gathered from magazines Practical Pharmacy and Clinical Pharmacology and Pharmacy. In case of not finding relevant information was drawn from the summary information of medicine (SPC).

Results: The results were categorized into a research work. 51 separated articles with identical form were processed. Each interaction is composed of interacting drugs and clinical severity. This is followed by text divided into the "risk LI", "description LI" and "management". In summary there were 27 (53 %) „major“ a 24 (47 %) „contraindicated“ in database Vademecum Infopharm and in database Micromedex were 17 (33%) „contraindicated“, 11 (22 %) „major“ a 23 (45 %) „moderate“.

Conclusion: Drug interactions are at significant risk of pharmacotherapy. Their solution is limited by many factors. One of them is the lack of comprehensive reports. The pharmacist should be able to a large part of them not only capture but also to take measures to eliminate them. For each drug interaction is necessary to assess the risk of therapy in relation to the patient, other medications, health conditions, dosage of drugs, prescribing physician's specialization and other risk factors.

Keywords: drug interactions, urology, gynecology

Zkratky

AUC	plocha pod křivkou (area under the curve)
AISLP	databáze léčivých přípravků, název je zkratkou z Automatizovaný Informační Systém Léčivých Přípravků
ATB	antibiotikum
ADH	antidiuretický hormon, vazopresin
ATC	anatomicko-terapeutická klasifikace léčiv
BHP	benigní hyperplazie prostaty
Cmax	maximální plazmatická koncentrace
CYP	cytochrom
CNS	centrální nervová soustava
ED	erektilní dysfunkce
EE	ethinylestradiol
FSH	folikuly stimulující hormon
GIT	gastrointestinální trakt
GnRH	gonadoliberin
HRT	hormonální substituční terapie
ICHS	ischemická choroba srdeční
INR	International Normalized Ratio, protrombinový čas
LH	luteizační hormon
LI	léková interakce
LL	léčivá látka
LP	léčivý přípravek
NSAID	nesteroidní antiflogistika

NÚ nežádoucí účinek

p.o. per orální podání

SHBG sex hormone-binding globulin

SPC souhrn údajů o přípravku

SÚKL Státní ústav pro kontrolu léčiv

Obsah

1	Úvod	10
2	Gynekologie.....	11
2.1	Anatomie reprodukčních orgánů	11
2.2	Fyziologie reprodukčních orgánů	12
2.3	Základní přehled gynekologických onemocnění	15
3	Urologie	24
3.1	Anatomie ústrojí močového	24
3.2	Fyziologie ústrojí močového.....	25
3.3	Anatomie mužských pohlavních orgánů	26
3.4	Fyziologie mužských pohlavních orgánů	27
3.5	Základní přehled urologických onemocnění	28
4	Seznam léků používaných v urologické a gynekologické praxi v ČR dle ATC klasifikace	36
4.1	A - Trávicí trakt a metabolismus.....	36
4.2	G - Urogenitální trakt a pohlavní hormony	36
4.3	J – Antiinfektiva pro systémovou aplikaci	37
4.4	M – Muskuloskeletární systém.....	38
4.5	N – Nervový systém.....	38
5	Lékové interakce a jejich management.....	39
5.1	Interakce na úrovni farmakodynamické.....	39
5.2	Interakce na úrovni farmakokinetické.....	39
5.3	Interakce na úrovni chemické – farmaceutické	40
5.4	Management lékových interakcí	40
6	Praktická část.....	43
6.1	Metodika práce	43
6.2	Používané informační zdroje	43
7	Lékové interakce.....	45
7.1	Metronidazol	45

7.2	Methylergometrin	48
7.3	Inhibitory prolaktinu – Bromokryptin	48
7.4	Kombinovaná hormonální antikoncepce	50
7.5	Gestagenní hormonální antikoncepce	60
7.6	Nouzová kontraceptiva - Levonorgestrel	61
7.7	Nouzová kontraceptiva - Ulipristal	62
7.8	Androgeny - testosteron	68
7.9	Estrogeny	69
7.10	Progestiny a estrogeny v kombinaci.....	73
7.11	Danazol.....	74
7.12	Modulátory progesteronových receptorů – mifepriston, ulpristal.....	79
7.13	Léčiva k terapii zvýšené frekvence močení a inkontinence - Tolterodin, Solifenacin, Fesoterodin, Oxybutynin, Trosipium.....	81
7.14	Léčiva používaná při poruchách erekce – Sildenafil, Tadalafil	86
7.15	Antagonisté alfa-adrenergických receptorů – Alfuzosin, Tamsulosin, Terazosin, Silodosin	94
7.16	Inhibitory testosteron-5-alfa reduktázy : Finasterid	98
8	Přehled LI.....	100
9	Diskuze.....	105
10	Závěr	108
11	Literatura	109

1 Úvod

LI jsou, v současné době hojně využívanou kombinovanou farmakoterapií, závažný zdravotní problém. Jejich podceňování může vést ke snížení či zvýšení účinnosti jiných léčiv, k lékové toxicitě s následným poškozením pacienta, hospitalizacím a v konečném důsledku také zvyšují náklady zdravotnickému systému. S nárůstem nových LP a možnou polypragmázií je riziko LI stále vyšší. V současné době je popsáno více než 20.000 LI, přičemž téměř čtvrtina z nich je klasifikována jako velmi závažných. K rozsahu problému navíc přispívají i možné LI na úrovni LP s volně prodejnými přípravky a LP s potravou. (1) (2)

Při řešení LI je třeba vždy zvážit poměr riziko/přínos dané kombinace LP, správně vyhodnotit závažnost LI a najít vhodné individuální řešení. LI se mohou projevovat různě a vždy záleží na bližších okolnostech. Rizikovými faktory může být úzká terapeutická šíře LP, věk pacienta, onemocnění, genetická predispozice aj.. Farmaceuti jakožto odborníci na léčiva jsou důležitou součástí řešení lékových problémů. Jejich úkolem je tyto problémy včas zachytit, identifikovat a eliminovat. V gynekologické a urologické praxi se používá mnoho léčiv s velkým interakčním potenciálem, ale z důvodu nedostatku dostupných informací bývají tyto interakce často nerozpoznány. Různé informační zdroje se rozcházejí v popisu LI a v mnoha případech neexistují relevantní studie a je nutné si vystačit pouze s registračními zkouškami výrobce.

Cílem práce bylo popsat LI léčiv používaných v gyneklogii a urologii. Zaměřil jsem se vytvoření přehledu těchto interakcí s popisem a klinickou závažností možného rizika pro pacienta.

2 Gynekologie

Gynekologie je lékařský obor zabývající se medicínou ženských reprodukčních orgánů. Účelem této kapitoly je definování základních anatomických vztahů a souhrn nejdůležitějších gynekologických onemocnění.

2.1 Anatomie reprodukčních orgánů

Ženská reprodukční soustava se skládá z rodidel a prsu. Rodidla dělíme na vnější, vnitřní a pochvu. (3)

2.1.1 Vaječník (ovarium)

Jedná se o párový orgán vniklý z monocytů v raném embryonálním vývoji. Je to zdroj ženských pohlavních buněk a zároveň endokrinní žlázou produkující pohlavní hormony. V dospělosti je to ovoidní útvar rozměrů cca 3 až 5 x 3 x 2 cm, bělavé barvy. (3) Histologická stavba ovaria vykazuje cyklické změny. Ovarium je tvořeno kůrou (cortex ovarii) a dřením (medulla). Kůra obsahuje folikulární aparát¹. U novorozence obsahuje až 2 mil. primordiálních folikulů. Jejich počet se však redukuje tak, že v období puberty je jich pouze 500 000, ze kterých ve fertilním období dozraje asi 450, zbytek zanikají atrézií². (4)

2.1.2 Vejcovod (salpinx)

Vejcovod je párový orgán, uložený po obou stranách dna dělohy. Je to trubicovitý útvar o délce 10-12 cm, mediálním koncem spojený s dělohou přes děložní roh. Zevní konec, *infundulum tubae uterinae*, se nálevkovitě otevírá do peritoneální dutiny a obsahuje množství cípatých řas. Nejdelší z nich tvoří jakýsi žlábek, který se upíná k pólu vaječníku. (3)

2.1.3 Děloha (uterus)

Děloha je dutý, nepárový orgán se silnou, svalnatou stěnou. Rozeznáváme dvě základní části: tělo (*corpus*) a hrdlo (*cervix*). Její forma a rozměry se značně mění v závislosti na věku. Délka dělohy u žen, které nerodily, je 7-8 cm, u žen rodivších 8-9,5 cm (5). U dospělé ženy má tvar předozadně zploštělé hrušky. (3) Stěna dělohy je složena ze tří vrstev. Vnitřní *endometrium*, střední *myometrium* a vnější *perimetrium*. Endometrium, se skládá funkčně ze dvou vrstev. *Stratum basale*, je stabilní a srůstá s myometriem a povrchové *stratum functionale*, které prodělává cyklické, hormonálně řízené změny – *endometriální cyklus*³.

¹ Folikulární aparát se skládá z několika druhů folikulů, jež jsou různými stadii vývoje folikulu.

² Atrézie - uzavření dutých orgánů

³ Sliznice nejprve vlivem estrogenu regeneruje a proliferoje, po ovulaci se vlivem progesteronu rozšiřuje a vyplňuje hlenem. Po zániku žlutého tělíska a změnou hormonálních hladin vzniká ischémie a sliznice se nekrotizuje a odchází z rodidel (menstruace).

2.1.4 Pochva (vagina)

Pochva je odvodná pohlavní cesta a kopulační orgán. Morfologicky jde o trubicovitý orgán o délce 8 až 10 cm. Poševní stěna je složena ze tří vrstev. Sliznice, svaloviny a vazivového obalu. Sliznici tvoří *tunica mucosae*, na rozdíl od kůže nerohovatí, nemá žádné žlásky ani chlupy. (3)

2.1.5 Zevní rodidla (vulvus, cunnus, pudendum femininum externum)

Zevní rodidla vytvářejí tzv. *pudendum femininum*. Tvoří je velké stydké a malé stydké pysky (*labia majora et minora pudendi*), hrnu (*mons pubis*), poštvěváček (*clitoris*), poševní vchod (*vestibulum vaginae*), panenskou blánu (*hymen*), a žlázy poševního vchodu (*glandulae vestibulares et bulbus vestibuli*). (5)

2.1.6 Prs (mamma)

Prsy jsou párový orgán obsahující mléčnou žlázu obklopenou tukovou a vazivovou tkání. Prs rozdělujeme na 4 kvadranty, centrální část a mamiloareolární komplex⁴. Rozvoj prsu je vysoce závislý na hormonech. Mléčná žláza se skládá z 15 až 20 laloků spojujících se ve společném mlékovodu *ductus lactiferi*. (3)

2.1.7 Močový měchýř a močová trubice (vesica urinaria, urethra)

Ženská močová trubice je dlouhá 3-4 cm a široká až 8 mm. Začíná v močovém měchýři, prochází skrz diaphragmu a končí ve *vestibulum vaginae*. (5)

2.2 Fyziologie reprodukčních orgánů

Řízení reprodukčního systému je regulováno osou hypotalamus-hypofýza-ovarium. Regulace jsou prováděny pomocí hormonů a neurotransmiterů. Všechny steroidní hormony mají podobnou strukturu. Základem je perhydrocyklopentanofenantrenová molekula. Ženské pohlavní steroidy jsou estrogény a gestageny, tvořící se zejména v ovariu. V podstatně menším množství se tvoří také androgeny. Produkce pohlavních hormonů je závislá na věku a fázích menstruačního cyklu. (3)

2.2.1 Sekrece estrogenů, gestagenů a androgenů

Estrogény se tvoří převážně v ovariu, v placentě a menším množství i v nadledvinkách. Hlavním produktem je estradiol a estron. Koncentrace se mění v průběhu menstruačního cyklu a má dva vrcholy sekrece. První před ovulací a druhý uprostřed luteální fáze.

Gestagenů je menší množství. Zásadní význam má progesteron. Místem tvorby jsou hlavně buňky žlutého tělíska v ovariu.

⁴ Mamiloareolární komplex se skládá z dvorce, který je více pigmentován než okolí a obsahuje Montgomeryho žlásky. Uprostřed dvorce je prsní bradavka.

Sekrece androgenů tj. testosteron, dihydrotestosteron, androsteron se uskutečňuje v ovariu (40%) a v nadledvinkách (60%).

V plazmě jsou steroidní hormony převážně vázány na proteiny. Pouze 1% je ve volné formě a je považováno za biologicky aktivní. Většina estradiolu a testosteronu je vázána na SHBG⁵. Hladina SHBG je významný marker při posuzování různých onemocněních. (3) (6) (7)

2.2.2 Fyziologické účinky pohlavních hormonů

2.2.2.1 Estrogeny

Hlavním fyziologickým působením je stimulační a proliferační účinek na pohlavní orgány a sekundární pohlavní znaky. Estrogeny mají také vliv na metabolické pochody. Pod vlivem estrogenů dochází k proliferaci vaginální sliznice a zvyšují produkci glykogenu a jeho štěpení lactobacilem na kyselinu mléčnou a tím ovlivňují pH poševního prostředí. Dále ovlivňují vývoj sekundárních pohlavních znaků a mají vliv na psychiku a chování jedince. Působí na minerální a vodní metabolismus a jiné orgánové soustavy. (3)

2.2.2.2 Gestageny

Hlavní úlohou gestagenů je příprava a udržení těhotenství. Působí na endometrium, myometrium i děložní hrdlo. Negativní zpětnou vazbou přes hypotalamus ovlivňují produkci LH po ovulaci.

2.2.2.3 Androgeny a polypeptidy

Nejúčinnější androgen je testosteron a dihydrotestosteron. Jejich účinky jsou hlavně působením na libido, růst pubického a axilárního ochlupení a jako prekurzory estrogenů. Polypeptidy a peptidy jsou součástí řízení sekrece FSH a LH.

2.2.3 Menstruační cyklus

Reprodukční cyklus u žen vykazuje cyklické změny, které jsou nezbytné pro oplodnění a těhotenství. Hlavním znakem je periodické krvácení způsobované odlučováním děložní mukózy. Délka cyklu je nečastěji 28 dnů, ale u většiny žen kolísá mezi 24-36 dny. Menstruační cyklus probíhá současně na třech anatomických jednotkách, podle kterých jej můžeme blíže specifikovat. Je to ovariální, děložní a vaginální cyklus. (3)

2.2.3.1 Ovariální cyklus

Základní jednotkou ovaria je folikul obsahující oocyt (viz kapitola 2.1.1). Na počátku každého cyklu v tzv. folikulární fázi se začíná zvětšovat několik folikulů, ale pouze jeden folikul a pouze v jednom ovariu se stane dominantním. Ostatní podléhají regresivním změnám. Folikulární buňky vytvářejí

⁵ Sex Hormon Binding Globulin

estrogeny. Vysoká koncentrace estrogenů způsobuje zvýšenou produkci FSH a LH⁶. Ty umožňují tvorbu progesteronu. Progesteron aktivuje změny, které vedou k prasknutí Graafova folikulu a nastávající ovulaci. K ovulaci dochází kolem 14. dne menstruačního cyklu a vajíčko je vypuzeno do břišní dutiny, kde jej zachytí fimbrie vejcovodu a dopraví do dělohy. Po ovulaci vzniká *corpus luteum*, které syntetizuje převážně progesteron a je jeho hlavním zdrojem v luteální fázi. Nenastane-li oplodnění, corpus luteum začíná degenerovat a vzniká corpus albicans. (3) (7)

2.2.3.2 Děložní cyklus

Děloha má ve svých jednotlivých částech receptory pro estrogeny a progesteron. V časové závislosti na ovariálním cyklu probíhají změny v endometriu, myometriu a cervixu. Endometriální cyklus je rozdělen na tři části. (3)

Proliferační fáze-začíná přibližně 5tý den pravidelného 28. denního menstruačního cyklu. Dochází k proliferaci žlázek a povrchového epitelu. Ke konci této fáze dosahuje endometrium výšky 3-5 cm.

Sekreční fáze – od 15. dne cyklu až do 26. dne. Buňky hromadí lecitin, lipidy, glykogen, fosfatidy a cerebrosidy. Výška endometria dosahuje až 7 cm.

Menstruační fáze- se zánikem sekreční činnosti ovaria začínají degenerativní změny na endometriu. Vyvíjí se ischemická nekróza, která zasáhne velkou část endometria, ta se odlučuje a odchází s krví z dělohy jako menstruační krvácení. Obvyklá délka menstruačního krvácení je 3-5 dnů. Ztráta krve je 30 až 80 ml. (3)

Spontánní kontrakce myometria jsou charakteristické pro myometrální cyklus. Děložní motilita v proliferační fázi postupně stoupá a vrcholu dosahuje při ovulaci. Zaniká při sekreční fázi. Během samotné menstruace se děložní stahy podílí na vypuzování a odlučování sliznice a zástavě krvácení. Poslední fází děložního cyklu je fáze cervikální. Na rozdíl od endometriální fáze se cervikální sliznice neodlučuje, ale její změny jsou součástí přípravy na koncepci. Cervikální hlen tvořený sliznicí, obsahuje semisolidní mukoidní hlen (glykogoproteiny) a cervikální plazmu (lipidy, sacharidy a aminokyseliny). Hlen hraje významnou roli při průniku spermií do dělohy, mají také význam diagnostický (ovulační test). (3)

2.2.3.3 Vaginální cyklus

Vaginální epitel je velmi citlivý na stimulaci pohlavními hormony a mění svou výšku a hustotu v průběhu cyklu. Změny se překrývají s ovariálním cyklem.

⁶ Gonadotropiny jsou produkovány hypotalamem. Jedná se o folikulostimulační hormon a luteizační hormon.

2.2.4 Regulace ovariální činnosti

Hlavní a nejvýznamnější význam regulace má systém hypotalamo-hypofyzární. Hypotalamus řídí a koordinuje základní tělesné funkce včetně sexuální. Gonadotropin releasing hormone (GnRH, gonadoliberin) je neurohormon, který řídí produkci gonadotropinů a prolactin inhibitor a prolactin releasing hormon, jsou neurohormony řídící sekreci prolaktinu. Gonadotropiny (LH-luteizační a FSH-folikulostimulační hormony) stejně tak i prolaktin se pak tvoří v předním laloku hypofýzy. V zadním laloku hypofýzy se tvoří oxytocin a ADH, které nemají přímý vztah k menstruačnímu cyklu, ale hrají významnou roli v těhotenství. (3)

2.3 Základní přehled gynekologických onemocnění

2.3.1 Vrozené vývojové vady

Proces vývoje rodidel je složitý děj podmíněný celou řadou faktorů. Některé vývojové vady jsou tak nápadné, že je lze zjistit a diagnostikovat již u novorozence. Jiné se projeví až v pozdějším věku. Důležitou součástí jsou intersexuální malformace, tedy vady, které zpochybňují pohlavní identifikaci jedince. Většinu vrozených vývojových vad můžeme charakterizovat jako neúplné či špatně vyvinuté jednotlivé anatomické segmenty ženských reprodukčních orgánů. Tyto vývojové vady jsou často sdružené s anomáliemi močového a střevního ústrojí. Terapie těchto vad je velice složitá a často se neobejde bez chirurgického zásahu, ať už z důvodů estetického nebo funkčního. Mezi vzácné vady patří ageneze a dysgeneze gonád (nevyvinuté či špatně vyvinuté pohlavní žlázy), hermafroditismus verus (oboupohlavnost pravá). Častějšími vadami jsou potom pseudohermafroditismus (oboupohlavnost nepravá) a různé poruchy vývoje paramezonefrických vývodů a jejich derivátů. Tyto poruchy se pak projevují různými typy poškození průchodnosti rodidel. Nejzávažnějším defektem je pak úplná aplazie dělohy a pochvy (*syndrom Rokitanského a Küsterův*). (3)

2.3.2 Endokrinní syndromy

Jedná se o hormonální poruchy se společnou symptomatologií. Touto symptomatologií se míní hlavně poruchy sexuálního vývoje, poruchy plodnosti, menstruačního cyklu a také extragenitální anomálie viz výše. Endokrinní symptomy můžeme dělit podle různých kritérií: podle příznaků, etiopatogeneze, období vzniku, lokalizace aj. Tyto hormonální poruchy jsou nejčastěji způsobeny buď organickým poškozením (tzn. nádor, zánět aj.) nebo funkčním poškozením bez morfologických změn. Etiopatogeneze je různá. Nejčastěji bývají způsobeny genetickými mutacemi, ale také psychickými, dietními nebo lékovými příčinami. Dle lokalizace je můžeme rozdělit nejsnadněji na oblast hypotalamu, hypofýzy, ovaria a jejich vzájemných interakcí. Mezi závažné endokrinní syndromy

patří různé typy amenorey⁷ a anorexie⁸. Tato porucha je spojována s psychickými vlivy, které nepříznivě ovlivňují tvorbu hormonů v oblasti hypotalamu. Psychické vlivy jsou doprovázeny změnami stravovacích návyků. Farmakoterapie (cimetidin, metoklopramid, ATB, neuroleptika, blokátory kalciových kanálů aj.), může interferovat s dopaminergním systémem a tím způsobit menstruační poruchy, kterým se budu dále věnovat v další kapitole. Mezi poruchy hypofýzy nejčastěji patří vady spojené s tvorbou prolaktinu, ať už jeho nadprodukcí nebo naopak jeho nedostatečnou tvorbou. (3)

Farmakoterapie: hormonální substituce HRT, anitiepileptika, hormonální antikoncepce, antiestrogeny, námellové deriváty, deriváty kyseliny salicylové, lokální kortikoidy

2.3.3 Poruchy menstruačního cyklu

Jedním z nejčastějších důvodů návštěvy gynekologické ordinace jsou poruchy menstruačního cyklu. Aby, byly tyto poruchy správně určeny, je třeba provést celou řadu diagnostických metod od hormonální cytologie, biopsie endometria, vyšetření ultrazvukem a rentgenem až po moderní genetická vyšetření. Poruchy menstruačního cyklu můžeme dělit na menstruační dysfunkce, dysmenorrhoeu, nepravidelná děložní krvácení a premenstruační syndrom (3).

2.3.3.1 Menstruační dysfunkce

Průměrná délka cyklu je 28 dní (viz výše). Pokud ztráta krve přesáhne 80 ml může dojít k ovlivnění plazmatických hladin železa. Dle poruch rytmu, můžeme dysfunkce dělit na polymenorrhoeu⁹ a oligomenorrhoeu¹⁰. Na základě toho, která část cyklu je touto nepravidelností zasažena se volí vhodná hormonální substituční terapie. Absence menstruace v období reprodukčního věku nazýváme amenorrhoea. Amenorrhoea primaria, je absence způsobená genetickými defekty, nebo hypotalamo-hypofyzární poruchou. Nutností je provést genetické vyšetření a stanovení plazmatické hladiny prolaktinu. Amenorrhoea secundaria je způsobena poruchou hypotalamické regulace a psychickými problémy. Projevuje se po různě dlouhém období spontánních cyklů. V případě nedostatku endogenních hormonů se podává substituční terapie s cyklickou aplikací. U poruch intenzity a délky cyklu (hypermenorrhoea, hypomenorrhoea a menorrhagia) je léčba závislá na daném typu poruchy a sekundárních projevech. (3)

Farmakoterapie: gestagenní hormonální substituce, estrogenní hormonální substituce, gonadoliberiny, gonadotropiny, bromokryptin, lisurid, antifibrinolytika, antianemika

⁷ Amenorea – vynechání menstruačního krvácení.

⁸ Extrémní případ amenorey spojené se stavem výživy.

⁹ Zkrácení cyklu pod 22 dní. Většinou na úkor folikulární fáze.

¹⁰ Interval je delší než 28 dnů. Většinou více než 35 dnů.

2.3.3.2 Dysmenorrhoea

Syndrom charakterizovaný bolestmi v podbřišku a celkovými příznaky, které vymizí druhý až třetí den krvácení. Bolest bývá spojena se silnými průjmy, bolestmi hlavy, zvracením až kolapsovými stavy. Terapie dysmenorrhoeje je vhodná tehdy, je-li provázena celkovými příznaky a zároveň ovlivňuje školní docházku nebo pracovní schopnost. Terapeuticky úspěšná je blokáce ovulace (hormonální antikoncepce), inhibitory cyklooxygenázy (NSAid). Léčbu je vhodné zahájit 3 dny před začátkem cyklu. Léčba je individuální. (3)

Farmakoterapie: hormonální antikoncepce, inhibitory cyklooxygenázy

2.3.3.3 Nepravidelná děložní krvácení

Obecně označováno jako metrorhagie. Jde o nepravidelné krvácení, které není způsobeno organickým onemocněním nebo tkáňovými změnami, ale je vyvoláno poruchou ovariální funkce. Nedochází k ovulaci, folikul perzistuje, nevytvořilo se žluté tělísko a endometrium je pod delším vlivem estrogenů. Metrorhagie je častá na začátku a na konci fertillního období. Terapie se zaměřuje na zástavu krvácení (podání gestagenů) a zamezení recidivy. (3)

Farmakoterapie: gestagenní hormonální substituce, estrogenní hormonální substituce, antifibrinolytika

2.3.3.4 Premenstruační syndrom

Potíže se objevují 5-14 dnů před menses a ustupují první den krvácení. Příznaky jsou vegetativně-psychické. Od bolesti hlavy zad, bolest v podbřišku až po známky alergických reakcí. Terapie je velice individuální.

Farmakoterapie: gestagenní hormonální substituce, estrogenní hormonální substituce, spazmoanalgetika, diuretika, agonisté dopaminu, inhibitory cyklooxygenázy

2.3.4 Dětská gynekologie

Dětská gynekologie se zabývá obdobím od kojeneckého věku až po pohlavní dospívání dívky včetně. V dětské gynekologii je nutno věnovat pozornost hlavně zánětům rodidel, malformacím rodidel, krvácení z rodidel, poruchám pohlavního dospívání a nádorům.

2.3.4.1 Záněty rodidel

Z důvodu absence laktobacila v neestrogenizovaných dětských rodidlech, jsou záněty vnějších rodidel a pochvy nejčastějším gynekologickým onemocněním dětského věku s možnými závažnými následky pro budoucí ženskou plodnost. Záněty vulvy a pochvy jsou nečastěji způsobeny bakteriální infekcí (E.coli, enterokoky, streptokoky, anaerobní flórou). Vulvovaginitidu může vyvolávat nebo zhoršovat i

nevhodné oblečení a špatná hygiena. Hlavním příznakem je patologický výtok. Prvním krokem terapie je odstranění příčiny a dále lokální ošetřování. Podle citlivosti vyvolávajícího agens volíme především lokálně působící léky (nitrofurán, sulfathiazol, metronidazol aj.) (3)

Farmakoterapie: nitrofurán, sulfonamidy, lokální ATB, boraxglycerin, metronidazol, antihistaminika

2.3.4.2 *Synechia vulvae infantum*

Je to stav, kdy se sliznice protilehlých míst poševního vchodu, které zůstávají k sobě stále přiložena slepí a srostou. Poté vznikne pevná synechie¹¹. Synechie vzniká pouze na neestrogenizovaných rodidlech. Terapie je chirurgická. (3)

2.3.4.3 *Krvácení z rodidel*

Krvácení z rodidel je typickým znakem pohlavního dospívání, vzácně se však může objevit i u mladších dětí. V takovém případě se vždy jedná o krvácení patologické. A je nutné přesně určit zdroj krvácení. Příčiny mohou být různé. Nejčastěji se jedná o úraz rodidel, zánět nebo cizí těleso v pochvě. (3)

2.3.4.4 *Poruchy pohlavního dospívání*

Pohlavní dospívání začíná zvýšenou produkcí estrogenů ovarii ve fyziologickém rozmezí od 10 do 15 let. Systém do té doby estrogen-dependentních tkání začne reagovat na stoupající hladinu hormonů a rozvíjet se, až do dosažení pohlavní zralosti. Tento vývoj, zvaný puberta, se projevuje rozvojem tzv. sekundárních pohlavních znaků. Začíná-li tento vývoj dříve než před 10 rokem životem hovoříme o *Pubertas praecox*. Tato porucha je způsobená předčasnou produkcí estrogenů následkem exogenní (nap. vstřebávání hormonů při nevhodném užívání estrogenových mastí) nebo endogenní (různé zdroje estrogenů-centrální, ovariální) příčiny. Opačným typem je retardace pohlavního dospívání. (3)

Farmakoterapie: hormonální substituce HRT

2.3.4.5 *Nádory rodidel*

Nádory rodidel představují u dětí a dospívajících 2 až 5 % všech nádorů v pediatrii (3). Nádory jsou členěny podle výchozího orgánu. Nejdůležitější kapitolu gynekologické onkologie představují nádory ovaria. Ty činí asi 90% všech gynekologických nádorů. Nejčastějšími nepravými nádory jsou folikulární cysty. Jsou to folikuly, které nepraskly a zadržují tekutinu, takže dále rostou. Cystu provází amenorea, když cysta praskne, dostaví se opožděná menstruace. Pravé nádory jsou mnohem závažnější forma. Jejich terapie je velmi složitá a vyžaduje kombinaci chirurgické zásahy a farmakoterapie. (3)

Farmakoterapie: cytostatika

¹¹ Vazivový srůst

2.3.5 Záněty

Zánětlivá onemocnění v gynekologii, jsou jednou z nejčastějších příčin návštěvy ženy v ordinaci gynekologa. Vzestup zánětlivých onemocnění s sebou přináší nejen četné medické ale také sociální problémy. Dochází k narušení partnerských vztahů. Ženy často svá onemocnění tají a to brání včasné diagnostice a optimální léčbě. Nejzávažnějšími jsou však trvalé následky zánětů, které způsobují bolest při menses, při pohlavním styku, bolesti v podbřišku a kříži a zásadními poruchami plodnosti. Záněty přímo souvisí s nárůstem sexuálně přenosných nemocí. Jedná se o onemocnění infekčního charakteru, vyvolaná nejčastěji mikroby a kvasinkami, řidčeji viry nebo parazity. Vlastní zánět je obrana proti infekčnímu agens. Topicky je můžeme rozdělit na záněty vnějších a záněty vnitřních rodidel.

2.3.5.1 Vulvitis

Vulvitida je zánět vnějších rodidel. Vyskytuje se spíše u starších žen. K poškození dochází mechanickým podrážděním rodidel a projevuje se úporným svěděním a pálením při močení. Nejčastěji je způsobena bakteriálními a mykotickými patogeny. Terapie závisí na přítomnosti patogenu a spočívá v lokální i celkové aplikaci protizánětlivými léků a antimykotik. (3)

Farmakoterapie: antimykotika, lokální kortikoidy, analgetika, ATB, antivirotika

2.3.5.2 Colpitis

Colpitis neboli zánět pochvy je jedním z nejčastějších onemocnění sexuálně aktivních žen. Je způsoben narušením ekologické rovnováhy poševního prostředí. Poševní systém představuje ve zdravém organismu přirozenou ochranu genitálního ústrojí. Je tvořen slizničním imunitním systémem, hormonální hladinou menstruačního cyklu a endogenní poševní flórou (pestrá směs mikroorganismů, jejíž složení je individuální). Hlavní význam z endogenních mikroorganismů mají lactobacily¹². Společným znakem poruchy ekosystému pochvy je výtok. Objevuje se při akutních i chronických formách. Výtok může mít celou řadu podob a je jedním z diagnostických parametrů pro správné určení patogenu. Výtok neboli *fluor*, může být vodnatý nebo hustý, žlutý až bezbarvý a často zapáchá. Dalším charakteristickým projevem je výrazné svědění a pálení. Poševní sliznice bývá zarudlá a zduřelá. Často bývá zánět doprovázen bolestmi v podbřišku. Nejčastějším původcem zánětu pochvy bývají kvasinky z rodu *albicans* a *tropicalis*. Typickým znakem je tvarohovitý fluor bez zápachu a svědění. Terapie je nejčastěji vedena imidazolem s 90% úspěšností (3), problémem ale bývá častá recidiva. Antimykotika se nejčastěji aplikují lokálně, ale existují i systémové preparáty (flukonazol). Časté jsou také záněty způsobené přemnožením bakteriální flóry. Původci jsou streptokoky,

¹² Lactobacily jsou grampozitivní tyče jejichž hlavním úkolem je fermentace glukózy na kyselinu mléčnou, která zajišťuje kyselost poševního prostředí, dále produkci peroxidu vodíku, který je ve vysokých pro některé bakterie toxický a produkci baktericidních bílkovin.

enterokoky, E.coli nebo také chlamydie. Typický příznakem pak je hnisavý zápachající žlutý výtok. Terapie je založena na podávání lokálních chemoterapeutik (nitrofurantoin, nitroimidazol) nebo antibiotik. Stále častěji také dochází k zánětům způsobenými herpetickými viry a papilomaviry. K virové replikaci dochází v buněčném jádru a typickým znakem je výsev herpetických puchýřků. (3)

Farmakoterapie: ATB, antimykotika, antivirotika

2.3.5.3 Cervicitis

Děložní hrdlo je na povrchu kryto poševním dlaždicovitým epitelem. Jeho obranyschopnost je nižší než v pochvě a tak se některé patogeny můžou snáze projevit. Původcem je nejčastěji *Chlamidia trichomatis* a gonokoky. Chlamydia je intracelulární parazit. Vyčerpaná hostitelská buňka se většinou rozpadá a z ní se uvolňují nová infekční agens. Celý cyklus trvá 48-72 hodin. Klinicky se cervicitis projevuje hojným výtokem, tupou bolestí za sponou a při akutní fázi i zvýšenou teplotou. K léčbě se používají doxycyklin, erytromycin nebo klindamycin. Prevence spočívá ve správné osobní a sexuální hygieně. Chlamydiová infekce je sexuálně přenosná. (3)

Farmakoterapie: ATB

2.3.5.4 Gonorrhoea

Kapavka je onemocnění podléhající povinnému hlášení. Přenáší se pohlavním stykem. Původcem je bakterie *Neisseria gonorrhoeae*. U žen má kapavka méně příznaků než u mužů. Po inkubační době (7dnů) se mohou objevit známky bolesti v podbřišku a hnisavý výtok, způsobený zánětem endocervixu. Postižená může být i sliznice rekta, což se projeví nucením na stolicí, svěděním a pálením konečníku. Gonoreha se často vyskytuje v kombinaci s chlamydiovou infekcí. Proto je nutná správná diferenciální diagnóza. Lékem první volby je doxycyklin a erytromycin p.o.. (3)

Farmakoterapie: ATB

2.3.5.5 Syphilis

Onemocnění způsobené mikroorganismem *Treponema pallidum*. Přenáší se pohlavním stykem a stejně jako kapavka podléhá povinnému hlášení. V první fázi onemocnění se v místě vstupu infekce vytváří tvrdý vřed s velikostí do 1 cm (3). Ve druhé fázi se onemocnění generalizuje. Na celém těle je exantém. Na vulvě se mohou objevit ploché puchýře.

Farmakoterapie: ATB, antimykotika

2.3.6 Endometrióza

Jde o benigní onemocnění postihující zejména ženy v reprodukčním věku s maximem výskytu mezi 30-40 lety s vážnými následky. Endometrióza je definovaná přítomností funkčních endometriálních

žláz mimo jejich obvyklou lokalizaci v děložní dutině. Nejčastější lokalizací jsou vaječníky, děložní vazy a vzácněji i zevní rodidla. Vznik endometriózy není dosud jednoznačně prokázán. Endometriózní buňky jsou citlivé na steroidní hormony, zejména na estradiol. Proto proházejí stejnými cyklickými změnami jako endometrium uvnitř dělohy. Klinický obraz je různý. Velká část žen popisuje asymptomatický průběh. Druhým typem je symptomatická forma. Intenzita příznaků závisí na rozsahu a lokalizaci. Nejčastější symptomy jsou sekundární dysmenorea, pánevní bolest a neplodnost. Endometrióza je dnes považována za samostatný faktor neplodnosti. Taktika léčby endometriózy je individuální, je nutné respektovat věk pacientky a lokalizaci. Medikamentózní léčba je založena na inhibici tvorby ovariálních estrogenů. Tím zastavuje cyklické změny endometria. Využívají se progestiny, kombinace estrogen-gestagenů, danazol¹³ a GnRH-analoga¹⁴. Další možností léčby je chirurgická léčba spočívající v odstranění ložisek a v radikálním případě abdominální hysterektomie.

Farmakoterapie: progestiny, danazol, goserelin

2.3.7 Poruchy plodnosti

Podle statistiky postihuje neplodnost ve vyspělých zemích až 15% partnerských dvojic. Na příčinách neplodnosti se podílí žena 35-40%, muž 30-35%. Nejdůležitějším faktorem plodnosti je věk. Potenciál otěhotnět a donosit životaschopný plod výrazně klesá od 35 let. Za fyziologických podmínek se při ovulaci uvolní zralý, geneticky dobře vybavený oocyt, který je zachycen vejcovodem. Ve vejcovodu dochází k oplodnění oocyty spermií. Vzniká zygota, která se dále dělí. Za 3 dny je ve stádiu moruly a 5tý den blastocytu. Současně je embryo transportováno do dělohy, kde se uchycuje na sliznici endometria. Fertilizační schopnost spermií v ženské pohlavním ústrojí může být až 5 dnů. Oocyt je schopen oplození 12-16 hodin. Fertilizace a vývoj těhotenství je výsledkem složitých dějů, jejichž patologické odchylky mohou být příčinou sterility. (3)

Poruchu činnosti vaječníku označujeme jako *ovariální faktor* a vyskytuje se u více než 25 % sterilních žen. Příčin poruch ovulace je více. Méně častou je dysgeneze gonád, častěji se vyskytují anovulační cykly s poruchou regulačních center na ose CNS-hypotalamus-hypofýza-ovarium. Mezi časté příčiny se řadí také poruchy funkce štítné žlázy, psychické poruchy, poruchy metabolismu a výživy. Terapie spočívá v indukci ovulace. Podávají se antiestrogeny, gonadotropiny, agonisté dopaminu a glukokortikoidy. Další možností je dárce oocyty.

Další častou příčinou neplodnosti je chybění či poškození vejcovodů. Vejcovody mají mechanickou funkci (zachycují oocyt a umožňují jeho transport do děložní dutiny) a vytváří prostředí umožňující

¹³ Syntetický derivát testosteronu s antigonadotropním účinkem vyvolávající pseudomenopauzu

¹⁴ Goserelin, buserelin. Jejich podávání tlumí GnRH receptory a potlačují uvolňování LH a FSH

fertilizaci a časný vývoj plodu. Nečastější formou je vakovité rozšíření vejcovodu, který může být pouze ventilovitě průchodný nebo plně uzavřený.

Děložní, cervikální a poševní faktor můžeme charakterizovat jako anatomickou nebo fyziologickou odchylku, která způsobuje poruchy plodnosti. Děložní hrdlo a cervikální hlen jsou první bariérou pro sperma v ženském reprodukčním ústrojí.

Imunitní systém a jeho správná funkce je označována jako *Imunologický faktor*. Špatně reagující imunitní systém může vést k poškození gamet a embrya na mnoha úrovních. Zásadní význam hrají antispermatózní protilátky, vyskytující se přirozeně v cervikálním hlenu a v séru či plazmě neplodných mužů. Řešením je modulace přirozené imunity pomocí imunosupresivní terapie.

Možností léčby u velké části poruch plodnosti je tzv. asistovaná reprodukce. Jedná se o dvě základní metody, jejichž principem je oplodnění oocyty in vitro a transfer embrya do dělohy (IVF a ET). Dnes s rozvojem techniky a velkého zájmu neplodných párů se tento základní postup rozrostl v celou řadu metod asistované reprodukce. (3)

Farmakoterapie: antiestrogeny, gonadotropiny, bromokriptin, lisurid, dexamethason, medroxyprogesteronacetát, imunosupresiva

2.3.8 Prekancerózy a nádory

Nádorový růst je buněčná proliferace, která se vymkla normálním regulačním mechanismům. Růst nádoru je ovlivněn celou řadou faktorů (typ nádoru, vaskularizace, počet buněk aj.). Terapie je založena na chirurgické léčbě, radioterapii, hormonoterapii a chemoterapii. Nádory jsou zhoubné nebo nezhoubné a zasahují všechny anatomické jednotky reprodukční soustavy ženy. Hlavní snahou terapie je plné vyléčení a u žen v reprodukčním věku i zachování reprodukčních funkcí.

2.3.9 Urogynekologie

Urologická gynekologie je obor zabývající se poruchami urogenitálního ústrojí. Nejčastějším problémem je pak inkontinence – neudržení moči. Jedná se o mimovolný únik moči, který je sociálním a hygienickým problémem. Jedná se ale o symptom vyjadřující poruchu souhry plnicí a vyprazdňovací fáze funkce močového měchýře. Kromě vrozených poruch se jedná hlavně o funkční poruchy, které jsou klasifikovány jako pravá stresová inkontinence (PSI) a urgentní inkontinence (UI). Terapie zahrnuje možnost chirurgické léčby, medikamentózních a cvičebních postupů, které zpevňují svaly pánevního dna (viz kapitola 3.5.7.1).

Farmakoterapie: α -sympatomimetika, efedrin, β -sympatomimetika, parasympatolytika, imipramin, propinverinhydrochlorid

2.3.10 Náhlé příhody

Akutní příhody jsou stavy, které se vyznačují náhlým vznikem obvykle uprostřed plného zdraví. Rychlý průběh a dynamika zpravidla vyžadují operační výkon a pooperační péči. Dominantním příznakem náhlých příhod břišních je bolest. Lokalizovaná nebo difúzní. Nejčastější příhodou je *Graviditas extrauterina*, mimoděložní těhotenství. Vzniká nidací oocyty mimo děložní dutinu. Další vývoj závisí na místě nidace. Další fází jsou nejčastěji krvácivé stavy, které mohou být považovány za opožděnou menstruaci. Důležité je včasné rozpoznání mimoděložního těhotenství a rychlý terapie. (3)

2.3.11 Klimakterium

Období konce pohlavní zralosti ženy s charakteristickými hormonálními změnami od období premenopauzy do postmenopauzy. Hormonální změny se dají klasifikovat jako ztráta cykličnosti hormonální sekrece progesteronu, estradiolu, vzestup hladin FSH a LH a poklesu hladin estradiolu. Během klimakteria se u většiny žen objevují specifické potíže nazývané se klimakterický syndrom. Přirozený deficit estrogenů vede k řadě symptomů charakteristických pro klimakterium. Návaly horka a pocení doprovázející psychickými potížemi jako deprese, poruchy spánku, anxiety, podrážděnost, nervozita aj.. Nedostatek estrogenů se může také projevit atrofickými změnami na pochvě, uretře, kůži i prsu. Menopauza s sebou přináší také vyšší riziko kardiovaskulárních onemocnění (ICHS) a osteoporózy. Jedná se o metabolické estrogen-deficitní poruchy. Kauzální léčba postmenopauzálního deficitu estrogenu je buď substituční (náhradou estrogenu, ERT), nebo komplexní (HRT), doplněná o pregestageny. HRT při potížích spojených s klimakterickým syndromem je až 90% (3). V zásadě platí, že HRT je pro většinu žen užitečná. Hlavní prospěch spočívá ve zlepšení kvality života, ve snížení KV rizik a v prevenci stařeckých chorob.

Farmakoterapie: hormonální substituční terapie, anxiolytika, antidepressiva

3 Urologie

Urologie je lékařský obor zabývající se vylučovací soustavou a mužskými pohlavními orgány. V této kapitole definuji základní anatomické jednotky a základní urologická onemocnění. Ústrojí močové a pohlavní, *apparatus urogenitalis*, se skládá ze dvou anatomických jednotek, jedná se o orgány ústrojí močového a ústrojí pohlavního. Ženské pohlavní orgány byly probrány v předchozí kapitole, proto se budeme věnovat pouze anatomii ústrojí močového a mužskými pohlavními orgány. (8)

3.1 Anatomie ústrojí močového

K ústrojí močovému patří několik anatomických jednotek. Ledviny (pravá a levá), močovody, močový měchýř a močová trubice. (8)

3.1.1 Ledvina (ren)

Ledvina je párový orgán, uložený v břišní dutině v bederní krajině. Charakteristický tvar fazolového bobu o rozměrech: délka 10-12 cm, šířka 5-6 cm, tloušťka 4 cm. Uprostřed mediálního okraje ledviny se nachází zářez, který přechází v jamku, *sinus renalis*. V jamce se nachází pánvička ledvinná, *pelvis renalis*, kalichy ledvinné, *calices renalis* a větve ledvinných cév a nervů. Ledvina je obalena tukovým pouzdrem a ledvinnou fascií. Na průřezu ledviny je patrné, že je tvořena kůrou, *cortex renalis*, a dřením, *medulla renalis*, dobře rozlišitelné histologickou a i pouhým okem patrnou strukturou. Dřeň je tvořena 10-15 ledvinnými pyramidami, *pyramides renales*, s charakteristickým kuželovitým tvarem a vrcholem směřujícím do sinu ledviny. Vrcholky pyramid se spojují a vytvářejí bradavku, *papilla renalis*. Papilla je obejmata malým kalichem, který se spojuje s ostatními a vytváří velký kalich. Ty se spojují a vytváří ledvinnou pánvičku. Kůra ledviny má sílu 5-7 mm, lemují základny pyramid a vysílá mezi ně sloupce ledvinné, *columnae renales*. Nejvýznamnějším funkčním útvarem v ledvině jsou ledvinné kanálky, *tubuli renales*, z nichž každý leží v kůře jako slepý váček, který v podobě pouzdra, Bowmanovo pouzdro, obkružuje cévní klubičko, *glomerulus*. Toto klubičko vytváří společně s pouzdrem ledvinné tělíčko, *corpusculum renale*. (5) Močové kanálky tvoří v kůře stočené kanálky, které se po překročení hranice mezi kůrou a dřením narovnávají a poté vytvářejí Henleovu kličku. Druhým koncem se spojují do papilárních vývodů vyúsťujících ve vrcholcích papil. (5)

3.1.2 Močovod (ureter)

Jedná se o párový trubicovitý útvar vycházející z ledvinné pánvičky a ústící do močového měchýře. Je dlouhý 30 až 35 cm s nestejným průřezem. Stěna močovodu je tvořena ze 3 vrstev. *Adventicie*, svaloviny a sliznice.

3.1.3 Močový měchýř (vesica urinaria)

Močový měchýř je dutý, nepárový orgán s bohatou svalovinou, uložený v dutině pánve. Velikosti a tvarem se mění podle stupně naplnění. Naplněný měchýř má hruškovitý tvar. Kapacita měchýře je až 750 cm³. Svalová vrstva se skládá ze tří částí. Zevní podélná, střední vrstva (na hrdle měchýře vytvářející hladký sval svírací, *m.sphincter vesicae*) a vrstva vnitřní. Mukózní sliznice je tvořena mnohvrstevnatým epitelem. Na přední části spodiny měchýře jsou tři otvory, dvě ústí močovodů a otvor močové trubice, vytvářející trojúhelník. (5)

3.2 Fyziologie ústrojí močového

Ledviny jsou hlavním exkrečním orgánem organismu a zároveň představují hlavní efektor dynamické homeostázy extracelulární tekutiny. Vedle vylučovací funkce plní ledviny i funkci syntetickou, tvoří renin¹⁵. Ledviny se podílí mimo jiné na konečné metabolizaci odpadních produktů, eliminaci konečných produktů biotransformace xenobiotik, udržování relativně konstantního objemu extracelulárních tekutin, nebo regulaci acidobazické rovnováhy. Hlavní funkční jednotkou je nefron. V každé ledvině je asi 1,2 milionů nefronů. Jsou uspořádány společně s cévami způsobem umožňujícím filtraci, resorpci (*reabsorpci*, zpětné vychytávání nejrůznějších látek z moči zpět do krevního řečiště) a exkreci (*sekreci*, opak resorpce) endogenních a exogenních látek. Nefron se skládá z glomerulu a systému kanálku viz výše. (9)

3.2.1 Ledvinné tělísko

Je tvořeno Bowmanovým pouzdem a glomerulem. Funkce ledvinného tělíška je tvorba primární moči, cca 180 l/24 hodin. Ultrafiltrát odpovídá složení krevní plazmy bez bílkovin, tedy prakticky i bez onkotického tlaku. Pokud je libovolná látka vázána na bílkoviny krevní plazmy, nemůže být filtrována. (7)

3.2.2 Tubulární systém

V tubulárním systému dochází ke zpětné reabsorpci primární moči a opačným směrem k sekreci cizorodých látek. V proximálním tubulu dochází k reabsorpci asi 75 % primární moči. V sestupné části pak k resorpci vody přes aquaporinopvé kanálky. Ve vzestupné části k resorpci NaCl a NaHCO₃. Distální tubulus zajišťuje sekreci Na⁺ (za účasti aldosteronu), Cl⁻, HCO₃⁻ a fosfátů. A v poslední části tubulárního systému tzv. sběracím kanálku dochází ke konečné úpravě cca 10 l tubulární tekutiny na definitivní moč (tj. cca 0,5 – 1% GF, denní množství moči je 1 – 1,5 l). Zpětná resorpce vody je kontrolována vazopresinem (ADH). (7)

¹⁵ Renin je enzym, který se tvoří poblíž glomerulů v kůře ledvin, konkrétně v buňkách juxtaglomerulárního aparátu.

3.2.3 Regulace činnosti ledvin

Soubor mechanismů zajišťujících řízení průtoků krve a mechanismů řízení procesů v tubulech. Hlavními mechanismy řízení cirkulace jsou systém renin-angiotenzin II, se silným vazokonstrikčním efektem v oblasti vas efferens, dále vazokonstrikcí zprostředkovanou sympatikem a vazodilatačními účinky NO a prostaglandinů. Mechanismy řízení procesů v tubulech jsou založeny na účincích ADH, aldosteronu, a parathormonu.

3.3 Anatomie mužských pohlavních orgánů

K mužským pohlavním orgánům patří varlata, nadvarlata, chámovody, vajíčky semenné, předstojná žláza, pyj a šourek. Dělí se na vnitřní a zevní pohlavní orgány. (5)

3.3.1 Varle (testis)

Jedná se o párovou žlázu uloženou v šourku. Jedná se o zploštělý orgán z boku ováný. Průměrná délka je 4.5 cm, šířka 3 cm. Varle je zavěšeno na semenném provazci, *funikulus spermaticus*. Na zadním okraji varlete leží nadvarle, *epididymis*. Varle je tvořeno pevným vazivovým obalem, *tunica albuginea* od níž vstupují dovnitř přepážky, které dělí varle na lalůčky. Lalůčky obsahují 3 až 4 stočené semenotvorné kanálky. Stočené kanálky jsou vystlány zárodečným epitelem, z něhož se tvoří spermie. Kanálky se spojují a vytváří síť, ze které vystupuje až 1á vývodu do hlavy nadvarlete. Varle i nadvarle jsou uloženy ve vakovitém obalu, *tunica vaginalis testis*. (5)

3.3.2 Chámovod (ductus deferens)

Je párový útvar, který má podobu silné trubice o průměru 3 mm, který začíná na *cauda epididymis*, a ústí společně s vývodem semenného vajíčku do *pars prostatica urethrae*. Konečný úsek chámovodu se zužuje a spojuje se s vývodem semenného vajíčku ve společný, *ductus ejaculatorius*. (5)

3.3.3 Vajíčky semenné (vesiculae seminales)

Párový orgán uložený na spodině močového měchýře. Mediálně od obou vajíčků je uložena koncová část chámovodu, se kterou se u báze prostaty spojují. Ductus ejaculatorius se pak po průchodu prostatou otevírá na sliznici prostatické části uretery. Semenné vajíčky produkují hustý, zásaditý sekret tvořící největší část ejakulátu. (4)

3.3.4 Žláza předstojná (prostata)

Prostata je nepárový svalově žláznatý orgán uložený pod močovým měchýřem. Žlázou prochází močová trubice a oba *ductus ejaculatorii*. Prostata se skládá z levého a pravého laloku spojených vazivově svalovou tkání. Velikost a váha žlázy se mění věkem. Prostatické žlázy vylučují sekret, který se při ejakulaci mísí se spermii a tvoří 15–30 % ejakulátu. (5) (10)

3.3.5 Pyj (penis)

Zevní mužský pohlavní úd. Skládá se z houbovité topořivé tkáně, tvořící tři topořivá tělesa. Párové *corpus cavernosum penis* a nepárové *corpus spongiosum penis*. Zadní část pyje, zvaná kořen, je krytá kůží šourku a je nepohyblivá. Na pohyblivé části je rozlišeno tělo pyje, *corpus penis*, a žalud, *glans penis*. Penis je zakončen žaludem kónického tvaru. Na vrcholu žaludu se otevírá močová trubice. Kůže penisu je tenká a tažná. Kůže obklopující žalud se nazývá předkožka, *praeputium*. Topořivá tělesa penisu jsou cylindrického tvaru. Nepárové topořivé těleso obsahuje ureteru. (5)

3.3.6 Mužská trubice močová (urethra maskulina)

Je dlouhá přibližně 20 až 23 cm. Dělí se na tři úseky. *Pars prostatica*, *pars membranacea* a *pars spongiosa*. Urethra vychází z močového měchýře a sahá až ke svému ústí na vrcholu žaludu. V prostatické části do močové trubice ústí *ductus ejaculatorii*. Lumen urethry je různý a mění v závislosti na okolních tkáních. Močová trubice je kryta obalem z elastických vláken se zřetelnou svalovou vrstvou pouze v prostatické a membranózní části.

3.3.7 Šourek (skrotum)

Skrotum je kožní duplikatura obsahující varlata, nadvarlata a kaudální úseky semenných provazců. Skládá se z kůže a několika dalších vrstev. Je tenká, bez podkožní tukové vrstvy, svařtělá. Dutina šourku je rozdělena přepážkou na dvě poloviny.

3.4 Fyziologie mužských pohlavních orgánů

Mužské pohlavní orgány stejně jako ženská zastávají řadu nezbytných úloh. Hlavním úkolem je tvorba pohlavních buněk – spermií. Varlata se podílejí i na tvorbě pohlavních hormonů. Systém je řízen kaskádou hypotalamus-hypofýza-varle.

3.4.1 Spermioogeneze

Spermie je zralá mužská pohlavní buňka o délce 55-66 μm . Skládá se z hlavičky a bičíku. Zralá spermie se pohybuje rychlostí 10-60 $\mu\text{m/s}$. Vlastní vývoj spermii probíhá uvnitř semenotvorných kanálků, vystlaných semenotvorným epitelem, který je tvořený vlastním spermiogenním epitelem a Sertoliho buňkami. Spermioogeneze se skládá ze 3 korek. Fáze množení, fáze růstu a fáze zrání. Jde o proces, při kterém se kmenová buňka (spermatogonie) meioticky dělí, prolifерuje a konečnou transformací se mění na spermatozou. Jednotlivá vývojová stadia mají označení spermatogonie-spermatida-spermatozoon. Celý proces je řízen hypofyzárními gonadotropními hormony a trvá přibližně 64 dnů.

(11)

3.4.2 Sekrece pohlavních hormonů

Endokrinní elementy varlat, Leydigovy buňky, se nacházejí v intersticiu, které zabírá přibližně 10–15 % varlat a vyplňuje oblast mezi semenotvornými kanálky. Jejich hlavní funkcí je sekrece testosteronu, hormonu ze skupiny androgenů. Varlata zajišťují produkci ze 2/3, zbylá jedna třetina je zajištěna produkcí v nadledvinkách. Androgeny jsou endokrinně vylučovány přímo do krve, kde jsou transportovány vázané na globulin, konkrétně SHBG. (4)

3.4.3 Fyziologické účinky pohlavních hormonů

Testosteron a jeho deriváty pasivně difundují do buněk cílové tkáně, kde se naváží na androgenní receptor a poté vytvoří komplex hormon-receptor, který vstupuje do jádra a navozuje tvorbu nové mRNA a tím i vznik specifického proteinu. Testosteron má zásadní vliv v embryonálním období, kdy určuje vývoj mužského fenotypu. Je nezbytný pro správný průběh spermiogeneze a zásadně ovlivňuje sekundární pohlavní znaky. Mimo to ovlivňuje mužské pohlavní chování a svými anabolickými účinky podporuje proteosyntézu. Zároveň zesiluje tvorbu kostí (zvyšuje objem kostní hmoty a ukládání kalcia) a stimuluje růst svalů. Při jeho zvýšené hladině se projevuje negativní vliv na kvalitu kůže.

3.4.4 Regulace činnosti mužských pohlavních orgánů

Systém je řízen kaskádou hypotalamus-hypofýza-varle. Podobně jako u žen, hrají v regulaci zásadní význam hormony hypotalamu a hypofýzy. Hypotalamus produkuje gonadoliberin, který ovlivňuje tvorbu hypofyzárních hormonů LH a FSH. Ty ovlivňují produkci androgenů ve varleti. Dále se na regulaci podílejí estrogény a progesteron. Negativní vliv na tvorbu testosteronu mohou mít i glukokortikoidy a stresové faktory.

3.5 Základní přehled urologických onemocnění

3.5.1 Vrozené vývojové vady

Problematika je součástí zejména dětské urologie. Vrozené vady močového ústrojí se mohou klinicky projevit až v dospělosti, ale díky moderním diagnostickým metodám se dá řada vad rozpoznat ještě během těhotenství. Výskyt vývojových vad močového ústrojí je asi u 7 % dětí. Podkladem je složitý embryologický vývoj močového a pohlavního ústrojí. Tyto vady můžeme dále rozdělit dle jednotlivých anatomických segmentů. (8)

3.5.1.1 Vrozené vady ledvin

Mezi vrozené vady ledvin patří nejčastěji polohové a tvarové vady a změny v počtu a objemu ledvin. Abnormální je pak i vyústění cév a močovod je přizpůsoben poloze. Některé stavy nejsou slučitelné se životem a dochází k úmrtí plodu. Známou vrozenou vadou je podkovovitá ledvina (*ren arcuatus*). Jde

o dvě ledviny srostlé dolním pólem vazivovým pruhem. Ledviny bývají normální velikosti s normální funkcí.

3.5.1.2 *Vrozené vady pánvičky ledvinné a močovodu*

Změny pánvičky jsou nejčastěji způsobeny překážkou v okolí pánvičky. Dochází k jejímu rozšíření. To je způsobeno buď mechanickým (stenóza, vysoký odstup močovodu aj.) nebo dynamickým vlivem (ochablá pánvička, porucha šíření peristaltické vlny). Léčba je chirurgická. Vady močového měchýře můžeme rozlišit na vady způsobené anomáliemi jiných močových orgánů, jako jsou nadpočetné močovody, ureterokéla¹⁶. A vady bez anatomických důvodů. Megaurether, neboli patologické rozšíření močovodu může být způsobeno mnoha faktory. Obstrukcí, nádorem, vaskulární kompresí, diabetem insipidem i uroinfekcí. Častý problémem je také vezikouretrální reflex. Jedná se o zpětný tok moče insuficientní vezikouretrální junkcí zpět do močovodu či až do ledvinné pánvičky, což má za následek opakované infekty močových cest a chronickou intersticiální nefritidu. (8)

3.5.1.3 *Anomálie močového měchýře*

Extrofie močového měchýře neboli kompletní rozštěp močového měchýře a uretry daný defektní fúzí dolní části stěny břišní, genitálií a stydkých kostí. Chybí i přední stěna měchýře i stěna břišní, trigonum s močovody vyúsťují na přední stěnu břišní. Nejlehčí formou této vady je epispadie uretry. Sliznice měchýře na přední stěně břišní je otevřená, dochází k sekundárním zánětům a dlaždicobuněčné metaplázii, k cystitis chronica a k fibróze. Prostata a varlata jsou normálně vyvinuty. Léčba je chirurgická na specializovaném pracovišti dětské urologie. (8)

3.5.1.4 *Kryptochorismus*

Jedná se o varle nepřítomné v šourku. Kryptorchismus nacházíme u 5 % donošených chlapců. Varle potřebuje k vývoji nižší teplotu, než je tělesná. Není-li varle v šourku do 2. roku života chlapce, dochází k ireverzibilním změnám způsobujícím infertilitu. Kryptorchismus je významná prekanceróza nádorů varlete. Léčba se zahajuje po 1. roce. Konzervativní způsob zahrnuje podávání choriového gonadotropinu. Ten stimuluje Leydigovy buňky k produkci testosteronu, čímž se sestup dokončí. Možností je také chirurgická léčba. (8)

Farmakoterapie: choriový gonadotropin

3.5.1.5 *Intersexualita*

Je to stav, kdy není možné dle zevních pohlavních znaků určit pohlaví jedince. Výskyt je až 3-5% novorozenců. Genetické (chromozomální) pohlaví je určeno v momentě fertilizace dle pohlavního chromozomu spermie, tedy zygota obsahující chromozomy XX je ženské pohlaví a XY mužské pohlaví.

¹⁶ Ureterokéla – balónkovité vyklenutí sliznice ureteru do močového měchýře.

H–Y antigen z Y chromozomu vede k vývoji varlat, v jeho nepřítomnosti se vyvíjejí vaječníky. Tzv. gonádové pohlaví. Bez hormonálního vlivu (tedy i bez vaječnicků) dojde k vývoji ženských genitálií. K vývoji mužských genitálií je nutná testikulární sekrece z Wolffových vývodů (vývod mezonefros), takže se vytvoří nadvarlata, chámovody a semenné vajíčky. Z genitálního hrbolku vzniká penis, spojením labioskrotálních záhybů šourek a účinkem fetálního testikulárního hormonu inhibinu (MIF – Müllerian Inhibiting Factor) dochází k degeneraci Müllerových vývodů, ze kterých se jinak tvoří tuba, uterus a vagína. U ženy se z genitálního hrbolku vytvoří poštváček, labia jsou rozdělena a Wolffovy vývody degenerují. (8) Nejčastější příčina intersexuality je defekt biosyntézy testosteronu (vede k mužskému pseudohermafroditismu) a adrenogenitální syndrom¹⁷ (vede k ženskému pseudohermafroditismu).

3.5.2 Infekce močových a pohlavních cest

Močový trakt je za normálních okolností od distální uretry výše sterilní. Hlavní význam hraje odplavování bakterií proudem moči, fagocytární schopnost urotelu a produkce imunoglobulinu A. Při narušení těchto obranných mechanismů vnikají různé typy infekcí močových cest (IMC). Je velmi běžné onemocnění, které postihuje obě pohlaví. Jedná se o druhé nejčastější infekce lidského organismu. Faktory predisponující k uroinfekci jsou nespecifická i specifická pro dané pohlaví. U žen je uretra krátká a je otevřená do poševního vchodu, který je kontaminován mikroorganismy. Nespecifickými faktory je například nedokonalé vyprazdňování močového měchýře, vezikouretrální reflex, imunosupresivní faktory aj. Hlavními a běžnými patogeny IMC jsou bakterie (Gram-negativní- E.coli, klebsiella, proteus, pseudomonas, Gram-pozitivní-streptococcus, staphylococcus) kandidy a viry. IMC se klinicky manifestují následujícími stavy: septikémie, pyelonefritida, ledvinový absces, prostatitida. Každá infekce může být akutní nebo chronická. Akutními stavy se myslí septické stavy, kdy infekce pronikla do krevního oběhu, projevující se horečkou a celkovou tělesnou slabostí (10). Při terapii je důležitý příjem tekutin zvyšující clearance bakterií, pečlivá hygiena a správná volba antibiotika. V antibiotické léčbě se využívá nejčastěji nitrofurantoin, Co-trimoxazol, sulfametoxazol, ampicilin, ampicilin, cefalosporiny, fluorochinolony. (9)

Farmakoterapie: ATB, spasmolytika, analgetika-antipyretika

¹⁷ Defekt tvorby kortizonu vede k jeho nedostatku, zpětnově se zvyšuje ACTH. ACTH stimuluje kůru nadledvin a to vede k nadprodukci androgenů.

3.5.2.1 Akutní renální infekce

Většinou se jedná o ascendentní infekci¹⁸. Poškození a rozsah onemocnění závisí na druhu mikrobiálního kmene. Nejčastějším infekčním patogenem jsou kmeny *Escherichie coli*. Příznaky celkového onemocnění jsou malátnost, nechutenství, teploty, tlak v bedrech, bakteriurie, hematurie.

3.5.2.2 Chronická pyelonefritida

Jedná se o kombinaci jizvení ledviny s močovou infekcí. Může to být následek vezikoureterálního refluxu a infekce či opakovaných atak akutní pyelonefritidy. (10)

3.5.2.3 Akutní bakteriální cystitida

Obvykle následek ascendentní bakteriální infekce z perinea. Zvláště běžná u žen (díky krátké uretře). Často dochází k cystitidě v souvislosti s pohlavním stykem. Dochází k dysurii, moč často zapáchá a může být hematurická.

3.5.2.4 Prostatitida

Akutní, chronické infekční či abakteriální onemocnění prostaty. Nemocní jsou dospělí muži všech věkových skupin. Mívají bolesti na hrázi, v oblasti sakra, suprapubicky, v tříslech, močové symptomy – polakisurie, urgence a dysurie. Bývá bolestivá ejakulace, hemospermie. Při akutní prostatitidě jsou teploty, pocení, celková nevolnost.

3.5.2.5 Epididymitida

Vyskytuje se vzácně před pubertou, jinak ve všech věkových skupinách. Infekce se do nadvarlete dostává z prostatické uretry a semenných váčků či hematogenně. Predisponující faktory jsou IMC, sexuálně přenosné choroby, instrumentace uretry. Začátek bývá často náhlý, s bolestmi a progresivně narůstajícím otokem skrota, horečky, zimnice, třesavka.

3.5.2.6 Uretitida

Viz kapitola 3.5.6.

3.5.2.7 Urogenitální tuberkulóza

Incidence ve vyspělých zemích je 1:100 000 obyvatel za rok. Působí ji *mycobacterium tuberculosis*, která se dostává do močového traktu krevní cestou z primárního ložiska kdekoliv, většinou z plic. Dochází k patologickým změnám na orgánech což má za následek problémy s močením, zvýšenou bolestivost, celkovou ochablost. Léčba pomocí kombinace chemoterapeutik (izoniazid, rifampicin, pyrazidamid) a to po dobu až 6 měsíců.

¹⁸ Ascendentní infekce – infekce přes uretru do měchýře

3.5.3 Urolithiáza

Urolitiáza je stav, kdy se v orgánech vylučovací soustavy, vytvářejí močové kameny. Je způsobena vysoký příjem rafinovaných cukrů a živočišných proteinů s nízkým obsahem vlákniny. Její incidence se pohybuje kolem 0,1 – 0,3 %. Mnohem častěji je urolitiáza u lidí se sedavým zaměstnáním. Mechanismus tvorby močových kamenu není plně znám, ale podílí se na něm řada faktorů. Nejčastějším vznikem konkrementů je chemická reakce, kdy v přesyceném roztoku dochází k prosté precipitaci (9). Urolithiázu můžeme dělit dle lokalizace na kalcifikaci v renálním parenchymu, v kalichu, v pánvičce, v močovodu, v močovém měchýři a v uretře. Urolithiáza se manifestuje jako renální kolika, tzn. kruté bolesti v bedrech a podbřišku doprovázené nauzeou. Mohou se objevovat poruchy trávení, obštipace. Léčba akutního záchvatu spočívá v podávání analgetik a spazmoanalgetik. Vysoká diuréza je také žádoucí a proto se používají také thiazidová diuretika. Laparoskopicky se provádí chirurgické odstranění kamenů. Důležitá je prevence urolitiázy. Nespecifická opatření spočívají v dostatečném příjmu tekutin. Příjem minimálně 3 l za den, pít i na noc asi 500 ml, při nočním močení znovu vypít 500 ml. Pivo ve větším množství není vhodné, obdobně ani čaj a káva. A dále omezit stravu bohatou na puriny (vnitřnosti, maso, luštěniny, alkohol). Specifická opatření se stanovují dle typu litiázy. (9)

Farmakoterapie: diuretika, analgetika, spasmolytika, citrát draselný nebo bikarbonát sodný

3.5.4 Obstrukční anatomická uropatie

Obstrukční uropatie můžeme rozdělit na vrozené (viz kapitola vrozené vývojové vady 3.5.1) a na získané. Získanými se myslí benigní hyperplazie prostaty (BHP), karcinom prostaty (viz kapitola Uroonkologie 3.5.5) a strukturou uretry, která může být poškozena např. traumatem.

3.5.4.1 Obstrukce horních cest močových

Prolongovaná obstrukce horních cest močových vede k funkčnímu poškození ledvin. "Při obstrukci ureteru pokračující produkce moče vede k distenzi nad místem obstrukce. Následkem je zvýšení intraureterálního a intrapelvického tlaku. Tento tlak je přenášen přes papily do nefronů a neguje filtrační gradient v glomerulech (ten je 6–12 mm Hg). Ubývá tím močového ultrafiltrátu, průtok krve ledvinou je menší, klesá hodnota glomerulární filtrace, ledvina postupně ztrácí koncentrační schopnost, objevuje se pyelointersticiální reflux dochází postupně k devastaci ledviny" (8)

3.5.4.2 BHP

Jedná se o nejčastější benigní onemocnění mužů po 60 roce života. Prevalence BHP se u mužů udává v rozmezí 15-40%. Prostata je ve svém růstu a funkci závislá na androgenech a estrogenech. Zatímco v růstu prostaty v pubertě dominují androgeny, tak v pozdějším věku se významněji uplatňují estrogény. Při vzniku BHP dochází především ke zbytnění fibromuskulárního stromatu. Příznak jsou

různé. Nejčastěji se jedná o LUTS (lower urinary tract symptoms- příznaky iritační (nykturie, polakisurie) a příznaky obstrukční (dysurie, retence, inkontinence)). Farmakologická léčba spočívá v podávání alfa-blokátorů (alfuzosin,tamsulosin,doxazosin), blokátorů alfa reduktázy (finasterid), a fototerapii. Možností je také chirurgická léčba, kdy dochází k prostatektomii. Mezi alternativní metody léčby BHP patří termoterapie, vizuální laserová ablace prostaty, intersticiální laserová koagulace aj. . (9)

Farmakoterapie: alfuzosin, tamsulosin, doxazosin, finasterid

3.5.5 Uroonkologie

Uroonkologie tvoří nejzávažnější kapitolu v urologické praxi. Ve velkých urologických centrech tvoří pacienti s urologickými malignitami 1/3 až 1/2 hospitalizovaných. U mužů tvoří urologické malignity čtvrtinu všech maligních onemocnění (8). Symptomatologie u většiny nádorových onemocnění je podobná, je doprovázena bolestí a tělesnou slabostí. Léčba je medikamentózní a operativní. Důležitá je prevence a včasná diagnostika.

Farmakoterapie: cytostatika, analgetika

3.5.5.1 Nádory ledvin

Ledvinné nádory můžeme rozdělit na nádory parenchymu a nádory pánvičky, kalichů a močovodů. V případě nádorů parenchymu je etiologie většinou neznámá a multifaktoriální (genetická predispozice, kouření, radiace, obezita). Nádory pánvičky, kalichu a močovodů jsou nejčastěji způsobeny vlivem chemických látek a chronického dráždění sliznice. Karcinom často metastazuje krevní cestou do plic, kostí, CNS a jater. Symptomatologie je podobná jako u jiných urologických onemocnění – hematurie, bolest, dysurie. Častá je i celková tělesná slabost, úbytek na váze, hypertenze aj...

3.5.5.2 Nádory močového měchýře a prostaty

Nádory močového měchýře Jsou druhou nejčastější malignitou urogenitálního traktu. První místo zaujímají karcinomy prostaty. Etiologie je stejná jako u ledvinných nádorů. Symptomatologie je opět velice podobná a shodná s jinými onemocnění, důležitá je proto včasná a správná diagnostika. Vztah mezi karcinomem prostaty a BHP je nejasný, ale v 80 % případu karcinomu je BHP přítomná. (9)

3.5.5.3 Nádory varlat

Nádorové onemocnění varlat je poměrně vzácné. Častější výskyt je v mladším věku s vrcholem kolem 5. a 20. roku života. Rizikovým faktorem je pak kryptorchismus, tříselná kýla, familiární výskyt, trauma.

3.5.5.4 *Karcinom penisu a scrota*

Jedná se o méně časté nádory. Méně časté jsou u obřezaných mužů. Smegma je totiž kancerogenní a její odstranění umožňuje lepší hygienu. Tumory rostou jako bradavice či vředy na glans penis. Tumor je obvykle skryt předkožkou a projeví se teprve až bolestí, zápachajícím výtokem a krvácením (9).

3.5.6 **Uretritida**

Je zánětlivé onemocnění močové trubice, které se může snadno šířit do jiných částí močového traktu. Nejčastěji je způsobena mikroorganismy, ale za vnikem mohou být i chemické či traumatické vlivy. Nejčastějšími mikroorganismy způsobující uretritidu jsou *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamidia trachomatis*, mykoplazmatické infekce, *Trichomonas vaginalis*, kvasinky a viry. Symptomy bývají zejména u mužů – hlenovitý výtok, a dysurické obtíže při mikci. Léčba je cílená na původce onemocnění a musí být léčena také sexuální partnerka. Chronická uretritida bývá většinou následkem špatně léčení akutní uretritidy. (9)

Farmakoterapie: ATB, antivirotika, antimykotika

3.5.7 **Neurogenní poruchy mikce**

Funkční uropatie postihují celou populaci v kterémkoliv věku. Jsou závažné nejen společensky, ale také zdravotně, kdy mohou vést k chronickému selhání ledvin. Etiologie je různá, od vrozených vývojových vad, přes dopravní nehody, metabolické poruchy až po nádory. Mikce je řízená z CNS. Inervace je parasymptická, sympatická a somatická. Neurogenní poruchy mikce se projevují jako poruchy míčního reflexu ve smyslu inkontinence, enurézy, postmikčního rezidua nebo retence.

3.5.7.1 *Inkontinence*

Stav nedobrovolného úniku moče, vniklý na podkladě poruchy míčního reflexu, změn svalové funkce nebo jiných anomálií. Inkontinence může být urgentní (motorická či senzorická), reflexní (hyperreflexní detrusor), stresová (únik bez stahu detrusoru) nebo paradoxní (z přetékání). Léčba je nastavená dle primární příčiny. Uplatňuje se medikamentózní léčba (parasymptolytika, alfa-lytika aj.), chirurgická i alternativní postupy zahrnující cvičení posilující svaly pánevního dna.

3.5.7.2 *Enuréza*

Enuréza je bezděčné pomočování. Můžeme ji rozlišit na primární (pacient nikdy nebyl v noci suchý) a sekundární (pomočování se vyvinulo po období, kdy byl pacient již v noci suchý). Primární se vyskytuje u novorozenců. Se stárnutím dítěte převládá kontrola mikce nad reflexní mikcí. Denní kontinence je běžně dosažena do 18-24 měsíce věku. Rozvoj noční kontroly je více variabilní. Při pomočování i po 5 roce věku se provádí vyšetření na vyloučení abnormalit močového traktu a indikuje se vhodná léčba.

3.5.8 Erektální dysfunkce (poruchy potence)

ED je stav definovaný jako trvalá neschopnost dosažení a udržení dostatečné erekce. Nejdůležitějším faktorem výskytu ED je věk. Zatímco dle mesechuské dotazníkové studie v 50 letech jí trpí 50% mužů, tak v 70 jich je 70%. Erektce je fyziologický stav závislý na interakci nervů, vaskulárních a tkáňových struktur a působením neurotransmiterů. Na vzniku ED se mimo věku podílejí psychické a organické příčiny. Psychogenní ED se vyskytuje u jinak zdravých jedinců, je spojena s psychogenní příčinou. Organickými příčinami se míní endogenní faktory, traumata, poruchy přítoků krve, lékové a drogové interakce, diabetes mellitus, ICHS, Alzheimerova choroba. Medikamentózní léčba lehké a těžší formy ED je založena na skupině inhibitorů fosfodiesterázy. (9)

Farmakoterapie: inhibitory fosfodiesterázy

3.5.9 Renální insuficience

Renální insuficience je stav, kdy ledviny nejsou schopné odstraňovat z těla dusíkaté odpadní látky. Což se projeví hromaděním těchto látek v těle mající za následky těžké stavy hyperkalemie a urémie. Renální insuficience dělíme na akutní a chronickou.

Farmakoterapie: diuretika, analgetika

3.5.9.1 Akutní ledvinná nedostatečnost

Tvoří se málo moče a hlavním příznakem je oligurie až anurie. Příčiny mohou být jak renální, tak způsobené poškozením jiným orgánových soustav. Urologickými příčinami se myslí prerenální (dehydratace, hypotenze, atherosklérotická renálních artérií), renální (glomerulonefritida) a subrenální (blokádá odtoku moče, obstrukce močových cest). Insuficience se projevuje ledvinnou kolikou, anurií, retencí.

3.5.9.2 Chronická ledvinná nedostatečnost

Dlouhodobě snížená kreatinová clearance. Kreatinin v séru stoupá nad 200 $\mu\text{mol/l}$. Etiologie ChLN jsou primární onemocnění ledvin (Glomerulonefritis, pyelonefritis) a sekundární onemocnění ledvin (diabetická nefropatie, reflexní nefropatie). Symptomatologicky lze rozlišit od akutní nedostatečnosti změnou barvou pokožky do šeda, celkovou slabostí, nauseou aj.. Léčba se stanovuje podle hodnot kreatininu. Možností je dialyzační léčení medikamentózní léčba a transplantace ledvin.

4 Seznam léků používaných v urologické a gynekologické praxi v ČR dle ATC klasifikace

Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv (zkráceně ATC-klasifikace) je mezinárodní systém třídění léčiv. Systém byl poprvé publikován v roce 1976. Léčiva jsou tříděna do skupin podle účinků na jednotlivé orgány a jejich soustavy, farmakologického působení a chemické struktury. Na základě toho je jim přidělen sedmimístný kód. (12)

Ve výčtu jsou LL dostupné na českém trhu dle SÚKLu.

4.1 A - Trávicí trakt a metabolismus

4.1.1 A03 - Léčiva k terapii funkčních poruch trávicího traktu

Papaverin a deriváty - drotaverin

Syntetická anticholinergika v kombinaci s analgetiky - pitofenon a analgetika

4.2 G - Urogenitální trakt a pohlavní hormony

4.2.1 G01 – Gynekologická antiinfektiva a antiseptika

ATB – natamycin, klindamycin

Chinolinové deriváty – dequalinium

Imidazolové – metronidazol, klotrimazol, mikonazol, ekonazol, ornidazol, isokonazol, ketokonazol, flutrimazol

Jiná antiinfektiva a antiseptika – nifuratel, jodovaný povidon, ciklopirox, *Lactobacillus fermentum*

4.2.2 G02 – Jiná gynekologika

Uterotonika – methylergometrin, dinoprost, dinoproston, misoprostol

Hormonální kontraceptiva lokální – nitroděložní tělísko, nitroděložní tělísko s progestinem, vaginální kroužek s progestinem a estrogenem

Jiná gynekologika – bromokryptin, lisurid, karbergolin, chinagolid, ibuprofen, naproxen, benzydamin, atosiban

4.2.3 G03 – Pohlavní hormony a modulátory genitálního systému

Hormonální kontraceptiva k systémové aplikaci - levonorgestrel a ethinylestradiol, desogestrel a ethinylestradiol, gestoden a ethinylestradiol, norgestimát a ethinylestradiol, drospirenon a

ethinylestradiol, norelgestromin a ethinylestradiol , nomegestrol a estradiol, chlormadinon a ethinylestradiol, dienogest a ethinylestradiol, medroxyprogesteron, levonorgestrel, ulipristal

Androgeny - 3-oxoandrosten(4) deriváty

Estrogeny - estradiol, estriol, tibolon

Progestiny - progesteron, dydrogesteron, dienogest, norethisteron, lynestrenol, ethisteron

Androgeny a ženské pohlavní hormony v kombinaci – testosteron a estrogen

Progestiny a estrogeny v kombinaci - norethisteron a estrogen, dienogest a estrogen

Gonadotropiny a jiné látky stimulující ovulaci – choriový gonadotropin, menotropin, urofolitropin, folitropin, lutropin, klomifen,

Antiandrogeny – cyproteron

Jiné pohlavní hormony a modulátory genitálního systému – danazol, mifepriston, ulipristal

4.2.4 G04 – Urologika

Urologika – rozpouštědla močových kamenů

Léčiva k terapii zvýšené frekvence močení a inkontinence- oxybutynin, propiverin, tolterodin, solifenacin, trospium, fesoterodin, mirabegron

Léčiva používaná při poruchách erekce - alprostadil, sildenafil, tadalafil, vardenafil, dapoxetin,

Léčiva k terapii benigní hyperplazie prostaty - alfuzosin, tamsulosin, terazosin, tamsulosin a dutasterid, tamsulosin a solifenacin, finasterid, dutasterid

4.3 J – Antiinfektiva pro systémovou aplikaci

4.3.1 J01 – Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci

Tetracykliny - doxycyklin

Amfenikoly – chloramfenikol

Beta – laktamová antibiotika – ampicilin, amoxicilin, benzylpenicilin, fenoxymethylpenicilin

Jiná beta-laktamová antibiotika – cefazolin, cefadroxil, cefuroxim, cefprozil, cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon, cefixim, cefepim, meropenem

Sulfonamidy a trimethoprim – trimethoprim, sulfamethoxazol a trimethoprim

Makrolidy, linkosamidy – erythromycin, spiramycin, roxithromycin, klarithromycin, azithromycin, klindamycin

Fluorochinolony – ofloxacin, ciprofloxacin, pefloxacin, norfloxacin

4.3.2 J02 – Antimykotika pro systémovou aplikaci

Antimykotická antibiotika – amfotericin B

Triazolové deriváty – flukonazol, itrakonazol

Jiná antimykotika pro systémovou aplikaci – kaspofungin, mikafungin

4.3.3 J05 – Antivirotika pro systémovou aplikaci

Nukleosidy a nukleotidy – aciklovir, ribavirin, gancyklovir

Inhibitory proteázy – ritonavir

Nukleosidové a nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy - zidovudin, lamivudin, abakavir, adefovir

4.4 M – Muskuloskeletární systém

4.4.1 M01 – protizánětlivá a protirevmatická léčiva

Deriváty kyseliny octové a příbuzná léčiva – indometacin, diklofenak

Oxikamy – piroxikam, meloxikam, lornoxikam

Deriváty kyseliny propionové – ibuprofen, naproxen, ketoprofen, dexketoprofen, kyselina tiaprofenová

Koxiby – celekoxi, parecoxib, etorikoxib

Jiná nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva – nimesulid

4.5 N – Nervový systém

4.5.1 N02 - Analgetika

Kyselina acetylsalicylová a deriváty – kyselina acetylsalicylová

Pyrazolony – metamizol

Anilidy – paracetamol

5 Lékové interakce a jejich management

Léková interakce je reakce mezi lékem a jiným lékem, lékem a alkoholem, lékem a potravou nebo nápojem, lékem a doplňkem stravy, která vede k ovlivnění farmakokinetických nebo farmakodynamických vlastností. Lékové interakce jsou závažnou příčinou toxicity léčiv. Se zvyšujícím se počtem současně podávaných léků se zvyšuje i procento výskytu LI (13). Dle působení se lékové interakce dělí na synergistické (souhlasné působení dvou a více léčiv) a antagonistické (protichůdné působení). Výsledná interakce pak může být žádoucí nebo nežádoucí. Dle úrovně na které interakce probíhají, je dělíme na interakce farmakodynamické, farmakokinetické a chemické. (13) (14)

5.1 Interakce na úrovni farmakodynamické

„Mohou být způsobeny buď interakcí látek na úrovni stejných receptorů. Nebo mohou být vyvolány ovlivňováním konečných účinků látek jejich působením na odlišném místě a odlišným mechanismem.“ (15)

V prvním případě hovoříme o agonismu a antagonismu a ve druhém o aditivním efektu. Kompetitivní antagonismus je charakterizovaný jako snížení účinku jednoho nebo i obou léčiv. U nekompetitivního antagonismu dochází ke snížení účinku působením na různá cílová místa. Zvýšené riziko nežádoucího účinku je větší u léčiv s agonistickým působením. (15)

Příkladem nekompetitivního antagonismu může být současné tamsulosinu a tolterodinu projevující se retencí tekutin. Naproti tomu užívání SSRI a tramadolu vede k potenciaci účinku působením na stejné cílové místo a projeví se vznikem serotoninového syndromu. (16)

5.2 Interakce na úrovni farmakokinetické

Při farmakokinetických interakcích je ovlivněn osud léčiva v organismu. Ovlivnění nastává na úrovni absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace.

„Při nejfyziologičtějším přívodu léčiva do organismu, tj. při podání perorálním, závisí jeho absorpce (pasivní difuzí lipoproteinovou membránou anebo aktivním „carrierovým“ transportem) na charakteru lékové formy, na liposolubilitě léčiva (ve spojení s jeho konstantou pKa), na pH v jednotlivých segmentech GIT, na GI-motilitě, na střevní bakteriální flóře, na gastrointestinální biotransformační kapacitě a na průtoku krve v mezenterické oblasti.“ (13) Absorpce z trávicího ústrojí mohou ovlivnit látky měnící pH, antacida, alkalizující látky, prokinetika aj. Absorpce lokálních anestetik může být ovlivněna vasokonstriktory. Příkladem ovlivnění absorpce léčiva může být např. digoxin a metoklopramid. Současné užití obou léků vede ke snížení absorpce digoxinu. (13)

Léčivo se v krvi rozděluje na dvě frakce na volnou a vázanou. Léčiva, která jsou významně vázána na plasmatické bílkoviny, mohou být vytěsněna jinými léčivy a tím dochází k farmakodynamické interakci na úrovni distribuce. Frakce vázaná vytváří depo, zatímco volná frakce je účinná a může být dále biotransformována. Vytěšňování je důležité především u vysoce vázaných látek, kdy malý pokles ve vazebnosti zapříčiní velký nárůst volné frakce (warfarin, NSAID, PAD).

Metabolismus je ovlivněn na přes mikrosomální enzymy. Většina biotrasformací je katalyzována pomocí enzymových systémů. Nejvíce zmapovanými biotrasformačními pochody jsou ty, které jsou katalyzovány cytochromy P450 (CYP). Označení konkrétního cytochromu z rodiny P-450 se skládá z předpony CYP arabskou číslicí označující rodinu, velkým písmenem pro podrodinu a další arabskou číslicí pro označení konkrétního izoenzymu, např. CYP3A4 (13). Léčiva vůči enzymům vystupují jako substráty, inhibitory nebo induktory a tím ovlivňují rychlost eliminace léčiva. (17)

Léčiva urychlující vylučování jiné látky zkracují a snižují její účinek, naopak zpomalená exkrece může prodloužit a zesílit její efekt. Exkrece může být ovlivněna látkami měnící pH moče a tím změnou pasivní zpětné difuze nebo reakci látek s aktivním tubulárním mechanismem v proximálních tubulech nebo ovlivněním produkce moče. Např. současné podání NSAID a lithia vede ke zvýšení hladiny lithia. (13)

5.3 Interakce na úrovni chemické – farmaceutické

„Tyto interakce mohou probíhat ještě před aplikací látky, tj. mimo organismus. Mohou být způsobeny nevhodně zvolenou lékovou formou nebo interakcí fyzikálně chemického charakteru mezi jednotlivými složkami léčiv. V takovém případě hovoříme o inkompatibilitě“ (15).

5.4 Management lékových interakcí

Při řešení lékových interakcí je třeba brát v úvahu řadu okolností. Klinický význam interakce závisí na citlivosti pacienta, na dávce, délce podávání kombinace a na vlastní kombinaci léčiv. V praxi je třeba dát větší pozor na léčiva s úzkým terapeutickým rozmezím (antiarytmika, cytostatika, warfarin, ATB aj.) a na možné interakce s potravou a doplňky stravy. Při řešení je důležitá správná identifikace potencionální lékové interakce. K tomuto účelu mohou sloužit různé informační zdroje jako Thomson Micromedex, SPC, AISLP, léková informační centra, Stockley Drug Interactions nebo Interakce Infopharm - Kompendium lékových interakcí Infopharm®. K řešení interakce je nutno znát podstatu interakce, osobní a lékovou anamnézu pacienta, genetické rizika a záměr a cíle lékaře. Zvláště osobní a léková anamnéza pacienta hraje při stanovení klinické závažnosti LI významnou roli. Závažnost LI je vyšší u polymorbidních pacientů, u dětí a seniorů, u osob s oslabenou imunitou či závažným orgánovým poškozením. Možnými bariérami při řešení interakcí je neznámý výsledek interakce a její

neznámý mechanismus. Méně závažné interakce se nepostřehnou a tím se do registru nedostanou a řada interakčních komplikací není rozpoznána pro nezáměr nebo nízkou znalost terapeuta. Pro identifikaci, hodnocení a eliminaci rizik farmakoterapie se v praxi používají různé metody/algoritmy. (13)

Algoritmus SOAP, který patří k často používaným, klade velký důraz na subjektivní potíže pacienta, jeho podrobnou anamnézu a stanovení objektivních poznatků. Zkratka SOAP je akronym písmen anglických slov „subjective“, „objective“, „analysis“ a „plan“. Základem algoritmu SOAP je kvalitní zdravotnická dokumentace pacienta. (18)

Algoritmus Dader byl vyvinut ve Španělsku jako nástroj poskytování lékárenské péče. Jeho základ spočívá ve spolupráci pacienta a lékárníka. Lékárník na základě povolení pacienta může nahlížet do pacientovy zdravotnické dokumentace a analyzovat jeho farmakoterapii ze tří základních pohledů – nezbytnost podávání léčiv, bezpečnost podávání léčiv a účinnost podávaných léčiv. (18)

Profesor Vlček uvádí pro řešení lékových interakcí tzv. algoritmus SAZE, který má 4 kroky a je českou alternativou algoritmu SOAP. Dva jsou teoretické a dva zaměřeny na pacienta (16).

5.4.1 S- signál rizika

Slouží k identifikaci možné lékové interakce. Pátrání po riziku, které je charakteristické pro danou populaci nebo lékovou kombinaci. Pátrání je zaměřeno na léčiva s vysokým interakčním potenciálem. „Signálem může být i to, že léčivo má několik mechanismů vzniku interakce – jako např. u warfarinu je to na úrovni metabolismu, na úrovni srážení krve a na úrovni GIT při poškození integrity jiným léčivem“ (16).

5.4.2 A – analýza rizika

Jedná se odhadnutí rizika stanovené individuálně na základě znalostí o pacientovi. Pacient má recepty od různých lékařů, je polymorbidní nebo vykazuje neobvyklou reakci na léčbu. K analýze je třeba využít i odborných zdrojů. Pokud jsou tyto rizika dostatečně velká, přechází se k dalším krokům.

5.4.3 Z – změření rizika

Podle předchozí analýzy se stanoví reálné riziko pro pacienta tj. pátrání po jiných lécích, po záměru lékaře, zda pacient ví na co léky užívá, compliance pacienta a monitorování léčby.

5.4.4 E – eliminace rizika

Eliminace rizika spočívá v řadě možností podle závislosti na povaze problému. Může stačit poskytnutí dostatku informací o léčbě pacientovi, podpoření compliance. Konzultace s lékařem o možnostech léčby, vysazení léku nebo náhradou za jiný popřípadě vhodnou úpravou posloupnosti podávání léčiv.

(16)

Obecně lze usoudit, že řešení lékových interakcí je složitý proces, který je limitovaný znalostí dosud známých interakcí. Dostupné zdroje neobsahují dostatek informací a tím znesnadňují jejich řešení. Důležitá je spolupráce mezi farmaceutem a lékařem při odhalování a řešení těchto interakcí.

6 Praktická část

6.1 Metodika práce

Při vypracování praktické části DP jsem postupoval následujícím způsobem.

- podle seznamu LP používaných v gynekologii a urologii (viz. kap. 4) a dle databáze LP Státního ústavu pro kontrolu léčiv byly vybrány LP s přímou indikací v gynekologii a urologii, které jsou v ČR registrované a obchodované (k 1. 1. 2014).

- podle programu Kontrolní modul lékových interakcí Vademecum Infopharm® (použita byla „Elektronická verze publikace Kompendium lékových interakcí INFOPHARM 2005“. Tato edice je aktuální verzí uzavřenou k 1. 7. 2014, dále jen Vad.Inf.) (19) a Truven health analytics Micromedex® Solution (dále jen Micro.) (20) byly vyhledány interakce léčiv, které jsou označeny pojmy „závažná“ a „velmi závažná“ ve Vad.Inf. a „Contraindicated“, „Major“ a „moderate“ u Micr. (s dokumentací „excellent“ a „good“).

- potřebné informace k interagujícím látkám byly dohledány pomocí bibliografické databáze PubMed® s využitím klíčových slov (název interagujících léčiv_drug interaction).

- v případech kdy se databáze LI odvolávaly na registrační zkoušky, jsem používal SPC (souhrn údajů o přípravku) léčivých přípravků, které byly získány taktéž z databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv. (21)

- LI jsou členěny dle ATC klasifikace. U každé LL je uvedena indikace a obchodované LP s danou účinnou látkou na území ČR k 1.1.2014. Poté je interagující látka a tabulka s klinickým významem LI dle databází Vad.inf. a Micr. Za tabulkou je uvedeno riziko LI, popis LI a management LI.

6.2 Používané informační zdroje

Program Kontrolní modul lékových interakcí Vademecum Infopharm® (19)

Každá definovaná LI je zde kvantifikována pomocí tří hledisek: dle relevance literárních zdrojů, dle klinické závažnosti a dle celkového hodnocení LI.

Vysvětlení pojmů – hodnocení dle klinické závažnosti:

„Neinteraguje“ – za situace, kdy současné podávání dvou léků neinteraguje se považuje takový rozsah změn farmakokinetických nebo farmakodynamických vlastností jednoho a/nebo druhého léku, které nejsou statisticky významné na hladině významnosti $p=0,05$.

„Nezávažná LI“ – rozumí se takové případy, kdy léková interakce má malý rozsah změn farmakokinetických parametrů (vzestup c_{max} o méně než 25 % nebo pokles c_{max} o méně než 20 %, vzestup AUC o méně než 25 %, pokles AUC o méně než 25 %), a to při statistické významnosti změn na hladině významnosti $p < 0,05$.

„Málo závažná LI“ – rozumí se takové případy, kdy léková interakce má malý rozsah změn farmakokinetických parametrů (vzestup c_{max} o méně než 25 % nebo pokles c_{max} o méně než 20 %, vzestup AUC o méně než 25 %, pokles AUC o méně než 25 %), a to při statistické významnosti změn na hladině významnosti $p < 0,01$, nebo se jedná o případy s vyšším rozsahem změn, kdy posun podání jednoho léku vůči podání druhého léku vede k výraznému snížení rozsahu těchto změn (např. podání adsorpčních antacid a chinolonových chemoterapeutik).

„Středně závažnou LI“ – rozumí se takové případy, kdy léková interakce má velký rozsah změn farmakokinetických parametrů (vzestup c_{max} o 25–99 % nebo pokles c_{max} o 20–49 %, vzestup AUC o 25–199 %, pokles AUC o 25–59 %).

„Závažná LI“ – rozumí se takové případy, kdy LI má velký rozsah změn farmakokinetických parametrů (vzestup c_{max} o více než 100 % nebo pokles c_{max} o více než 50 %, vzestup AUC o více než 200 % nebo pokles AUC o více než 60 %), zároveň je třeba (u větší části pacientů) upravit dávkování jednoho nebo obou léků, protože jinak se mohou dostavit projevy nežádoucích účinků nebo toxicity.

„Velmi závažná LI“ – rozumí se takové případy, kdy léková interakce má velký rozsah změn farmakokinetických parametrů a zároveň vedla dle literárních zdrojů k projevům nežádoucích účinků, toxicity a nutnosti hospitalizace pacienta nebo k jeho smrti nebo je obecně (např. výrobcem) léková interakce považována za kontraindikaci současného podávání příslušných léků. (19)

Truven health analytics Micromedex[®] Solution (20)

Vysvětlení pojmů – hodnocení dle klinické závažnosti:

„Minor“ – LI nevyžaduje žádnou zásadní změnu v terapii. Interakce by měla mít omezené klinické účinky.

„Moderate“ – LI může mít za následek zhoršení stavu pacienta.

„Major“ – LI může být život ohrožující. Je třeba upravit terapii pro minimalizaci rizika

„Contraindicated“ – léčiva jsou kontraindikována pro souběžné použití. (20)

7 Lékové interakce

V rozdělení léčiv se budu držet seznamu ATC skupin dle SÚKLu, výjimku udělám při členění kontraceptiv, kde využiji klasifikace jiné dostupné literatury (22).

7.1 Metronidazol

Obchodované LP s metronidazolem

EFLORAN[®]

ENTIZOL[®]

KLION-D 100[®]

METRONIDAZOL B. BRAUN 5 MG/ML[®]

METRONIDAZOL-SERAG[®]

7.1.1 Terapeutická indikace

Lokální nebo systémová léčba ženské urogenitální trichomoniázy nebo kandidózy.

7.1.2 Metronidazol + disulfiram

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>závažná</i>	<i>contraindicated</i>

Obchodované LP s disulfiramem

ANTABUS 400 MG[®]

Riziko LI

Současné podání disulfiramu a metronidazolu může vyvolat vážnou CNS toxicitu projevující se psychotickými obtížemi, zmateností. (19)

Popis LI

Přesný mechanismus reakce není znám. LI je pravděpodobně způsobena synergistickým efektem metronidazolu a disulfiramu. U pacientů současně užívajících metronidazol a disulfiram byly zaznamenány symptomy akutní psychózy, které přetrvávaly 2 až 3 dny. (23)

Management

Současné podávání obou LL je kontraindikováno. Podání metronidazolu je možné až po 14 dnech od poslední dávky disulfiramu. (19)

7.1.3 Metronidazol + amiodaron

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>velmi závažná</i>	<i>major</i>

Obchodované LP s amiodaronem

AMIODARON MYLAN 200 MG ®

AMIOHEXAL 200 ®

AMIOKORDIN ®

CORDARONE ®

RIVODARON 200 ®

SEDACORON ®

Riziko LI

Při současném užití může dojít ke zvýšení plazmatických koncentrací amiodaronu, možnosti prodloužení QT intervalu.

Popis LI

Přesný mechanismu LI není znám. Předpokládalo se, že je způsobena inhibicí CYP 3A4 metronidazolem, to však nebylo ve studiích prokázáno (24). U případu 71 pacientky léčené metronidazolem došlo po třech dnech terapie k fibrilaci síní a pacientce byl aplikován nitrožilně amiodaron 450 mg. Následkem toho došlo k prodloužení intervalu QT ze 440 ms na 625 ms a vzniku arytmií. Po podávání obou LP se stav pacientky upravil zpět. (25)

Management

Současné podání obou LP je kontraindikováno.

7.1.4 Metronidazol + fluoruracil

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>závažná</i>	<i>major</i>

Obchodované LP s fluoruracilem

FLUORURACIL EBEWE ®

FLUOROURACIL ACCORD 50 MG/ML ®

FLUOROURACIL HOSPIRA 50 MG/ML INJEKČNÍ ROZTOK ®

Riziko LI

Možné zvýšení toxicity fluoruracilu. (26)

Popis LI

Mechanismus LI není přesně znám. U pacientů s kolorektálním karcinomem, léčených metronidazolem a současně fluoruracilem se vyskytla zvýšená toxicita fluoruracilu, která se manifestovala granulocytopenií, anémií, nauzeou a zvracením. (26)

Management

Současnému podání obou léčiv je vhodné se vyhnout pro zvýšené riziko toxicity fluoruracilu.

7.1.5 Metronidazol + warfarin

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení:	<i>závažná</i>	<i>major</i>

Obchodované LP s warfarinem

WARFARIN ORION 3, 5 MG ®

WARFARIN PMCS 2, 5MG ®

Riziko LI

Možnost zvýšení účinku warfarinu a zvýšení rizika krvácení. (27)

Popis LI

Přesný mechanismu LI není znám. Zvýšení účinku warfarinu může být způsobeno i infekčním onemocněním, kvůli které je metronidazol podáván. Ve studii databáze 1.7 milionu pojištěnců v USA bylo v období jednoho roku identifikováno 17895 pacientů léčených warfarinem. U 779 byl současně předepsán metronidazol. Toto současné podávání obou LP zvýšilo pravděpodobnost krvácení 1,578 krát. (27)

Management

Při současném užívání obou LP je vhodné monitorovat INR¹⁹ a snížit dávky warfarinu o třetinu. (28)

¹⁹ INR – protrombinový čas

7.2 Methylergometrin

Obchodované LP s methylergometrinem
METHYLERGOMETRINE MALEATE INJECTION 0,2 MG ®

7.2.1 Terapeutická indikace

Silné poporodní krvácení.

7.2.2 Methylergometrin + inhibitory HIV proteázy (atazanavir, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, lopinavir, fosamprenavir)

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	contraindicated

Riziko LI

Zvýšení expozice methylergometrinu provázené zvýšením rizika vzniku ergotismu²⁰. (19)

Popis LI

Mechanismus interakce spočívá ve zpomalení biotransformace methylergometrinu. Biotransformace je zpomalena působením inhibitorů HIV proteázy, které jsou inhibitory enzymu CYP3A4. Enzym je zodpovědný za biotransformaci methylergometrinu a jeho inhibice vede ke zvýšení expozice methylergometrinu.

Management

Současné podávání atazanaviru a methylergometrinu je kontraindikováno. Výrobce uvádí, že současné podávání může vést ke vzniku život ohrožujících nežádoucích účinků. (29)

7.3 Inhibitory prolaktinu – Bromokriptin

Obchodované LP s bromokriptinem
MEDOCRIPTINE ®
PARLODEL ®

7.3.1 Terapeutická indikace

Léčba hyperprolaktinémie u mužů a žen s hypogonadismem a/nebo galaktoreou.

Léčba infertilních žen s nebo bez prokazatelné hyperprolaktinémie.

Léčba pacientů s adenomem produkujícím prolaktin, léčba mikroadenomů.

²⁰ Ergotismus – parestzie v oblasti dolních nebo horních končetin, periferní vazospazmy až vzácně gangréna

Léčba cyklických benigních onemocnění mammy a cyklických významných mastalgíí.

K redukci cirkulujícího růstového hormonu jako doplněk k chirurgické a/nebo radioterapeutické léčbě u pacientů s akromegálií.

Léčba idiopatické Parkinsonovy choroby v kombinaci s nebo bez levodopy.

Prevence nebo potlačení poporodní fyziologické laktace pouze v případě, pokud je to lékařsky indikováno (jako je tomu v případě potratu, úmrtí novorozence, infekce HIV matky). (30)

- podle Vad. Inf. (19) jsou popsány pouze interakce s LL, které nejsou u nás k dispozici. Bromokriptin zvyšuje účinek ostatních derivátů námelových alkaloidů, antihypertenziv a levodopy. Jeho účinek a toxicita může být zvýšena současným užitím inhibitorů CYP3A4. (31)

7.3.2 Bromokriptin + inhibitory CYP3A4

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>závažná</i>	<i>contraindicated, major, moderate</i>

Riziko LI

Zvýšení maximálních plazmatických koncentrací bromokriptinu provázené vyšším výskytem nežádoucích účinků.

Popis LI

Bromokriptin je biotransformován na CYP3A4, inhibicí toho enzymu dochází ke zpomalení biotransformace bromokriptinu a k nárůstu jeho plazmatických koncentrací. Zvláště erythromycin může způsobit snížení clearance drog²¹. (32) (33)

Management

Závažnost LI závisí na síle inhibice enzymu. V případě souběžné léčby je třeba sledovat možné nežádoucí účinky (nauzea, zvracení) a v závislosti na síle projevu upravit dávkování nebo úplně vysadit kombinaci obou léčiv.

²¹ Clearance drog - objem plazmy, která je od látky očištěna za jednotku času

7.4 Kombinovaná hormonální antikoncepce

Jako kombinovaná forma hormonální antikoncepce se používá kombinace estrogenu a progestinu. Spektrum používaných progestinů je široké, zatímco z estrogenů se využívá pouze etinylestradiol a v jedné případě estradiol ve formě valerátu. Spolehlivost kombinované formy je vysoká. Pearlův index²² je u perorální formy asi 0,1-0,2. Hormonální kombinovanou antikoncepci můžeme rozdělit podle mnoha kritérií. Nejčastěji se používá dělení dle způsobu aplikace. Jedná se o formy perorální, transdermální a intravaginální. Jinou možností je třídění dle použitého estrogenu nebo progestinu a jejich síle. Jiné podle fázigity a cyklicity. (22)

7.4.1 Terapeutická indikace

Hormonální kontraceptivum.

7.4.2 Mechanismus účinku

Hormony v kombinované formě způsobují blokádu ovulace, která je důsledkem zásahu do zpětnovazebné regulace hypotalamo-hypofýzo-ovariální osy a blokáci tvorby gonadoliberinu a gonadotropinů. Aditivním účinkem je efekt na cervikální hlen, který se stává pro spermie nepropustným (31).

7.4.3 Estrogeny

Z estrogenů se využívají pouze dva typy. Syntetický estrogen *Etinylestradiol* a přirozený estrogen ve formě esteru *Estradiol valerát*. Syntetický estrogen je dobře absorbovatelný z GITu, biologická dostupnost 38-48 %. Maximální sérové koncentraci dosahuje za 1-2 hodiny po podání. Estradiol má krátký biologický poločas asi 1 hodinu.

7.4.4 Progestiny

Jedná se o pestrú skupinu hormonů s androgenním nebo antiandrogenním účinkem viz 2.2.2.3. Pro dosažení požadovaného cíle se volí vhodná kombinace.

7.4.4.1 Progestiny s androgenním účinkem

Mezi tyto progestiny se řadí *norethisteron acetát* a *levonorgestrel*. Jedná se o syntetické progestiny se silnějším androgenním účinkem. (22)

7.4.4.2 Progestiny s minimálním androgenním účinkem

Gestoden, *desogestrel*, *etonogestrel*, *norgestimát* a *norelgestormin* jsou syntetické progestiny s potlačenou androgenní aktivitou. *Norelgestormin* se využívá hlavně pro transkutánní aplikaci.

²² Pearlův index – vyjadřuje, kolik žen ze 100 za rok při používání dané antikoncepční metody neplánovaně otěhotní.

7.4.4.3 Progestiny s antiandrogenním účinkem

Antiandrogenní účinek vykazují *cyproteron acetát*, *chlormadion acetát* a *dienogest*. Jsou to syntetické progestiny využívané v p.o. přípravcích. (22)

7.4.4.4 Progestiny s antiandrogenním a antimineralokortikoidním účinkem

Drospirenon je jediný zástupce této skupiny. Je to syntetický progestin odvozený od spironolaktonu. *Drospirenon* má antimineralokortikoidní aktivitu, která může zabránit zvýšení tělesné váhy a dalším příznakům retence tekutin. (22)

Obchodované LP s levonorgestrel a estrogen GRAVISTAT 125 ® LEVERETTE 0,15 MG/0,03 MG POTAHOVANÉ TABLETY ® LOETTE POTAHOVANÉ TABLETY ® MICROGYNON ® MINISISTON ®
Obchodované LP s Gestoden a estrogen ARTIZIA® FEMODEN® HARMONET OBALENÉ TABLETY® KATYA® LINDYNETTE 20® LOGEST® LUNAFEM® MINESSE POTAHOVANÉ TABLETY® MIRELLE® NELYA 0,015 MG/0,06 MG® STODETTE OBALENÉ TABLETY® SUNYA® VONILLE 0,060 MG/0,015 MG POTAHOVANÉ TABLETY®
Obchodované LP s norgestimát a estrogen CILEST®
Obchodované LP s drospidone a estrogen BELANETTE® CLEONITA 0,02 MG/3 MG® DAYLETTE 3 MG/0,02 MG POTAHOVANÉ TABLETY®

DAYLLA 3 MG/0,02 MG POTAHOVANÉ TABLETY ®
 ELOINE 0,02 MG/3 MG POTAHOVANÉ TABLETY ®
 EMONA 0,02 MG/3 MG ®
 FEMINEGI 0,02 MG/3 MG ®
 JANGEE 0,02, 0,03 MG/3 MG POTAHOVANÝCH TABLET ®
 KIRGA 3 MG/0,02 MG POTAHOVANÉ TABLETY ®
 LUISEA 0,02 MG/3 MG POTAHOVANÉ TABLETY ®
 MAITALON 3 MG/0,03 MG POTAHOVANÉ TABLETY ®
 MYWY 0,02 MG/3 MG ®
 NYSSIELA 3 MG/0,02 MG ®
 RHONYA 3 MG/20 MCG ®
 SIDRETA 0,03 MG/3 MG POTAHOVANÉ TABLETY ®
 SIDRETELLA 0,02 MG/3 MG POTAHOVANÉ TABLETY ®
 SOFTINE 0,03 MG/3 MG POTAHOVANÉ TABLETY ®
 SOFTINELLE 0,02 MG/3 MG POTAHOVANÉ TABLETY ®
 SYLVIANE 0,03 MG/3 MG POTAHOVANÉ TABLETY ®
 VELMARI 3 MG/0,02 MG ®
 VEYANNE 0,02 MG/3 MG ®
 WERRCA 3 MG/0,03 MG POTAHOVANÉ TABLETY ®
 YADINE ®
 YASMINELLE 0,02 MG/3 MG POTAHOVANÉ TABLETY ®
 YAZ 0,02 MG/3 MG POTAHOVANÉ TABLETY ®
 YOSEFINNE ®

Obchodované LP s norelgestromin a estrogen
 EVRA 203/24 HODIN + 33,9 MIKROGRAMŮ/24 HODIN ®

Obchodované LP s norethisteron a estrogen
 TRINOVUM ®

7.4.5 Drosperidon a estrogen + boceprevir

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>závažná</i>	<i>contraindicated</i>

Obchodované LP s boceprevirem
 VICTRELIS 200 MG ®

Riziko LI

Nárůst maximálních plazmatických koncentrací drospironu a snížení koncentrací ethinylestradiolu o 17 % (34). Nárůstem plaz. koncentrací drospironu, se zvyšují jeho nežádoucí účinky, zvláště pak hyperkalémie.

Popis LI

Boceprevir je silným inhibitorem CYP3A4. Drospiron je substrátem pro CYP3A4, který je inhibován. Dochází ke zpomalení biotransformace drospironu. Ethinylestradiol podstupuje presystémovou konjugaci jak v mukóze tenkého střeva, tak v játrech. Hydrolýza přímých konjugátů ethinylestradiolu pomocí střevní flóry dává ethinylestradiol, který může být opět vstřebáván, čímž dochází k enterohepatálnímu oběhu. Primární cestou metabolismu ethinylestradiolu je hydroxylace zprostředkovaná cytochromem P-450 (35).

Management

Výrobce fixní kombinace drospironu se o této interakci nijak nezmiňuje. V USA je současné podání drospironu a bocepreviru je kontraindikováno. Pokud dochází k současnému užívání, doporučuje se sledovat plazmatické koncentrace draslíku, zejména u osob náchylným k hyperkalémii (19).

7.4.6 Norethisteron a estrogen + telaprevir

<i>Zdroj</i>	<i>Vadamecum infopharm</i>	<i>Micromedex</i>
<i>Klinická hodnocení</i>	<i>závažná</i>	<i>moderate</i>

Obchodované LP s telaprevirem

INCIVO 375 MG[®]

Riziko LI

Snížení účinku hormonální kontracepce až o 33% při současném užití telepreviru. (36)

Popis LI

Přesný mechanismus LI není znám.

Management

Je-li hormonální antikoncepce podávána spolu s telaprevirem, je nutno užít ještě další nehormonální metody antikoncepce. (37)

7.4.7 LI společné pro kombinaci estrogenu a progestinu + fenobarbital

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>závažná</i>	<i>moderate</i>

Obchodované LP s fenobarbitalem

PHENAEMAL 0,1 ®

PHENAEMALETTEN ®

Riziko LI

Fenobarbital může snížit účinnost hormonálních kontraceptiv (38).

Popis LI

Ethinylestradiol a pravděpodobně i progestiny jsou biotransformovány na CYP3A4. Fenobarbital je induktor CYP3A4 a jeho současné podávání urychluje biotransformaci kombinovaných perorálních kontraceptiv (dále jen OK). Byly popsány lékové interakce mezi fenobarbitalem a ethinylestradiolem a jinými progestiny. Ve studii u 82 pacientek (38) užívajících OK a současně i antiepileptika (n=41) a kontrolním vzorkem pacientek užívajících pouze OK (n=30), bylo zjištěno selhání OK u 3 žen léčených antiepileptiky a u žádné ženy, která antiepileptika neužívala. Komise pro bezpečnost léčiv ve Velké Británii v registru nežádoucích účinků LI v letech 1968-1984 zjistila 43 hlášení nechtěných těhotenství u žen (39) užívajících OK a současně antiepileptika. U 20 případů hlášení byl podáván fenobarbital (dávky neuvedeny). (19)

Management

Výrobce přípravků PHENAEMAL 0,1 ® uvádí, že fenobarbital může snižovat účinek OK. Doporučuje se využít ještě další nehormonální metody antikoncepce.

7.4.8 LI společné pro kombinaci estrogenu a progestinu + fenytoin

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>závažná</i>	<i>moderate</i>

Obchodované LP s fenytoinem

EPILAN D GEROT ®

Riziko LI

Snížení AUC progestinu a ethinylestradiolu a tím snížení kontracepčního účinku (40).

Popis LI

Ethinylestradiol a pravděpodobně i progestiny jsou biotransformovány na CYP3A4. Fenytoin je induktor CYP3A4 a jeho současné podávání urychluje biotransformaci kombinovaných p.o. kontraceptiv. U ethinylestradiolu došlo k poklesu AUC o 49%, u norethisteronu došlo k poklesu AUC při současném podávání fenytoinu o 55 %, u levonoreggestrelu o 42 % (41) (40).

Management

Doporučuje se využít ještě další nehormonální metody antikoncepce.

7.4.9 LI společné pro kombinaci estrogenu a progestinu + karbamazepin

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>závažná</i>	<i>major</i>

Obchodované LP s karbamazepinem

BISTON[®]

NEUROTOP 200 MG[®]

NEUROTOP RETARD 300, 600[®]

TEGRETOL CR 200, 400[®]

TIMONIL 150,300, 600 RETARD[®]

Riziko LI

Snížení AUC progestinu a ethinylestradiolu a tím snížení kontracepčního účinku.

Popis LI

Ethinylestradiol a pravděpodobně i progestiny jsou biotransformovány na CYP3A4. Karbamazepin je induktor CYP3A4 a jeho současné podávání urychluje biotransformaci kombinovaných p.o. kontraceptiv. Při současném podávání karbamazepinu klesly hodnoty AUC u ethinylestradiolu o 42% a u norethisteronu o 58% (42).

Management

Ženy léčené karbamazepinem, by měly být poučeny, že účinek hormonální antikoncepce může být snížen. Měla by být předepisována kontraceptiva s vyššími dávkami estrogenů. Doporučuje se využít ještě další nehormonální metody antikoncepce. Možným řešením může být i záměna karbamazepinu za jiné antiepileptikum např. kys.valproová, gabapentin (43).

7.4.10 LI společné pro kombinaci estrogenu a progestinu + lamotrigin

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>závažná</i>	<i>moderate</i>

Obchodované LP s lamotriginem

LAMICTAL 5,25,50, 100 MG ®

LAMOTRIGIN ACTAVIS 25, 50, 100 MG ®

LAMOTRIGIN MYLAN 25, 50, 100 MG ®

LAMOTRIGIN ORION 50, 100, 200 MG DISPERGOVATELNÉ TABLETY ®

LAMOTRIX 25, 50, 100, 200 MG ®

PLEXXO 25, 50, 100 MG ®

Riziko LI

Snížení plazmatických koncentrací lamotriginu (44).

Popis LI

Přesný mechanismus LI není znám. Při současném podávání lamotriginu se plazmatické koncentrace ethinyestradiolu ani progestinu výrazně nezměnily, ale plazmatická koncentrace lamotriginu v denní dávce 327 mg byla u žen užívajících OK a lamotrigin 13 µmol/l, což je pokles oproti 28 µmol/l u žen užívajících pouze lamotrigin (45). Snížení plazmatických koncentrací je pravděpodobně způsobené účinky ethinylestradiolu, vliv progestinu není prokázán (46).

Management

Při současném podávání lamotriginu a OK je třeba upravit dávky lamotriginu. Alternativou může také být záměna kombinované formy OK za gestagenní přípravek. (46)

7.4.11 LI společné pro kombinaci estrogenu a progestinu + primidon

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>závažná</i>	<i>moderate</i>

Obchodované LP s primidonem

LISKANTIN ®

Riziko LI

Primidon může snížit účinnost hormonálních kontraceptiv (47).

Popis LI

Primidon je induktor CYP3A4. Mechanismus spočívá pravděpodobně v urychlení biotransformace OK. Léková interakce mezi kombinací OK a primidonem nebyla dosud popsána. Vychází se z popsaných interakcí mezi jinými antiepileptiky a OK. (39) (38)

Management

Při výskytu krvácení mezi cykly je ženám vhodné doporučit ještě dodatečnou ochranu proti otěhotnění. Případně zvolit jinou antikoncepci se zvýšeným obsahem hormonů. (19)

7.4.12 LI společné pro kombinaci estrogenu a progestinu + rifampicin

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>velmi závažná</i>	<i>moderate</i>

Obchodované LP s rifampicinem

BENEMICIN 150, 300 MG[®]

Riziko LI

Snížení plochy pod křivkou a maximálních plazmatických koncentrací ethinylestradiolu i progestinu. (48)

Popis LI

Ethinylestradiol a pravděpodobně i progestiny jsou biotransformovány na CYP3A4. Rifampicin je induktor CYP3A4 a jeho současné podávání urychluje biotransformaci kombinovaných p.o. kontraceptiv. Ve studii u 28 zdravých dobrovolnic byla podávána kombinace OK (0,035 mg ethinylestradiolu a 1 mg norethisteronu 1 x denně) samostatně nebo současně s rifampicinem (300mg 1 x denně) po dobu 10 dnů. Došlo ke snížení AUC norethisteronu o 60% a AUC estradiolu o 64%. Intermenstruální krvácení bylo zaznamenáno u 36 % pacientek. (49)

Management

Vzhledem k rozsahu farmakokinetických změn, nelze vyloučit selhání OK. Je nezbytné užít ještě další metodu kontracepce.

7.4.13 LI společné pro kombinaci estrogenu a progestinu + ritonavir

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>závažná</i>	<i>contraindicated</i>

Obchodované LP s ritonavirem

KALETRA 200 MG/50 MG ®

NORVIR 100 MG ®

Riziko LI

Snížení plochy pod křivkou a maximálních plazmatických koncentrací ethinylestradiolu. (50)

Popis LI

Přesný mechanismus vzniku LI není znám. V důsledku podávání ritonaviru v dávkách 500 mg 2 x denně došlo ve studii ke snížení AUC ethinylestradiolu o 41%. (50) Podle jiné studie sledující vztah mezi transdermálním a p.o. užitím kontracepce a ritonaviru došlo k poklesu ethinylestradiolu o 45% u transdermální a o 55% u orální. (51)

Management

Vzhledem k možnému snížení účinku OK se doporučuje doplnit terapii o jinou metodu kontracepce.

7.4.14 LI společné pro kombinaci estrogenu a progestinu + selegilin

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>velmi závažná</i>	<i>moderate</i>

Obchodované LP s selegilinem

JUMEX 5 MG ®

SELEGILIN-RATIOPHARM 5 MG ®

Riziko LI

Zvýšení AUC a plazmatických koncentrací selegilinu při současném užití OK. Zvýšené riziko NÚ selegilinu. (52)

Popis LI

Přesný mechanismus interakce není znám. Při současném užívání selegilinu a OK došlo u subjektu k výraznému zvýšení AUC selegilinu a to v závislosti na jeho dávce. U dávky 5 mg se AUC zvýšila 45krát a max. plaz. konc. 56krát, u 10 mg AUC 22krát a plaz.konc. 11krát, u dávky 20 mg 24/15krát a u dávky 40 mg 17/19krát. (52)

Management

Současné užívání výrazně zvyšuje riziko NÚ selegilinu. Doporučuje se vyhnout současnému podávání pro výrazné riziko ztráty jeho selektivního MAO-B působení. (53)

7.4.15 LI společné pro kombinaci estrogenu a progestinu + tizanidin

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>velmi závažná</i>	<i>major</i>

Obchodované LP s tizanidinem

SIRDALUD 2, 4 MG[®]

Riziko LI

Zvýšení plochy pod křivkou a maximálních plazmatických koncentrací tizanidinu provázených zvýšením farmakodynamického účinku tizanidinu. (19)

Popis LI

Tizanidin je biotransformován na CYP1A2. Kombinovaná hormonální kontracepce je inhibitorem toho enzymu. LI je pravděpodobně založena na zpomalení biotransformace tizanidinu. Za zpomalení biotransformace jsou pravděpodobně zodpovědné progestiny, které jsou inhibitory CYP1A2 (54). Podle studie vlivu OK (EE 0,02 mg nebo 0,03 mg a progestinu 0,03 mg) na tizanidin (4mg) došlo ke zvýšení AUC tizanidinu o 292 %, zvýšení plazmatických koncentrací o 202 %. Zároveň došlo ke statisticky významnému zvýšení hypotenzního efektu tizanidinu a k hraničnímu zvýšení tlumivého účinku. (55)

Management

Výrobce tizanidinu v ČR uvádí, že se nedoporučuje současné podávání. Není-li to možné, musí se upravovat dávkování tizanidinu a pacientky sledovat pro možné NÚ. (56)

7.4.16 LI společné pro kombinaci estrogenu a progestinu + třezalka tečkovaná (hypericum perforatum)

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>závažná</i>	<i>moderate</i>

Riziko LI

Snížení plochy pod křivkou, zvýšení clearance a zkrácení délky biologického poločasu ethinylestradiolu a pravděpodobně i progestinu.

Popis LI

Ethinylestradiol a pravděpodobně i progestiny jsou biotransformovány na CYP3A4. Třezalka je induktor CYP3A4 a její současné podávání urychluje biotransformaci kombinovaných kontraceptiv (57). Byly provedeny studie, kde byla podávána kombinovaná kontracepce (EE 0,035 mg a norethisteron 1 mg) a extrakt třezalky (300 mg 3x denně). Došlo ke snížení AUC u EE o 24 %, u norethisteronu o 10 %. Intermenstruální krvácení bylo pozorováno v prvním cyklu u 2 žen a ve třetím cyklu u 8 z 12 žen. (58)

V jiné studii byla kombinace EE 0,02 mg a desogestrel 0,15 mg spolu s třezalkou 300 mg 2x denně. Došlo ke snížení AUC desogestrelu o 44 %. (59)

Management

Ženy je třeba poučit, že při současném podávání hormonálních kontraceptiv a extraktu z třezalky tečkované dochází ke zvýšení rizika selhání kontracepce.

7.5 Gestagenní hormonální antikoncepce

Gestagenní antikoncepce obsahuje pouze syntetický hormon žlutého tělíska, který se užívá kontinuálně. Využívají se jak perorální přípravky, tak podkožní implantáty a depotní injekce.

7.5.1 Terapeutická indikace

Hormonální kontraceptivum.

7.5.2 Mechanismus účinku

Nejvýraznější účinek progestinu je na cervikální hlen. Hlen se stává vazkým a pro spermie nepropustným. Druhým efektem je blokáda ovulace stejně jako u kombinované terapie.

7.5.3 Hormony gestagenní antikoncepce

V samostatné terapii se v praxi využívají pouze *desogestrel* a *etonogester* ze skupiny progestinu s minimálním androgenním efektem. A v kombinované formě nevyužívaný *medroxyprogesteron acetát*.

Obchodované LP s medroxyprogesteronem
SAYANA 104 MG/0,65 ML INJEKČNÍ SUSPENZE ®
Obchodované LP s desogestrellem
ADELE ®

AZALIA 75 MIKROGRAMŮ POTAHOVANÉ TABLETY ®
 CERAZETTE ®
 DAISENETTE 75 MCG ®
 DESOGESTREL STADA 0,075 MG TABLETY ®
 EVELLIEN 0,075 MG ®
 LAMYA 0,075 MG ®
 TORRI 0,075 MG ®
 XYNIA 0.075 MG ®

7.5.4 LI společné pro gestagenní kontracepci + ulipristal

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>velmi závažná</i>	<i>contraindicated</i>

Obchodované LP s ulipristalem
 ELLAONE 30 MG ®
 ESMYA 5 MG ®

Riziko LI

Snížení až selhání účinku progestinu. (60)

Popis LI

Ulipristal je selektivní modulátor progesteronových receptorů. Působí jako antiprogestin, čímž znemožňuje působení exogenně podávaných progestinů. (60)

Management

Současné podávání ulipristalu a hormonálních kontraceptiv se nedoporučuje. Výrobce uvádí, že ulipristal může zasahovat do jejich působení. Léčivé přípravky obsahující progestin by se neměly užívat po dobu 12 dní po ukončení léčby ulipristalem. (61)

7.6 Nouzová kontraceptiva - Levonorgestrel

Obchodované LP s levonorgestrem
 ESCAPELLE ®
 NULSORA 1,5 MG ®
 POSTINOR-2 ®

7.6.1 Terapeutická indikace

Nouzové kontraceptivum pro použití do 72 hodin po nechráněném sexuálním styku anebo po selhání použité metody kontracepce.

7.6.2 Levonorgestrel + ulipristal

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>velmi závažná</i>	<i>contraindicated</i>

Riziko LI

Snížení až selhání účinku progestinu.

Popis LI

Ulipristal je selektivní modulátor progesteronových receptorů. Působí jako antiprogestin, čímž znemožňuje působení exogenně podávaných progestinů. (60)

Management

Podávání Ulipristalu v indikaci k předoperační léčbě středně závažných až závažných symptomů onemocnění děložními myomy (fibroidy) u dospělých žen v reprodukčním věku, spolu s jinými přípravky s obsahem progestinu se podle výrobce nedoporučuje. (62)

7.7 Nouzová kontraceptiva - Ulipristal

Obchodované LP s ulipristalem

ELLAONE 30 MG®

7.7.1 Terapeutická indikace

Nouzová antikoncepce pro použití během 120 hodin (5 dnů) od nechráněného pohlavního styku nebo po selhání použité metody antikoncepce

7.7.2 Ulipristal + inhibitory CYP3A4 (aprepitant, boceprevir, darunavir, dronedaron, erythromycin, flukonazol, fosamprenavir, itakonazol, klarithromycin, lopinavir, ritonavir, mikonazol, verapamil, vorikonazol)

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>velmi závažná</i>	<i>major</i>

Obchodované LP s aprepitantem

EMEND 125 MG + 80 MG ®
Obchodované LP s boceprevirem VICTRELIS 200 MG ®
Obchodované LP s darunavirem PREZISTA 600, 800 MG ®
Obchodované LP s dronedaronem MULTAQ 400 MG ®
Obchodované LP s erythromycinem AKNEMYCIN ® ISOTREXIN ® ZINERYT ®
Obchodované LP s flukonazolem APO-FLUCONAZOL 100, 150 MG ® DIFLUCAN 100 MG ® FLUCONAZOL AUROBINDO 150 MG TVRDÉ TOBOLKY ® FLUKONAZOL PMCS 100 MG ® FLUCONAZOL KABI 2 MG/ML ® FORCAN - 150 ® MYCOMAX 100 ® MYCOSYST 150 MG ®
Obchodované LP s fosamprenavirem TELZIR 700 MG ®
Obchodované LP s itraconazolem PROKANAZOL ®
<i>Grapefruitová šťáva</i>
Obchodované LP s klarithromycinem CLARITHROMYCIN - TEVA 250 MG ® FROMILID® KLABAX ® KLACID ® KLARITROMYCIN MYLAN 500 MG ®
Obchodované LP s lopinavirem a ritonavirem KALETRA 200 MG/50 MG ®
Obchodované LP s mikonazolem

KLION-D 100 [®]
Obchodované LP s verapamilem ISOPTIN 40, 80, SR MG [®] LEKOPTIN [®] TARKA [®] VERAHEXAL [®] VERAPAMIL AL [®] VEROGALID ER [®]
Obchodované LP s vorikonazolem VFEND [®]

Riziko LI

Možné zvýšení plochy pod křivkou a maximálních plazmatických koncentrací ulipristalu.

Popis LI

Ulipristal je substrátem CYP3A4. Z důvodů inhibice CYP3A4 výše uvedenými LP dochází ke snížení biotransformace a nárůstu hladin ulipristalu. Byla provedena studie (63) u zdravých dobrovolnic ve věku 19-34 let, kterým byla podána dávka ulipristalu ve výši 20 mg v 1. a 13. den studie a od 9. do 17. dne studie dávka inhibitoru CYP3A4 (erythromycin) v síle 500 mg 2x denně. Došlo ke zvýšení AUC ulipristalu o 227 % a zvýšení maximálních plazmatických koncentrací o 47 %. Výrobce ulipristalu byla provedena studie s jiným silným inhibitorem CYP3A4 ketokonazolem. Ten byl podáván 1x denně v dávce 400 mg po dobu 7 dnů a spolu s první a poslední dávkou byl podán ulipristal 20 mg. Došlo k výraznému zvýšení plochy pod křivkou o 590 % a zvýšení jeho plazmatických koncentrací o 100 %.

(63) (64)

Management

Současné podávání ulipristalu a aprepitantu se nedoporučuje. Výrobce ulipristalu uvádí, že současné užití ulipristalu a silných enzymových inhibitorů se nedoporučuje. Při souběžném užití slabých inhibitorů CYP3A4 se nemusí dávka ulipristalu upravovat. (62)

7.7.3 Ulipristal + dabigatran

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>závažná</i>	<i>major</i>

Obchodované LP s dabigatranem

PRADAXA 75, 110, 150 MG ®

Riziko LI

Možnost zvýšení plochy pod křivkou a maximálních plazmatických koncentrací dabigatranu.

Popis LI

Dabigatran je substrátem efluxního transportéru P-glykoproteinu. Ulipristal je jeho silný inhibitor. Mechanismus LI pravděpodobně spočívá ve zvýšení biologické dostupnosti dabigatranu. Žádná studie LI mezi dabigatranem a uliprostalem není. Výrobce ulipristalu provedl studii s fexofenadinem 60 mg a 1,5 hodiny před s podáním ulipristalu 10 mg. Výsledky neprokázaly žádný statisticky významný vliv na farmakokinetické vlastnosti fexofenadinu. (65) (66)

Management

Vzhledem ke studii s fexofenadinem je třeba podávat ulipristal alespoň 1,5 hodiny před podáním dabigatranu. Nelze ale vyloučit případné LI. (62)

7.7.4 Ulipristal + desogestrel, etonorgestrel

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>velmi závažná</i>	<i>contraindicated</i>

Obchodované LP s desogestrellem

ADELE ®

AZALIA 75 MIKROGRAMŮ POTAHOVANÉ TABLETY ®

CERAZETTE ®

DAISENETTE 75 MCG ®

DESOGESTREL STADA 0,075 MG TABLETY ®

EVELLIEN 0,075 MG ®

LAMYA 0,075 MG ®

TORRI 0,075 MG ®

XYNIA 0.075 MG ®

Obchodované LP s etonorgestrellem

NUVARING 0,120 MG/0,015 MG ZA 24 HODIN, VAGINÁLNÍ INZERT ®

Riziko LI

Snížení až selhání účinku progestinu.

Popis LI

Ulipristal je selektivní modulátor progesteronových receptorů. Působí jako antiprogestin, čímž znemožňuje působení exogenně podávaných progestinů. (60)

Management

Podávání Ulipristalu v indikaci k předoperační léčbě středně závažných až závažných symptomů onemocnění děložními myomy (fibroidy) u dospělých žen v reprodukčním věku, spolu s jinými přípravky s obsahem progestinu se podle výrobce nedoporučuje. (62)

7.7.5 Ulipristal + digoxin

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>závažná</i>	<i>major</i>

Obchodované LP s digoxinem
DIGOXIN 0,125, 0,250 LÉČIVA®

Riziko LI

Možnost zvýšení plochy pod křivkou a maximálních plazmatických koncentrací digoxinu.

Popis LI

Digoxin je substrátem efluxního transportéru P-glykoproteinu. Ulipristal je jeho silný inhibitor. Mechanismus LI pravděpodobně spočívá ve zvýšení biologické dostupnosti digoxinu. Žádná studie LI mezi digoxinem a ulipristalem není. Výrobce ulipristalu provedl studii s fexofenadinem 60 mg a 1,5 hodiny před s podáním ulipristalu 10 mg. Výsledky neprokázaly žádný statisticky významný vliv na farmakokinetické vlastnosti fexofenadinu. (65) (66) (67)

Management

Vzhledem ke studii s fexofenadinem je třeba podávat ulipristal alespoň 1,5 hodiny před podáním digoxinu. Nelze ale vyloučit případné LI. (62)

7.7.6 Ulipristal + efavirenz, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, rifambutin, rifampicin

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>velmi závažná</i>	<i>major</i>

Obchodované LP s efavirenz EFAVIRENZ TEVA 600 MG [®] STOCRIN 600 MG [®]
Obchodované LP s fenobarbitalem PHENAEMAL 0,1 [®] PHENAEMALETTEN [®]
Obchodované LP s fenytoinem EPILAN D GEROT [®]
Obchodované LP s karbamazepinem BISTON [®] NEUROTOP 200 MG [®] NEUROTOP RETARD 300, 600 [®] TEGRETOL CR 200, 400 [®] TIMONIL 150,300, 600 RETARD [®]
Obchodované LP s rifambutinem MYCOBUTIN 150 [®]
Obchodované LP s rifampicinem BENEMICIN 150, 300 MG [®]
<i>Třezalka tečkovaná</i>
Obchodované LP s ritonavirem KALETRA 200 MG/50 MG [®] NORVIR 100 MG [®]

Riziko LI

Možnost snížení plochy pod křivkou a maximálních plazmatických koncentrací ulipristalu provázeným významným rizikem selhání účinku.

Popis LI

Ulipristal je biotransformován na CYP3A4. Výše uvedené LP jsou induktory CYP3A4 čímž dochází ke zrychlení biotransformace a snížení účinku ulipristalu. U nepublikované studie (19), ve které byl podáván rifampicin v dávkách 600 mg 1x denně po dobu 9 dnů. A spolu s první a poslední dávkou byla podána jednorázová dávka ulipristalu ve výši 20 mg, došlo ke snížení AUC a maximálních plazmatických koncentrací ulipristalu o více než 90 %. (19)

Management

Výrobce ulipristalu uvádí, že současné užívání ulipristal-acetátu a silných induktorů CYP3A4 (např. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fosfenytoin, fenobarbital, primidon, třezalka tečkovaná, efavirenz, nevirapin, dlouhodobé užívání ritonaviru) se nedoporučuje. (62) (61)

7.8 Androgeny - testosteron

Oobchodované LP s testosteronem

AGOVIRIN DEPOT®

FOLIVIRIN®

NEBIDO®

SUSTANON 250®

UNDESTOR®

7.8.1 Terapeutická indikace

Substituce testosteronu u mužů u primárních nebo sekundárních hypogonadálních poruch, buď vrozených, nebo získaných. (68)

7.8.2 Testosteron + suxamethonium

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	závažná	neuvejeno

Obchodované LP se suxamethoniem

SUXAMETHONIUM JODID VUAB 100 MG®

Riziko LI

Ztráta myorelaxačního účinku suxamethonia.

Popis LI

Přesný mechanismus LI není znám. Byla popsána kasuistika transsexuální osoby, které byl aplikován tetosteron-enantát v dávkách 200 mg 1x za 14 dnů po dobu 10 let. Při chirurgickém zákroku bylo použito suxamethonium v dávce 100 mg. Nedošlo však k požadovanému efektu, kdy se po podání suxamethonia neobjevil myorelaxanční účinek. Proto byla dávka doplněna o vekuronium v dávce 0,1 mg/kg. To bylo nutné opakovat do maximální celkové dávky 22 mg vekuronia po celou dobu zákroku. (69)

Management

Před očekávaným chirurgickým zákrokem je třeba upozornit lékaře na možnou ztrátu myorelaxančního účinku suxamethonia u pacientů dlouhodobě užívajících testosteron. Při zákroku je nutné navýšit dávky suxamethonia nebo použít jiná nedepolarizující periferní myorelaxancia. (69)

7.9 Estrogeny

Obchodované LP s estradiolem

ACTIVELLE®

AGOFOLLIN DEPOT®

ANGELIQ®

CLIMARA 50®

CLIMEN®

DERMESTRIL®

DIVINA®

ESTRAHEXAL®

ESTRAPATCH 40 MCG/24 HODIN®

ESTRIMAX®

ESTROFEM 1 MG®

FEMOSTON 2/10®

FOLIVIRIN®

GYNOVEL 1 MG/0,5 MG TABLETY®

INDIVINA 1 MG/2,5 MG®

KLIANE®

KLIMODIEN®

KLIMONORM®

KLIOGEST®

NOVOFEM POTAHOVANÉ TABLETY®
TRISEQUENS®

7.9.1 Terapeutická indikace

Hormonální substituční terapie (HRT) symptomů nedostatku estrogenu u žen po menopauze, více než 1 rok od poslední menstruace.

Pro prevenci osteoporózy u žen po menopauze s vysokým rizikem budoucích fraktur, které netolerují nebo mají kontraindikovánu léčbu jinými léčivými přípravky určenými pro prevenci osteoporózy.

7.9.2 LI společné pro estrogény +anastrozol

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>velmi závažná</i>	<i>contraindicated</i>

Obchodované LP s anastrozolem

ALOZEX 1 MG POTAHOVANÉ TABLETY®

ANASTAR 1 MG®

ANASTRAD 1 MG POTAHOVANÁ TABLETA®

ANASTROZOL ACTAVIS 1 MG®

ANASTROZOL MYLAN 1 MG®

ANASTROZOL SANDOZ 1 MG®

ANASTROZOL-TEVA 1 MG®

ANAYA®

APO-ANASTROZOL 1 MG®

ARIMIDEX®

ATROCELA 1 MG POTAHOVANÉ TABLETY®

ZENBREST 1 MG POTAHOVANÉ TABLETY®

ZYNZOL 1 MG®

Riziko LI

Antagonistické působení antiestrogenních účinků anastrozolu. Snížení účinku anastrozolu.

Popis LI

Snížení plazmatických hladin estrogenu má příznivý vliv u hormonálně dependentního karcinomu prsu. Anastrozol způsobuje inhibici enzymu aromatázy, kterou se blokuje tvorba estrogenu. Současné podávání snižuje efekt anastrozolu. (70)

Management

Současné podávání je kontraindikováno. Výrobce anastrozolu v ČR uvádí, že současné podávání estrogenů a anastrozolu vede k potlačení farmakologického účinku anastrozolu. Řešením může být kombinace anastrozolu ve vyšších dávkách spolu s fulvestranem. (71) (72)

7.9.3 LI společné pro estrogeny + exemestan

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	contraindicated

Obchodované LP s exemestanem

AROMASIN®

ASTEXANA 25 MG®

ESCEPRAN 25 MG®

EXEMESTAN TEVA 25 MG®

EXEMESTAN MYLAN 25 MG®

EXEMESTAN ACTAVIS 25 MG®

EXEMESTANE ACCORD 25 MG POTAHOVANÉ TABLETY®

Riziko LI

Antagonistické působení antiestrogenních účinků exemestanu.

Popis LI

Snížení plazmatických hladin estrogenu má příznivý vliv u hormonálně dependentního karcinomu prsu. Exemestan způsobuje inhibici enzymu aromatázy, kterou se blokuje tvorba estrogenu. Současné podávání snižuje efekt anastrozolu. (73)

Management

Současné podávání je kontraindikováno. Výrobce exemestanu v ČR uvádí, že současné podávání estrogenů a exemestanu vede k potlačení jeho farmakologického účinku. (73)

7.9.4 LI společné pro estrogény +letrozol

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>velmi závažná</i>	<i>contraindicated</i>

Obchodované LP s letrozolem

ALETRO 2,5 MG POTAHOVANÉ TABLETY ®

DRACENAX 2,5 MG ®

ETRUZIL 2,5 MG ®

FEMARA ®

LERANA ®

LETMYLAN 2,5 MG ®

LETROVENA 2,5 MG POTAHOVANÉ TABLETY ®

LETROZOL APOTEX 2,5 MG ®

LETROZOL MYLAN 2,5 MG POTAHOVANÉ TABLETY ®

LETROZOL TEVA PHARMA 2,5 MG ®

LIKARDA 2,5 MG ®

NINIVET 2,5 MG POTAHOVANÉ TABLETY ®

TROZARA 2,5 MG ®

TROZEL 2,5 MG POTAHOVANÉ TABLETY ®

Riziko LI

Antagonistické působení antiestrogenních účinků letrozolu.

Popis LI

Snížení plazmatických hladin estrogenu má příznivý vliv u hormonálně dependentního karcinomu prsu. Letrozol způsobuje inhibici enzymu aromatázy, čímž se blokuje tvorba estrogenu. Současné podávání s estrogény snižuje efekt letrozolu. (19)

Management

Současné podávání je kontraindikováno. Výrobce letrozolu v ČR uvádí, že současné podávání estrogenu a letrozolu vede k potlačení jeho farmakologického účinku. (19)

7.10 Progestiny a estrogeny v kombinaci

Obchodované LP s norethisteronem a estrogenem

ACTIVELLE[®]

GYNOVEL 1 MG/0,5 MG TABLETY[®]

KLIANE[®]

KLIOGEST[®]

TRISEQUENS[®]

NOVOFEM POTAHOVANÉ TABLETY[®]

Obchodované LP s drospirenonem a estrogenem

ANGELIQ[®]

7.10.1 Terapeutická indikace

Hormonální substituční terapie (HRT) symptomů nedostatku estrogenů u žen po menopauze, více než 1 rok od poslední menstruace.

Pro prevenci osteoporózy u žen po menopauze s vysokým rizikem budoucích fraktur, které netolerují nebo mají kontraindikovány léčbu jinými léčivými přípravky určenými pro prevenci osteoporózy.

7.10.2 Norethisteron a estrogen +telaprevir

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>velmi závažná</i>	<i>moderate</i>

Obchodované LP s telaprevirem

INCIVO 375 MG[®]

Riziko LI

Snížení plochy pod křivkou a maximálních plazmatických koncentrací norethisteronu a ethinylestradiolu. (19)

Popis LI

Přesný mechanismus LI není znám.

Management

Je-li HRT podávána spolu s telaprevirem, může dojít k nedostatečné substituci a nedostatečné hladiny hormonů.

7.10.3 Drosperidon a estrogen + boceprevir

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>závažná</i>	<i>contraindicated</i>

Obchodované LP s boceprevirem

VICTRELIS 200 MG[®]

Riziko LI

Nárůst maximálních plazmatických koncentrací drosperidonu a snížení koncentrací ethinylestradiolu o 17 %. (34) Nárůstem plaz. koncentrací drosperidonu, se zvyšují jeho nežádoucí účinky, zvláště pak hyperkalémie. (34)

Popis LI

Boceprevir je silným inhibitorem CYP3A4. Drosperidon je substrátem pro CYP3A4, který je inhibován. Dochází ke zpomalení biotransformace drosperidonu. Ethinylestradiol podstupuje presystémovou konjugaci jak v mukóze tenkého střeva, tak v játrech. Hydrolyza přímých konjugátů ethinylestradiolu pomocí střevní flóry dává ethinylestradiol, který může být opět vstřebáván, čímž dochází k enterohepatálnímu oběhu. Primární cestou metabolismu ethinylestradiolu je hydroxylace zprostředkovaná cytochromem P-450 (35).

Management

Výrobce fixní kombinace drosperidonu se o této interakci nijak nezmiňuje. V USA je současné podání drosperidonu a bocepreviru je kontraindikováno. Pokud dochází k současnému užívání, doporučuje se sledovat plazmatické koncentrace draslíku, zejména u osob náchylným k hyperkalémii (19).

7.11 Danazol

Obchodované LP s danazolem

DANATROL[®]

7.11.1 Terapeutická indikace

Symptomatická léčba endometriózy.

Benigní fibrocystické onemocnění prsu, symptomatická úleva od silné bolesti a citlivosti.

Profylaktická léčba atak hereditárního angioedema. (74)

7.11.2 Danazol +cyklosporin

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>závažná</i>	<i>moderate</i>

Obchodované LP s cyklosporinem

CICLOSPORIN MYLAN®

EQUORAL®

SANDIMMUN®

SANDIMMUN NEORAL®

Riziko LI

Zvýšení plochy pod křivkou a maximálních plazmatických koncentrací cyklosporinu což vede ke zvýšení toxicity. (75)

Popis LI

Přesný mechanismus není znám. Podle kazuistiky, kde pacientka byla dlouhodobě léčena cyklosporinem, bylo po prvním podání danazolu zaznamenáno výrazné zvýšení plazmatických koncentrací cyklosporinu. (76) (77)

V případě jiné terapie u pacientky dlouhodobě léčené cyklosporinem, byl podán danazol v dávkách 200 mg 3x denně po dobu 16 dnů. Došlo ke zvýšení AUC cyklosporinu o 65 % a prodloužení jeho biologického poločasu o 66 %. (75)

Management

Doporučuje se vyhnout se současnému podávání danazolu a cyklosporinu.

7.11.3 Danazol + karbamazepin

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>závažná</i>	<i>moderate</i>

Obchodované LP s karbamazepinem

BISTON®

NEUROTOP 200 MG®

NEUROTOP RETARD 300, 600®

TEGRETOL CR 200, 400®

TIMONIL 150,300, 600 RETARD ®

Riziko LI

Zvýšení plazmatických koncentrací karbamazepinu.

Popis LI

Přesný mechanismus LI není znám. Bylo popsáno několik různých kazuistik u pacientek dlouhodobě léčených karbamazepinem, u kterých došlo po zahájení léčby danazolem ke snížení clearance karbamazepinu o 60 %. Došlo také ke zvýšení plazmatických koncentrací karbamazepinu o 38 – 123 %. Po vysazení danazolu došlo k vymizení příznaků toxicity a navrácení do původních hodnot plazmatických koncentrací. (78) (79) (80)

Management

Současnému podávání je třeba se vyhnout, je-li to nezbytné je třeba upravit dávkování karbamazepinu. (81)

7.11.4 Danazol + lovastatin, simvastatin

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>velmi závažná</i>	<i>contraindicated</i>

Obchodované LP s lovastatinem

MEDOSTATIN ®

Obchodované LP se simvastatinem

APO-SIMVA®

CHOLIB®

CORALIP®

CORSIM®

GENSI®

INEGY®

SIMGAL®

SIMVACARD®

SIMVASTATIN MYLAN®

SIMVASTATIN ORION®

SIMVASTATIN RATIOPHARM®

SIMVAX®

VASILIP®

ZOCOR®

Riziko LI

Zvýšení hladin kreatinfosfokinázy a vznik myopatii a rhabdomyolýzy.

Popis LI

Danazol je inhibitor CYP3A4. Lovastatin je tímto enzymem biotransformován a dochází ke zpomalení jeho degradace což má za následek zvýšení plazmatických koncentrací lovastatinu. Statiny jsou inhibitory HMG-co A reductázy. Tyto inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reductázy, inhibují klíčový enzym syntézy cholesterolu. Snížení syntézy cholesterolu v játrech vede ke snížení tvorby LDL a zvýšení exprese jaterních LDL receptoru, které následně vede ke snížení plazmatické koncentrace celkového LDL cholesterolu i triglyceridu a ke zvýšení hladiny HDL cholesterolu (82). Součástí inhibice enzymu je také nárůst kreatinfosfokinázy a a riziko vzniku myopatii. Byly popsány kazuistiky u pacientů užívajících lovastatin a současně danazol. U těchto osob byl zaznamenán nárůst hodnot kreatinfosfokinázy (20816 U/l) spojený se vznikem myalgie, otoků a vzestupem myoglobinu v moči. Po vysazení danazolu se situace do dvou týdnů spontánně upravila. V kazuistice u 68letého pacienta s hyperlipidémií léčeného simvastatinem v dávkách 40 mg 1x denně bylo zahájení podávání danazolu v dávkách 200 mg 3x denně. Došlo ke svalové slabosti, bolesti svalů, hyperkalémii a zvýšení hladin kreatinfosfokinázy na 50060 IU/l. Pacient byl hospitalizován, hemodialyzován a podávání všech léků bylo ukončeno. Po týdnu se hodnoty opět vrátily na hodnoty před nasazením danazolu. (83) (84)

Management

Současné podávání lovastatinu a danazolu je třeba zvážit. Výrobce lovastatinu uvádí, že jeho dávka při současné terapii danazolem nesmí překročit 20 mg denně. Zároveň je třeba zvýšit dohled nad projevy NÚ terapie a poučit pacienta o rozpoznání základních příznaků rhabdomyolýzy. U simvastatinu výrobce uvádí, že současné podávání je kontraindikováno. (85)

7.11.5 Danazol + takrolimus

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>závažná</i>	<i>moderate</i>

Obchodované LP s takrolismem

GECROL®

PROGRAF®

TANCI®

Riziko LI

Výrazné zvýšení plazmatických koncentrací takrolimu. A zvýšené riziko jeho toxicity.

Popis LI

Danazol je inhibitor CYP3A4, který biotransformuje takrolimus. Dochází ke zpomalení degradace. U 34leté pacientky po transtplantaci ledviny dlouhodobě léčené takrolimem v dávkách 5 mg 2x denně byla zahájena, pro idiopatickou trombocytopenickou purpuru, terapie danazolem v dávkách 400 mg 3x denně. Za 4 dny souběžného podávání obou LL došlo ke zvýšení koncentrací takrolimu v plazmě na 27 nmol/ml. Normální terapeutické hladiny jsou 0,2 – 0,6 nmol/ml. I přes snížení dávky takrolimu na 3 mg 2x denně se plazmatické hladiny takrolimu prakticky nezměnily. Proto bylo ukončeno podávání danazolu a během dalším 2 měsíců se plazmatické hladiny vrátily k původním hodnotám. (86)

Management

Při současném užívání takrolimu a danazolu je třeba zvýšené opatrnosti. V případě potřeby je třeba redukovat dávky takrolimu nebo vysadit léčbu danazolem. (87)

7.11.6 Danazol + warfarin

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>velmi závažná</i>	<i>major</i>

Obchodované LP s warfarinem

WARFARIN ORION 3 MG,5 MG ®,

WARFARIN PMCS 2 MG,5 MG®

Riziko LI

Možnost zvýšení antikoagulačního účinku warfarinu.

Popis LI

Přesný mechanismus LI není znám. Danazol pravděpodobně inhibuje metabolismus warfarinu. Warfarin je perorální antikoagulans. Svým působením blokuje syntézu vitamin K-dependentních koagulačních faktorů a tím blokuje vitamin K (88). Byla popsána kazuistika u 40leté pacientky dlouhodobě léčené warfarinem. Týden po zahájení podávání danazolu v dávkách 200 mg 2x denně

bylo u pacientky pozorováno zvýšené množství výskytů podkožních hematomů, o týden později se dostavily epistaxe a další týden byla pacientka pro hematemezi hospitalizována. Protrombinový čas byl 168 s. V jiné kazuistice byl zaznamenán podobný průběh, s podobně vysokými hodnotami protrombinového času. Ve všech případech bylo současné podávání warfarinu a danazolu zastaveno. Po ustálení hodnot se warfarin znovu nasadil a to v dávce 1,25 mg a dávka byla titrována až k dosažení potřebných antikoagulačních hodnot. K požadovanému efektu bylo zapotřebí pouze 1,25 – 2,5 mg warfarinu denně. (89) (90)

Management

U pacientů léčených warfarinem je před nebo při ukončení podávání danazolu monitorovat INR a pátrat po krvácivých komplikacích. (91)

7.12 Modulátory progesteronových receptorů – mifepriston, ulipristal

Obchodované LP s ulipristalem

ELLAONE 30 MG ®

ESMYA 5 MG ®

Obchodované LP s mifepristonem

MIFEGYNE 200 MG TABLETY ®

7.12.1 Terapeutická indikace

Terapeutická indikace pro užití ulipristalu-acetátu:

Předoperační léčba středně závažných až závažných symptomů onemocnění děložními myomy (fibroidy) u dospělých žen v reprodukčním věku.

Terapeutická indikace pro užití mifepristonu:

Farmakologické ukončení vyvíjejícího se nitroděložního těhotenství.

Změkčení a dilatace děložního hrdla před chirurgickým ukončením těhotenství v průběhu prvního trimestru.

Příprava pro působení analogů prostaglandinu při ukončení těhotenství ze zdravotních důvodů (po prvním trimestru).

Indukce porodu při úmrtí plodu in utero. U pacientek, u nichž není možné použít prostaglandin nebo oxytocin. (92)

7.12.2 Ulipristal viz. 7.7

7.12.3 Mifepriston + lovastatin, simvastatin

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>neuveдено</i>	<i>contraindicated</i>

Obchodované LP s lovastatinem

MEDOSTATIN®

Obchodované LP se simvastatinem

APO-SIMVA®

CHOLIB®

CORALIP®

CORSIM®

GENSI®

INEGY®

SIMGAL®

SIMVACARD®

SIMVASTATIN MYLAN®

SIMVASTATIN ORION®

SIMVASTATIN RATIOPHARM®

SIMVAX®

VASILIP®

ZOCOR®

Riziko LI

Současné podání obou léčiv může vést k nárůstu koncentrací statinů a zvýšením rizika myopatií a rhabdomyolýzy.

Popis LI

Mifepriston je inhibitor CYP3A4. Statiny jsou tímto enzymem biotransformovány a dochází ke zpomalení jejich degradace což má za následek zvýšení jejich plazmatických koncentrací. Statiny jsou inhibitory HMG-co A reduktázy. Tyto inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reduktázy, inhibují klíčový enzym syntézy cholesterolu. Snížení syntézy cholesterolu v játrech vede ke snížení tvorby LDL a zvýšení exprese jaterních LDL receptoru, které následně vede ke snížení plazmatické koncentrace celkového LDL cholesterolu i triglyceridu a ke zvýšení hladiny HDL

cholesterolu (82). Součástí inhibice enzymu je také nárůst kreatinfosfokinázy a riziko vzniku myopatii.

Management

Současné podávání statinu a mifepristonu je třeba zvážit. Pokud je současné podání nezbytné je třeba zvýšit dohled nad projevy NÚ terapie a poučit pacienta o rozpoznání základních příznaků rhabdomyolýzy. (85)

7.13 Léčiva k terapii zvýšené frekvence močení a inkontinence - Tolterodin, Solifenacin, Fesoterodin, Oxybutynin, Trospium

Obchodované LP s tolterodinem DETRUSITOL SR 4 MG ® UROFLOW 2 MG ®
Obchodované LP se solifenacinem SOLIFENACIN APOTEX POTAHOVANÉ TABLETY ® SOLIFENACIN SANDOZ ® SOLIFENACIN TEVA PHARMA ® SOLIFLOW POTAHOVANÉ TABLETY ® URIZIA 6 MG/0,4 MG TABLETY S ŘÍZENÝM UVOLŇOVÁNÍM ® VESICARE ® ZABCARE POTAHOVANÉ TABLETY ®
Obchodované LP s fesoterodinem TOVIAZ 4, 8 MG ®
Obchodované LP s oxybutyninem DITROPAN ® UROXAL ®
Obchodované LP s trospiem SPASMED ® URAPLEX ®

7.13.1 Terapeutická indikace

Léčba symptomů (zvýšená frekvence močení a/nebo urgencye močení a/nebo urgentní inkontinence), které se mohou vyskytnout u dospělých pacientů se syndromem hyperaktivního močového měchýře.

7.13.2 Fesoterodin + induktor CYP3A4 (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, třezalka)

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	velmi závažná	moderate

Obchodované LP s fenobarbitalem PHENAEMAL 0,1 ® PHENAEMALETTEN ®
Obchodované LP s fenytoinem EPILAN D GEROT ®
Obchodované LP s karbamazepinem BISTON ® NEUROTOP 200 MG ® NEUROTOP RETARD 300, 600® TEGRETOL CR 200, 400® TIMONIL 150,300, 600 RETARD ®
Obchodované LP s rifampicinem BENEMICIN 150, 300 MG®
Třezalka tečkovaná

Riziko LI

Možnost snížení plochy pod křivkou a maximálních plazmatických koncentrací fesoterodinu.

Popis LI

Fesoterodin je biotransformován CYP3A4. Fenobarbital a další výše uvedené LL jsou induktory CYP3A4. Mechanismus LI pravděpodobně spočívá v urychlení biotransformace fesoterodinu. Fesoterodin je kompetitivní, specifický antagonist muskarinových receptorů. Je rychle a intenzivně hydrolyzován nespecifickými plazmatickými esterázami na 5-hydroxymethyl derivát, hlavní aktivní metabolit (93). Byla provedena studie LI fesoterodinu s induktory CYP3A4, kde u 12 zdravých dobrovolnic se současným podáváním 600mg rifampicinu 1x denně kleslo po perorálním podání fesoterodinu 8mg Cmax a AUC aktivního metabolitu fesoterodinu přibližně o 70% resp. 75%. (94)

Management

Současnému podávání fesoterodinu a induktorů cytochromu je třeba se vyhnout. Výrobce fesoterodinu v ČR uvádí, že současné podávání s karbamazepinem, fenobarbitalem, fenytoinem, rifampicinem, třezalkou se nedoporučuje. (19)

7.13.3 Fesoterodin +flukonazol

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>závažná</i>	<i>moderate</i>

APO-FLUCONAZOL 100, 150 MG ®

DIFLUCAN 100 MG ®

FLUCONAZOL AUROBINDO 150 MG TVRDÉ TOBOLKY ®

FLUKONAZOL PMCS 100 MG ®

FLUCONAZOL KABI 2 MG/ML ®

FORCAN - 150 ®

MYCOMAX 100 ®

MYCOSYST 150 MG ®

Riziko LI

Zvýšení plochy pod křivkou a plazmatických koncentrací fesoterodinu. A tím zvýšení jeho toxicity a NÚ.

Popis LI

Fesoterodin je biotransformován CYP3A4. Flukonazol je inhibítozem CYP3A4. Mechanismus LI pravděpodobně spočívá ve zpomalení biotransformace fesoterodinu. Ve studii 28 zdravých dobrovolnic byla podána dávka fesoterodinu 8 mg. Při souběžném podání fesoterodinu se středně silným inhibítozem CYP3A4 flukonazolem v dávce 200 mg 2x denně po dobu dvou dnů došlo k blokádě CYP3A4. AUC aktivního metabolitu fesoterodinu se zvýšily přibližně o 27% a maximální plazmatické koncentrace o 19 %. Současně s tím byl pozorován vyšší výskyt NÚ ve skupině se samotným podáním fesoterodinu. (95)

Management

Vzhledem k farmakologickým vlastnostem fesoterodinu může souběžná léčba způsobit mírné až středně závažné antimuskarinové účinky jako suchost úst, suchost očí, dyspepsii a zácpu. Při souběžném podání středně silných inhibítozem CYP3A4 (např. erythromycin, flukonazol, diltiazem,

verapamil a grapefruitová šťáva) u zdravých pacientů není doporučena žádná úprava dávkování. U osob s mírnou až střední poruchou funkce ledvin a pacientů se střední poruchou funkce jater a současně užívajících fesoterodin a středně silný inhibitor CYP3A4 by neměla denní dávka překročit 4 mg fesoterodinu. (96)

7.13.4 LI společné pro celou skupinu + atazanavir, darunavirem, itrakonazolem, lopinavirem, ritonavirem, klarithromycinem, vorikonazolem, posakonazolem, boceprevirem, fosamprenavirem

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>velmi závažná</i>	<i>moderate - major</i>

Obchodované LP s atazanavirem REYATAZ 300 MG ®
Obchodované LP s darunavirem PREZISTA 600, 800 MG ®
Obchodované LP s itrakonazolem PROKANAZOL ® SPORANOX®
Obchodované LP s lopinavirem KALETRA 200 MG/50 MG® (kombinace s ritonavirem)
Obchodované LP s ritonavirem KALETRA 200 MG/50 MG® (kombinace s lopinavirem) NORVIR 100 MG ®
Obchodované LP s klarithromycinem CLARITHROMYCIN - TEVA 250 MG ® FROMILID® KLABAX ® KLACID ®
Obchodované LP s vorikonazolem VFEND 200 MG ®
Obchodované LP s posakonazolem NOXAFIL 40 MG/ML ®
Obchodované LP s boceprevirem VICTRELIS 200 MG ®

Obchodované LP s fosamprenavirem

TELZIR 700 MG ®

Riziko LI

Možnost zvýšení plazmatických hladin, zvýšení účinků a riziko zvýšení výskytu NÚ tolterodinu, solifenacinu a fo seterodinu.

Popis LI

Tolterodin je primárně biotransformován na CYP 2D6. Asi v 5 – 7 % populace u tzv. pomalých metabolizátorů CYP2D6 je alternativní cestou biotransformace na CYP3A4. (97)

Solifenacin i fo seterodin jsou biotransformovány primárně CYP3A4. Na základě studií LI všech 3 LL se současným podáváním ketokonazolu u zdravých dobrovolníků byl prokázán vliv inhibitorů CYP3A4 na metabolismus těchto látek. Důsledkem inhibice enzymové aktivity je degradace tolterodinu, solifenacinu i fo seterodinu zpomalena a dochází k nárůstu jejich plazmatických koncentrací a tím i vyšší riziko NÚ. Při současném podání ketokonazolu v dávkách 200 mg 1x denně (po dobu 4 dnů) a tolterodinu ve výši 2 mg (1. a 2. den studie) u zdravých dobrovolníků, došlo ke zvýšení AUC tolterodinu o 158 %, Cmax o 88 %. V případě solifenacinu byl po dobu 20 dnů podáván ketokonazol 200 mg 1x denně. Došlo ke zvýšení plochy pod křivkou solifenacinu o 50 %. V další studii u 18 dobrovolníků (6 pomalých a 12 rychlých metabolizátorů CYP2D6) byl podáván ketokonazol 200 mg 1x denně. 5. den byla podána jednorázová dávka fo seterodinu 8 mg. V případě pomalých metabolizátorů došlo ke zvýšení AUC o 118 % a C max o 100 %. U pomalých byly hodnoty 146 % a 109%. (94) (97) (98)

Management

Vzhledem k farmakologickým vlastnostem tolterodinu, fo seterodinu a solifenacinu může souběžná léčba způsobit mírné až středně závažné antimuskarinové účinky jako suchost úst, suchost očí, dyspepsii a zácpu. Při souběžném podání silných inhibitorů CYP3A4 (např. ketokonazol) je třeba upravit obvyklé terapeutické dávky. V případě tolterodinu se současné podávání se silnými inhibitory CYP3A4 nedoporučuje. (96)

7.13.5 LI společné pro celou skupinu + látky s anticholinergní aktivitou

Riziko LI

Anticholinergní účinek může být zvýšen při současném podání s anticholinergními látkami nebo přípravky s anticholinergní aktivitou, jako např. amantadin a další anticholinergní antiparkinsonika (např. biperiden, levodopa), antihistaminika, antipsychotika (např. fenothiazin, butyrofenony,

klozapin), chinidin, digitalis, tricyklická antidepresiva, atropin a příbuzné látky jako atropinová spasmolytika a dipyridamol., proto je třeba zvýšené opatrnosti při současném podávání. (99)

Popis LI

Velká část léčiv k terapii inkontinence a zvýšené frekvence močení působí jako anticholinergní látky. U starších pacientů a dětí, kteří mohou být více citliví na účinky přípravku, musí být tyto anticholinergní látky používány s velkou opatrností. U těchto pacientů musí být anticholinergika používána s opatrností vzhledem k riziku poruch kognitivních funkcí. Anticholinergní látky mohou snížit gastrointestinální motilitu. Byly zaznamenány anticholinergní účinky na CNS (např. halucinace, agitovanost, zmatenost, spavost). Oxybutynin může snížit tvorbu slin, což může způsobit zubní kaz, paradentózu nebo orální kandidózu. Pokud jsou anticholinergika užívány za horkého počasí, může to vést k vyčerpání z horka vzhledem ke sníženému pocení. (100) (99)

Management

Upozornit pacienta na možné NÚ a jejich projevy. Především několik měsíců po zahájení terapie nebo po zvýšení dávky se doporučuje sledování a zvážení snížení dávky nebo přerušování léčby, pokud se projeví anticholinergní účinky na CNS nebo jiné orgánové soustavy. (100)

7.14 Léčiva používaná při poruchách erekce – Sildenafil, Tadalafil

Obchodované LP se sildenafilem

AMFIDOR[®]

ECRITEN[®]

KATORA[®]

MODRASIL[®]

OLVION[®]

SILAXA[®]

SILDENAFIL ACCORD[®]

SILDENAFIL ACTAVIS[®]

SILDENAFIL APOTEX[®]

SILDENAFIL MEDANA[®]

SILDENAFIL PFIZER[®]

SILDENAFIL SANDOZ[®]

SILDENAFIL TEVA[®]

SILFELDREM[®]

VIAGRA[®]

VIZARSIN®
Obchodované LP s tadalafillem
CIALIS®

7.14.1 Terapeutická indikace

K léčbě erektilní dysfunkce, pod kterou rozumíme neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci dostatečnou k umožnění pohlavního styku.

7.14.2 Sildenafil + bosentan

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>závažná</i>	<i>moderate</i>

Obchodované LP s bosentanem BOSENTAN SANDOZ 125 MG® STAYVEER 125 MG® TRACLEER 125 MG® BOSENTAN ABDI 125 MG POTAHOVANÉ TABLETY®
--

Riziko LI

Snížení plochy pod křivkou a plazmatických koncentrací sildenafilu a současné zvýšení plochy pod křivkou a plazmatických koncentrací bosentanu.

Popis LI

Sildenafil je biotransformován na CYP3A4. Bosentan je induktor CYP3A4. Dochází k urychlení biotransformace sildenafilu. Naopak sildenafil je inhibítoem CYP3A4 a bosentan je tímto enzymem biotransformován. Ve studii u 10 pacientů s plicní hypertenzí byl podáván bosentan 62,5 mg 2x denně po dobu 4 týdnů. Zároveň byla podána jednorazová dávka sildenafilu 100 mg. AUC sildenafilu se snížila o 53 %, plazmatické koncentrace sildenafilu klesly o 46 %. (101)

Ve studii u 55 zdravých mužů, kteří užívali sildenafil v dávkách 20 mg 3x denně nebo placebo, nebo byl podáván bosentan 125 mg 2x denně po dobu 17 dnů, nebo sildenafil 20 mg 3x denně a současně bosentan 125 mg 2x denně. Došlo ke snížení AUC a C max sildenafilu o 63 % a 55 % a zároveň zvýšení AUC a C max bosentanu o 50 % a 42 %. (102)

Management

Současné podávání není vhodné. Je-li současné podávání nezbytné je nutné zvýšit dávky sildenafilu. (102)

7.14.3 Sildenafil + diltiazem

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>závažná</i>	<i>moderate</i>

Obchodované LP s diltiazemem

DIACORDIN®

Riziko LI

Při současném podání diltiazenu dochází ke zvýšení plazmatických koncentrací sildenafilu provázené zvýšením jeho účinku.

Popis LI

Diltiazem je selektivní blokátory kalciových kanálů s přímým kardiálním účinkem. Principem účinku diltiazemu je inhibice transmembránového přenosu kalcia v buňkách myokardu a v hladké svalovině cévní stěny. Diltiazem je jeho inhibitor CYP3A4. (103)

Sildenafil je biotransformován na CYP3A4. Dohází ke zpomalení degradace sildenafilu. Sildenafil je selektivní inhibitor cGMP-fosfodiesterázy typu 5 s normálním biologickým poločasem 3 – 4 hodiny. Sildenafil významně zesiluje účinek oxidu dusnatého (NO) na hladkou svalovinu. Zpomalení degradace sildenafilu vede k potencování hypotenzního účinku nitrátů. U 72 pacienta s AP léčeného diltiazemem 30 mg 3x denně, metoprololem, kys. acetylsalicylovu se prudce snížil po jednorázovém podání glyceroltrinitrátu tlak na 90/60 mmHG. Pacient přiznal, že 48 hodin předtím užil 50 mg sildenafilu. Stav se během 6 hodin upravil sám. (104)

Management

Současné podání sildenafilu nitrátů a diltiazemu může prodloužit hypotenzní účinek. To může vést k závažné hypotenzii. Autoři uvádějí, že diltiazem prodloužil účinek sildenafilu, což vedlo ke vzniku LI s glyceroltrinitrátem ještě 48 hodin po podání sildenafilu. (105)

7.14.4 Sildenafil + takrolimus

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>závažná</i>	<i>neuvedeno</i>

Obchodované LP s takrolimem

GECROL®

PROGRAF®

TACNI®

Riziko LI

Zvýšení plochy pod křivkou a maximálních plazmatických koncentrací sildenafilu.

Popis LI

Přesný mechanismus LI není znám. Sildenafil je selektivní inhibitor cGMP-fosfodiesterázy typu 5 s normálním biologickým poločasem 3 – 4 hodiny. U 10 pacientu po transplantaci léčených takrolimem byla podána jednorázová dávka sildenafilu 50 mg. AUC se zvýšila o 90 % a C max o 44 %. U podobné studie byly výsledky obdobné. AUC o 95 % a C max 46 %. (106) (107)

Management

Při současném podávání takrolimu a sildenafilu se dávka musí upravovat individuálně a je třeba zvýšené opatrnosti.

7.14.5 Sildenafil, tadalafil + atazanavir, darunavir, fosamprenavir, itraconazol, klarithromycin, telaprenavir, ritonavir

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>velmi závažná</i>	<i>contraindicated</i>

Obchodované LP s atazanavirem

REYATAZ 300 MG®

Obchodované LP s darunavirem

PREZISTA 600, 800 MG®

Obchodované LP s fosamprenavirem

TELZIR 700 MG®

Obchodované LP s itraconazolem

PROKANAZOL [®] SPORANOX [®]
Obchodované LP s klarithromycinem CLARITHROMYCIN - TEVA 250 MG [®] FROMILID [®] KLABAX [®] KLACID [®] KLARITROMYCIN MYLAN 500 MG [®]
Obchodované LP s telaprevirem INCIVO 375 MG [®]
Obchodované LP s ritonavirem KALETRA 200 MG/50 MG [®] (kombinace s lopinavirem) NORVIR 100 MG [®]

Riziko LI

Výrazné zvýšení AUC a Cmax sildenafilu provázené zvýšením výskytu nežádoucích účinků.

Popis LI

Sildenafil i tadalafil jsou biotransformovány na CYP3A4. Společným podáváním s inhibitory CYP3A4 dochází ke zpomalení biotransformace, nárůstu hladin a vyššímu riziku NÚ (hypotenze, poruchy vidění, priapismus). Byly provedeny některé studie pro dané LI. Ve studii sledující vztah mezi sildenafilem 100 mg a darunavirem 400 mg 2x denně po 8 dnů u 16 zdravých dobrovolníků byl popsán, po přepočtu na normalizovanou dávku sildenafilu, nárůst AUC o 300 % a Cmax o 150 %. (108)

Ve studii u 6HIV-positivních pacientů byl dlouhodobě podáván indinavir 600 mg 3x denně a jednorázová dávka sildenafilu 25 mg. Plocha pod křivkou se zvýšila o 340 %. (109)

Klarithromycin byl podáván 12 zdravým jedincům v dávkách 500 mg 2x denně, či ciprofloxacín ve stejné dávce. K terapii byl přidán jednorázově sildenafil 50 mg. AUC se zvýšila o 12 % C max o 142 %. (110)

LI mezi sildenafilem a ritonavirem byla popsána u 14 zdravých pacientů. Byl jim podáván ritonavir 300 mg 2x denně. Dávky se během studie měnily. 1. a 7. den byla podána jednorázová dávka sildenafilu 100 mg. Došlo k výraznému zvýšení AUC o 889 % a Cmax o 288 %. (111)

U kazuistiky 56 letého muže, který dlouhodobě užíval sildenafil a poté tadalafil. Neměl žádné jiné nežádoucí účinky. Z důvodu rekurentní onychomykózy mu byl předepsán itrakonazol 400 mg. Několik

hodin po suběžném užití itrakonazolu a tadalafilu se vyskytl priapismus trvající déle než 4 hodiny navíc s bolestivými erekcemi v následujících 72 hodinách. (112)

Management

V případě léčby sildenafilem a klarithromycinem, itrakonazolem, indinavirem, fosemprenavirem, telaprenavirem, darunavirem a atazanavirem výrobce uvádí, že dávka sildenafilu nesmí překročit 25 mg za 48 hodin a musí se pečlivě monitorovat případné nežádoucí účinky. Zároveň uvádí, že současné podávání není doporučeno. Současné podávání ritonaviru a sildenafilu je kontraindikované. U podávání tadalafilu spolu s ostatními LL ze skupiny inhibitoru CYP3A4 nesmí dávka tadalafilu překročit 10 mg za 72 hodin. (113) (114)

7.14.6 Sildenafil, tadalafil + doxazosin, alfuzosin, terazosin, urapidil

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>velmi závažná</i>	<i>moderate</i>

Obchodované LP s doxazosinem CARDURA XL 4 MG [®] DOXAZOSIN MYLAN 4 MG [®] KAMIREN [®] ZOXON [®]
Obchodované LP s alfuzosinem ALFUZOSIN MYLAN [®] ALFUZOSTAD TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM [®]
Obchodované LP s terazosinem HYTRIN 5 MG [®] KORNAM 5 MG [®]
Obchodované LP s urapidilem EBRANTIL [®] TACHYBEN I.V. 25 MG INJEKČNÍ ROZTOK [®]

Riziko LI

Zvýšení antihypertenzního účinku s rizikem závažné hypotenze.

Popis LI

Tadalafil i sildenafil mají vasodilatační efekt, stejně jako LL viz výše. Současné podávání těchto léčiv může vést k vystupňování vasodilatace a vzniku symptomatické hypotenze. V dosud nepublikované studii (19) byla podávána dávka sildenafilu a doxazosinu současně. Systolický tlak poklesl o 14,8 mmHg v sedě a ve stoje o 21,5 mmHg. K poklesu došlo za 35 minut a pokles trval 8 hodin.

Ve studii u 18 zdravých jedinců byl podáván doxazosin 8 mg 1x denně. Poslední den studie byla podána jednorázová dávka tadalafilu 20 mg. Došlo ke snížení krevního tlaku o 9,81/5,33 mmHg a zvýšení tepové frekvence o 3,83 tepů za minutu. Celkem bylo pozorováno 28 nežádoucích účinků při kombinaci doxazosinu a tadalafilu. V jiné studii u 45 zdravých dobrovolníků průměrného věku 50 let byl po dobu 28 dnů podáván tadalafil 5 mg denně. Po dobu 21 dnů byl podáván i doxazosin v různých silách. Ke klinicky významnému poklesu systolického tlaku o více než 30 mmHg nebo diastolického TK o více než 20 mmHg, došlo u 16 ze 37 subjektů. (115) (116)

Management

Současné podání doxazosinu (4 a 8 mg denně) a tadalafilu nebo sildenafilu zvyšuje významným způsobem účinek tohoto alfablokátoru na snížení krevního tlaku. Tento efekt přetrvává nejméně dvanáct hodin a může být symptomatický, včetně synkopy. Z tohoto důvodu se tato kombinace nedoporučuje. Pacienti s takovou léčbou musejí být poučeni o možnosti vzniku ortostatické hypotenzi a možnostech o jejím zvládnutí. (114)

7.14.7 Sildenafil, tadalafil + glycerol-trinitrát, isosorbitdinitrát, moninitrát, molsidomin, pentaerythryltetranitrat

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>velmi závažná</i>	<i>contraindicated</i>

Obchodované LP s glycerol-trinitrátem

NITRO POHL[®]

NITROGLYCERIN-SLOVAKOFARMA[®]

NITROMINT[®]

PERLINGANIT ROZTOK[®]

Obchodované LP s isosorbitdinitrátem

CARDIKET RETARD 120[®]

ISOKET SPRAY[®]

Obchodované LP s mononitrátem

MONO MACK DEPOT®

MONOSAN®

MONOTAB®

OLICARD®

SORBIMON®

Obchodované LP s molsidominem

CORVATON FORTE®

MOLSIHEXAL RETARD®

Obchodované LP s pentaerythryltetranitrat

PENTALONG 50 MG®

Riziko LI

Možnost závažného poklesu krevního tlaku.

Popis LI

Sildenafil i tadalafil jsou selektivní inhibitory cGMP-fosfodiesterázy typu 5 a významně zesilují účinek oxidu dusnatého (NO) na hladkou svalovinu. Ve studii u 16 dobrovolníků s hypertenzí léčenou amlodipinem byl aplikován glycerol-trinitrát nitrožilní infúzí o rychlosti 0,0025 mg/min. pacient současně užíval sildenafil 25 mg 3x denně. Rychlost infuze se postupně zvyšovala. 5.den studie byla podána dávka sildenafilu 25 mg a jednorázová sublinguální dávka glycerol.-trinitrátu 0,5 mg. Došlo k 4 násobnému snížení krevního tlaku ve srovnání s placebem. V další studii byla podána jednorázová dávka sildenafilu 50 mg a jednorázová dávka sublinguálního glycerol-trinitrátu. Systolický TK se snížil o 36 mmHg a diastolický o 21 mmHg. (117) (118)

Byly provedeny studie s cílem stanovit bezpečný čas kdy je možno podat glycerol-trinitrát po předchozím podání sildenafilu. Zdravým jedincům byl podáván sildenafil 100 mg p.o.. Následně byl v různých časových intervalech podán sublinguálně glycerol-trinitrát 0,4 mg. Z výsledků studie vyplývá, že bezpečným časem pro podání glycerolu-trinitrátu je nejméně 6 hodin. (119)

Ve studii provedené u 16 zdravých dobrovolníků byl podáván isosorbit-dinitrát v dávkách 20 mg 2x denně po dobu 12-14 dnů. 7. den byla podána dávka sildenafilu 50 mg. Systolický TK poklesl o 52 mmHg a diastolický o 29 mmHg. (120)

U 150 sledovaných subjektů byl podáván tadalafil 20 mg 1x denně nebo placebo po dobu 7 dnů. Poslední den studie byl podán sublinguálně glycerol-trinitrát v dávkách 0,4 mg současně s tadalafil, a potom postupně po 4,8,24, 72 a 96 hodinách. Hypotenzi odpověď tzn. pokles tlaku na

85 mmHg a méně, byla významná při současném podání a dále po 4, 8, a 24 hodin. Po 48 hodinách už nebyly změny tlaku nijak statisticky významné. (121)

Management

Současné podávání této kombinace je kontraindikováno.

7.15 Antagonisté alfa-adrenergických receptorů – Alfuzosin, Tamsulosin, Terazosin, Silodosin

Obchodované LP s alfuzosinem ALFUZOSIN MYLAN 5, 10 MG ® ALFUZOSTAD 10 MG TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM ®
Obchodované LP s tamsulosinem APO-TAMIS ® FOKUSIN ® LANNATAM 0,4 MG TVRDÉ TOBOLKY S ŘÍZENÝM UVOLŇOVÁNÍM ® OMNIC TOCAS 0,4 ® SOLESMIN 0,4 MG ® TAFLOSIN ® TAMIPRO ® TAMSULOSIN +PHARMA 0,4 MG TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM ® TAMSULOSIN HCL MYLAN 0,4 MG ® TAMSULOSIN HCL SANDOZ 0,4 PROLONG ® TAMSULOSIN HCL TEVA 0,4 MG TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM ® TAMUROX ® TANYZ ® UROSTAD ®
Obchodované LP s terazosinem HYTRIN 5 MG ® KORNAM 5 MG ®
Obchodované LP se silodosinem UROREC 4, 8 MG ®

7.15.1 Terapeutická indikace

Léčba středně závažných až závažných funkčních symptomů benigní hypertrofie prostaty (BHP).

7.15.2 Tamsulosin + boceprevir, darunavir, atazanavir, klarithromycin

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>velmi závažná</i>	<i>contraindicated</i>

Obchodované LP s boceprevirem VICTRELIS 200 MG ®
Obchodované LP s atazanavirem REYATAZ 300 MG ®
Obchodované LP s darunavirem PREZISTA 600, 800 MG ®
Obchodované LP s klarithromycinem CLARITHROMYCIN - TEVA 250 MG ® FROMILID® KLABAX® KLACID® KLARITROMYCIN MYLAN 500 MG ®

Riziko LI

Možnost zvýšení AUC a Cmax tamsulosinu.

Popis LI

Tamsulosin je biotransformován na CYP3A4. Antivirotika i klarithromycin jsou inhibitory tohoto enzymu. Dochází ke zpomalení biotransformace tamsulosinu. Podle studie vlivu inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu na metabolismus tamsulosinu se prokázal nárůst AUC a Cmax při současném podávání obou léčiv o 180 % resp. o 120 %. Studie byla provedena u 24 zdravých mužů ve věku 23-47 let, kterým byl podáván ketokonazol 400 mg 1x denně a při první a poslední dávce byl podán současně i tamsulosin. (122) Byla popsána kazuistika 44letého muže s priapismem trvajícím 3 – 4 dny. Priapismus byl vyvolán souběžným užitím bocepreviru a doxazosinu. Přesný mechanismus LI není znám. Zřejmě byl zapříčiněn inhibicí CYP3A4 a současnou alfa-adrenergí blokádou. (123)

Management

Současné užívání tamsulosinu a inhibitorů CYP3A4 je se zvýšenou opatrností možné. Je třeba upozornit pacienty na možné NÚ a jejich správný monitoring.

7.15.3 LI společné pro celou skupinu +avanafil

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>závažná</i>	<i>moderate</i>

Obchodované LP s avanafilem

SPEDRA 50, 100, 200 MG ®

Riziko LI

Zvýšení antihypertenzního účinku tamsulosinu, alfuzosinu i silodosinu.

Popis LI

Antagonisté alfa-adrenergických receptorů mají mírný vasodilatační efekt stejně jako avanafil. Současné podávání může vést k prohloubení vasodilatace a vzniku symptomatické hypotenze. Avanafil je inhibitor PDE-5 používaný při léčbě ED. V dosud nepublikované studii u 48 mužů, byl podáván tamsulosin 0,4 mg denně po dobu 11 dnů. Poslední den studie byla podána jednorázová dávka avanafilu 200 mg. Ve stoje nebyly zjištěny žádné statisticky významné změny tlaku nebo tepové frekvence. V leže došlo k poklesu TK o 3,13 mmHg a zvýšení tepové frekvence o 4,67 tepů/min. U 5 dobrovolníků došlo ke klinicky významnějšímu poklesu, který by bylo možné považovat za symptomatickou hypotenzi. Výrobce avanafilu uvádí, že současné užívání alfa-blokátorů a avanafilu může vést u některých pacientů k symptomatické hypotenzii v důsledku aditivních vazodilatačních účinků. (124) (19)

Management

Před užíváním avanafilu by měli být pacienti léčeni alfa-blokátory stabilní. Pokud nejsou hemodynamicky stabilní, jsou při současném užívání vystaveni zvýšenému riziku symptomatické hypotenze. (125)

7.15.4 LI společné pro celou skupinu +sildenafil, tadalafil

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>závažná</i>	<i>moderate</i>

Obchodované LP se sildenafilem

AMFIDOR ®

ECRITEN ®

KATORA [®] MODRASIL [®] OLVION [®] SILAXA [®] SILDENAFIL ACCORD [®] SILDENAFIL ACTAVIS [®] SILDENAFIL APOTEX [®] SILDENAFIL MEDANA [®] SILDENAFIL PFIZER [®] SILDENAFIL SANDOZ [®] SILDENAFIL TEVA [®] SILFELDREM [®] VIAGRA [®] VIZARSIN [®]
Obchodované LP s tadalafiléem CIALIS [®]

Riziko LI

Zvýšení antihypertenzního účinku s rizikem závažné hypotenze.

Popis LI

Tadalafil i sildenafil mají vasodilatační efekt, stejně jako LL viz výše. Současné podávání těchto léčiv může vést k vystupňování vasodilatace a vzniku symptomatické hypotenze. V dosud nepublikované studii (19) byla podávána dávka sildenafilu a doxazosinu současně. Systolický tlak poklesl o 14,8 mmHg v sedě a ve stoje o 21,5 mmHg. K poklesu došlo za 35 minut a pokles trval 8 hodin. (19)

Ve studii u 18 zdravých jedinců byl podáván doxazosin 8 mg 1x denně. Poslední den studie byla podána jednorázová dávka tadalafilu 20 mg. Došlo ke snížení krevního tlaku o 9,81/5,33 mmHg a zvýšení tepové frekvence o 3,83 tepů za minutu. Celkem bylo pozorováno 28 nežádoucích účinků při kombinaci doxazosinu a tadalafilu. V jiné studii u 45 zdravých dobrovolníků průměrného věku 50 let byl po dobu 28 dnů podáván tadalafil 5 mg denně. Po dobu 21 dnů byl podáván i doxazosin v různých silách. Ke klinicky významnému poklesu systolického tlaku o více než 30 mmHg nebo diastolického TK o více než 20 mmHg, došlo u 16 z 37 subjektů. (115) (116)

Management

Současné podání doxazosinu (4 a 8 mg denně) a tadalafilu nebo sildenafilu zvyšuje významným způsobem účinek tohoto alfablokátoru na snížení krevního tlaku. Tento efekt přetrvává nejméně dvanáct hodin a může být symptomatický, včetně synkopy. Z tohoto důvodu se tato kombinace nedoporučuje. Pacienti s takovouto léčbou musejí být poučeni o možnosti vzniku ortostatické hypotenzi a možnostech o jejím zvládnutí. (114)

7.16 Inhibitory testosteron-5-alfa reduktázy : Finasterid

Obchodované LP s finasteridem

ANDROFIN 5 MG ®

APO-FINAS ®

FINAJELF 5 MG POTAHOVANÉ TABLETY ®

FINARD 5 MG ®

FINASTERID MYLAN 5 MG ®

FINASTERID ORION 5 MG POTAHOVANÉ TABLETY ®

FINEX ®

FINPROS 5 MG ®

GEFIN 5 MG ®

HYPLAFIN 5 MG ®

PENESTER ®

7.16.1 Terapeutická indikace

Finasterid 5 mg je určen k léčbě a kontrole benigní hyperplazie prostaty (BHP) s cílem:

zmenšení zbytnělé prostaty,

zlepšení průtoku moči a zmírnění příznaků spojených s BHP,

snížení incidence akutní retence moči a potřeby chirurgického zákroku včetně transuretrální resekce prostaty (TURP) a prostatektomie.

7.16.2 Finasterid + třezalka

Zdroj	Vadamecum infopharm	Micromedex
Klinická hodnocení	<i>velmi závažná</i>	<i>moderate</i>

Riziko LI

Snížení plochy pod křivkou a maximálních plazmatických koncentrací finasteridu, provázené snížením jeho účinnosti.

Popis LI

Finasterid je inhibitor testosteron-5-alfa reduktáz. Enzym se účastní přeměny testosteronu na účinnější dihydrotestosteron (DHT). Finasterid je sám biotransformován na CYP3A4, s biologickým poločasem asi 5 hodin. Extrakt z třezalky působí jako induktor CYP3A4. Mechanismus LI spočívá pravděpodobně v urychlení biotransformace finasteridu. (126) (127)

Ve studii u 12 dobrovolníků ve věku 20-43 let byl podáván extrakt z třezalky tečkované v množství 300 mg 2x denně po dobu 14 dnů. Před zahájením a s její poslední dávkou byl podán finasterid 5 mg. Došlo ke snížení AUC o 58 %, snížení Cmax o 34 % a zkrácení biologického poločasu na 2,6 hodiny. Celková clearance se zvýšila o 140 %. Podobné naměřené hodnoty byly i u hlavního metabolitu finasteruidu (karboxyfinasterid). (128)

Management

Současné podávání obou LL není vhodné. Dochází k významnému snížení účinku finasteridu.

8 Přehled LI

Metronidazol	Disulfiram	Současné podání disulfiramu a metronidazolu může vyvolat vážnou CNS toxicitu projevující se psychotickými obtížemi, zmateností.
	Amiodaron (léčiva prodlužující QT interval)	Při současném užití může dojít ke zvýšení plazmatických koncentrací amiodaronu, možnosti prodloužení QT intervalu.
	Warfarin	Možnost zvýšení účinku warfarinu a zvýšení rizika krvácení.
Methyleergometrin	Inhibitory HIV proteázy	Zvýšení expozice methyleergometrinu provázené zvýšením rizika vzniku ergotismu.
Bromocriptin	Inhibitory CYP3A4	Zvýšení maximálních plazmatických koncentrací bromokriptinu provázené vyšším výskytem nežádoucích účinků.
Hormonální antikoncepce kombinovaná	Teleprenavir	Snížení účinku hormonální kontracepce až o 33% při současném užití teleprenaviru.
	Induktory CYP3A4	Snížení AUC progestinu a ethinylestradiolu a tím snížení kontracepčního účinku
	Lamotrigin	Snížení plazmatických koncentrací lamotriginu.
	Selegilin	Zvýšení AUC a plazmatických

		koncentrací selegilinu při současném užití OK. Zvýšené riziko NÚ selegilinu
	Tizanidin	Zvýšení plochy pod křivkou a maximálních plazmatických koncentrací tizanidinu provázených zvýšením farmakodynamického účinku tizanidinu.
Hormonální antikoncepce gestagenní	Ulipristal	Snížení až selhání účinku progestinu.
Nouzová kontraceptiva Levonorgestrel	Ulipristal	Snížení až selhání účinku progestinu.
Nouzová kontraceptiva Ulipristal	Inhibitory CYP3A4	Možné zvýšení plochy pod křivkou a maximálních plazmatických koncentrací ulipristalu.
	Induktory CYP3A4	Možnost snížení plochy pod křivkou a maximálních plazmatických koncentrací ulipristalu provázeným významným rizikem selhání účinku.
	Dabigatran	Možnost zvýšení plochy pod křivkou a maximálních plazmatických koncentrací dabigatranu.
	HRT	Snížení až selhání účinku progestinu.
	Digoxin	Možnost zvýšení plochy pod křivkou a maximálních plazmatických koncentrací digoxinu.

Testosteron	Suxamethonium	Ztráta myorelaxačního účinku suxamethonia.
HRT Estrogeny	Anastrazol	Antagonistické působení antiestrogenních účinků anastrazolu. Snížení účinku anastrazolu.
	Letrozol	Antagonistické působení antiestrogenních účinků letrozolu.
	Exemestan	Antagonistické působení antiestrogenních účinků exemestanu.
HRT kombinovaná	Boceprevir	Nárůst maximálních plazmatických koncentrací drospironu a snížení koncentrací ethinylestradiolu o 17 %. Nárůstem plaz. koncentrací drospironu, se zvyšují jeho nežádoucí účinky, zvláště pak hyperkalémie.
	Teleprenavir	Snížení plochy pod křivkou a maximálních plazmatických koncentrací norethisteronu a ethinylestradiolu.
Danazol	Cyklosporin	Zvýšení plochy pod křivkou a maximálních plazmatických koncentrací cyklosporinu což vede k zvýšení toxicity.
	Karbamazepin	Zvýšení plazmatických koncentrací karbamazepinu.
	Lovastatin, simvastatin	Zvýšení hladin kreatinfosfokinázy a vznik myopatie a rhabdomyolýzy.
	Takrolimus	Výrazné zvýšení plazmatických

			koncentrací takrolimu. A zvýšené riziko jeho toxicity.
	Warfarin		Možnost zvýšení antikoagulačního účinku warfarinu.
Mifepriston		Lovastatin, simvastatin	Současné podání obou léčiv může vést k nárustu koncentrací statinů a zvýšením rizika myopatií a rhabdomyolýzy.
Tolterodin, Fesoterodin, Tropium	Solifenacin, Oxybutinin,	Inhibitory CYP3A4	Možnost zvýšení plazmatických hladin, zvýšení účinků a riziko zvýšení výskytu NÚ tolterodinu, solifenacinu a foeterodinu.
		Induktory CYP3A4	Možnost snížení plochy pod křivkou a maximálních plazmatických koncentrací fesoterodinu.
		Látky s anticholinergní aktivitou	Anticholinergní účinek může být zvýšen při současném podání s anticholinergními látkami nebo přípravky s anticholinergní aktivitou.
Sildenafil, tadalafil		Bosentan	Snížení plochy pod křivkou a plazmatických koncentrací sildenafilu a současné zvýšení plochy pod křivkou a plazmatických koncentrací bosentanu.
		Takrolimus	Zvýšení plochy pod křivkou a maximálních plazmatických koncentrací sildenafilu.
		Inhibitory CYP3A4	Výrazné zvýšení AUC a C _{max} sildenafilu provázené zvýšením

		výskytu nežádoucích účinků.
	α 1 blokátory	Zvýšení antihypertenzního účinku s rizikem závažné hypotenze.
	Nitráty	Možnost závažného poklesu krevního tlaku.
α 1 blokátory Alfuzosin, tamsulosin, terazosin	Inhibitory CYP3A4	Možnost zvýšení AUC a Cmax α 1 blokátorů.
	Avanafil	Zvýšení antihypertenzního účinku tamsulosinu, alfuzosinu i silodosinu.
	Sildenafil, tadalafil	Zvýšení antihypertenzního účinku s rizikem závažné hypotenze.
Finasterid	Třezalka	Snížení plochy pod křivkou a maximálních plazmatických koncentrací finasteridu, provázené snížením jeho účinnosti.

9 Diskuze

LI jsou stále častěji předmětem širokého zájmu farmaceutické i laické veřejnosti. Nárůst objemu prodeje LP vede k nárůstu polypragmatie. Ta je sama o sobě rizikem pro vznik LI. Pro správné řešení toho problému je nutná dostatečná odbornost. Farmakoterapie je z dnešního pohledu naprostou samozřejmostí a zapadá do celé škály poskytované zdravotnické péče. Cílem každé farmakoterapie by měla být optimální léčba. Za optimální léčbu lze považovat takovou, která je pacientem přijímána za nutnou a je s ní plně ztotožněn a aktivně se na ní podílí. Negativně může být pacientem vnímána léčba s častými nežádoucími účinky, které snižují kvalitu života a kvalitu poskytované péče. Zvláště u pacientů léčených více druhy LP je třeba zvýšené opatrnosti při dispenzační činnosti.

Polypragmatie, neboli nadužívání léku je velký problém současné medicíny. Nejrizikovější skupinou jsou polymorbidní senioři, kteří jsou ohroženi lékovými interakcemi a častějším vznikem nežádoucích účinků. S rostoucím věkem roste počet chorob, které je nutné nebo možné léčit. Werder a Preskorn uvádějí, že zatímco lidé starší 65 let tvoří méně než 15 % populace, spotřebovávají jednu třetinu všech léků vázaných na předpis a skoro polovinu volně prodejných přípravků. (129) S pokračující specializací a super specializací medicíny se zároveň zvyšuje množství lékařů, které pacient navštěvuje. (130) Lékaři nemají přehled o všech lécích, které pacient užívá. Tento nedostatek informací se může projevit ve zbytečné nebo rizikové farmakoterapii, která nesplňuje základní požadavek na optimální léčbu. Vzhledem k tomu, že tento problém vyžaduje větší systémové kroky a není proto v silách lékárníka jej řešit, musí se jeho snaha o minimalizaci rizik a maximalizaci účinků farmakoterapie orientovat jiným směrem.

Možnou cestou jsou aktivity, směřující k optimální a bezpečné farmakoterapii během dispenzace, a to identifikace možného problému, vyhodnocení jeho dopadu a jeho řešení. Rizikové LI lze předpokládat u LP s úzkým terapeutickým oknem (např. digoxin, antiarytmika, antikoagulantia aj.), silných inhibitorů a induktorů CYP, LČ s krátkou dobou užití u akutních stavů (např. antibiotika, antivirotika), či kontraindikovaných kombinací. Faktorem ovlivňujícím kvalitu poskytované péče v lékárně je množství relevantních informací o pacientovi. Jsou jimi hlavně léková a osobní anamnéza. Z tohoto pohledu je důležitá důvěra pacienta k lékárníkovi. V dnešní době kdy pro velkou část pacientů je rozhodující cena LP je složité udržovat tuto osobní vazbu. Vytrácí se potřeba tradiční lékárny, ve které odborný personál zná své pacienty a na základě tohoto je schopen relevantně zasahovat do optimalizace terapie. V podobném duchu hraje ve vztahu lékárník – lékař důležitou roli znalost a posouzení záměru lékaře. Lékárník nemusí vždy znát přesně tento záměr, ale v případě nejasností je vhodné v rámci minimalizace rizik kontaktovat lékaře a upravit jeho představy s možnostmi farmakoterapie. (18)

Hlavním předpokladem pro správné poskytování farmaceutické péče je znalost informací o LL, jeho mechanismu, farmakodynamických a farmakokinetických vlastnostech, kontraindikacích, NÚ a lékových interakcích. K získávání potřebných informací lze využít kromě klasických tištěných publikací a odborné literatury také informační zdroje v internetové podobě nebo v rámci počítačových programů. Nedostatek těchto informací je hlavní bariérou pro poskytování kvalitní FP. Bez dostatečných informací o LL nejsme schopni zhodnotit její potenciál k LI. Dalšími bariérami mohou být nedostatek odborného tréninku v rozpoznání rizik farmakoterapie, slabá komunikace s pacientem, nedostatek času, prostoru a pomůcek a nevěnování dostatečné pozornosti varovným signálům. (16) To vše jsou limity při poskytování kvalitní péče. Řešení tohoto problému vyžaduje systémové kroky, které by vedly k posílení vztahu pacient - farmaceut a přispěly by ke zkvalitnění poskytované péče. Jako možným řešením se nabízí změna ve financování práce farmaceuta a tím i zvýšená motivace ke zkvalitnění služeb. Důležitou změnou by také byla lepší dostupnost zdravotnické dokumentace, která by vedla k lepšímu přehledu o pacientově stavu a jeho předchozí i současné medikaci.

Tato diplomová práce byla vypracována jako možný zdroj informací o LI, které se můžou vyskytnout při terapii v gynekologii a urologii. Jedná se o oblast, která je dle mého soudu trochu opomíjena, přitom např. hormonální antikoncepce nebo HRT nebo sortiment na zvalitnění erekce je dnes naprosto běžnou součástí prodeje ve všech lékárnách. Podle dat SÚKLu, dostupných přes Mikro-verze AISLP, například vzrostla v roce 2013 spotřeba léčiv používaných při poruchách erekce o 10 % oproti roku 2012 (počítáno přes počet spotřebovaných denních definovaných dávek - DDD). Přesto v současné době nemá lékárník ani jiný odborný lékařský personál k dispozici přehledný text zabývající se touto tematikou, který by se dal v praxi využít. Tato práce může sloužit jako rychlý zdroj informací o možných LI a může vést k optimalizaci terapie s přihlédnutím ke klinické závažnosti LI.

Práce je tvořena jako ucelený přehled. První část DP je věnována obecné charakteristice oboru gynekologie a urologie. Text je rozčleněn na základní anatomický, fyziologický úvod a je doplněn o soupis gynekologických a urologických onemocnění s možnou farmakoterapií. Na základě tohoto soupisu byla vybrána léčiva s přímou gynekologickou a urologickou indikací.

U LL s více druhy indikací, jako jsou ženské pohlavní hormony používané jako hormonální antikoncepce i jako HRT nebo pro prevenci osteoporózy je kvalita dokumentace a její přehlednost velmi špatná. U řady jiných látek je klinická závažnost LI dostupná pouze z registračních studií a chybí jejich širší analýza. Informace o klinické závažnosti jsou pak různými databázemi hodnoceny jinak. Obecně lze soudit, že modul Vademecum infopharm hodnotí LI minimálně o jeden stupeň závažněji,

než je její hodnocení v databázi Micromedex. Vadamecum infopharm přikládá také velký důraz na SPC informace.

Hlavním limitem při vypracování práce byl nedostatek odborné literatury, která by jednoznačně řadila léčiva do určité indikační skupiny a na základě toho rozdělení by popisovala možné LI. Druhým faktorem, který limitoval vypracování práce byla nesjednocenost klinické závažnosti v různých informačních zdrojích. Pro velkou část léčiv také platilo, že na základě jedné provedené studie se předpokládaly podobné výsledky i u ostatních léčiv s podobným ovlivněním například metabolismu přes CYP3A4. U jiných léčiv, kde by se předpokládal větší interakční potenciál, například u anticholinergně působících látek používaných v terapii inkontinence starších pacientů tyto interakce vůbec nebyly uvedeny. Třetím faktorem, který mi při vypracování práce dělal potíže, byly interakce popisované u LL, které se v ČR používají pouze v rámci lokální terapie. Jejich závažnost byla často popisovaná jako velmi závažná nebo závažná, ale dostupné informace popisující LI chyběly. Velké množství popsaných lékových informací, které jsou dostupné z informačních zdrojů, se vztahuje na léčivé látky, které nejsou registrovány na českém ani evropském trhu.

Z výsledků práce je patrné, že potenciál LI u léčiv používaných v gynekologii a urologii je velký, byť jejich klinická závažnost nemusí být vždy velmi závažná. Mezi všemi popsanými LI bych upozornil hlavně na možné interakce mezi ženskými pohlavními hormony a látkami, které mohou výrazně ovlivnit plazmatické koncentrace těchto hormonů a jejich efekt na organismus. Klinická závažnost těchto LI není vždy nejzávažnější, ale s přihlédnutím na počet spotřebovaných balení hormonálních kontraceptiv k systémové aplikaci (v roce 2013 to bylo 2 936 021) je četnost možných LI relativně vysoká. (131) Druhou skupinou léčiv, které bych vybral pro jejich závažnost, jsou léčiva určená k terapii zvýšené frekvence močení a inkontinence. Tyto LL jsou určeny hlavně pro starší pacienty a jejich LI mohou vést k závažným NÚ plynoucích z anticholinergního působení. Třetí skupinu tvoří léky na erektilní dysfunkci a k terapii BHP. U těchto kombinovaných terapií spočívá hlavní riziko v poklesu krevního tlaku, který je rizikem pro řadu dalších komplikací jako např. pádů apod. Ve všech třech případech platí, že riziko interakcí se dá minimalizovat, pokud budou dodrženy správné zásady farmaceutické péče. Především se jedná o správnou komunikaci mezi zainteresovanými osobami a dostatek relevantních informací.

V diplomové práci byla zpracována rozsáhlá problematika. Byly rozebrány LI léčiv používaných v gynekologii a urologii dle ATC skupin, nutno ale říci, že velká část léčiv v informačních databázích chybí. Proto není tento výčet úplný, a tematika LI zůstává stále otevřena.

10 Závěr

Práce podobného druhu nebyla zatím v ČR pravděpodobně publikována. Lékové interakce, které byly v rámci této práce zpracovány, mohou pomoci vydávajícímu lékárníkovi k minimalizaci rizik terapie. Zvláště u terapií, které jsou spojeny s užíváním více než jednoho léčivého přípravku. Popsané LI je však vždy implementovat na daného pacienta a porovnávat s novými dostupnými informacemi.

V praktické části bylo cílem práce popsat základní LI v gynekologii a urologii. Z dostupných databází bylo sepsáno 51 článků shodné struktury pro více než 37 LL užívaných v gynekologii a urologii. Při vypracování článků byly zjištěny odlišnosti mezi jednotlivými databázemi v posuzování klinické závažnosti.

S přihlédnutím k nízké dokumentaci a nedostatku relevantních informací, stejně jako s omezenou klinickou zkušeností autora práce, lze soudit, že cíle práce byly splněny. Vypracované texty je nutné konfrontovat s dalšími zdravotnickými profesionály a provést jejich optimalizaci v běžné dispenzační praxi.

11 Literatura

1. **Suchopár J, Prokeš M.** Lékové interakce – problém nebo teoretické riziko?. Praktické lékarenství. [internet]. 2007 [cited 2015]; 3(5): 199.
2. **L., Práznovcová.** Farmakoterapie seniorů v České Republice v kontextu k farmakoekonomice. Česká geriatrická revue [internet]. 2003 [cited 2015];4:25/31. Czech.
3. **Citterbart K, et al.** Gynekologie. Praha (CZ): Galén a Karolinum; 2001. 278 p.
4. **R., Čihák.** Anatomie 2. díl. Praha (CZ): Avicenum; 1988. Czech.
5. **Sinělnikov, R. D.** Atlas anatomie člověka II.díl. Praha (CZ): Avicenum;1981. Czech.
6. **WikiSkripta.** Estrogeny [internet]. Praha (CZ): wikiskripta.cz; c2014 [cited 2015 Arp 10]. Available from:<http://www.wikiskripta.eu/index.php/Estrogeny>. .
7. **Otomar K, et al.** Lékařská fyziologie. Praha (CZ): Grada Publishing; 2011. 800 p. Czech.
8. **Hora, Milan.** Urologie. Praha (CZ): Karolinum; 2004. Czech.
9. **Morávek, Petr.** Základy urologie pro studující medicíny. Praha(CZ). Karolinum; 2001. Czech.
10. **Pačes, Václav.** Urologie. Praha (CZ): Avicenum; 1979. Czech.
11. **JUNQUIERA L, CARNEIRO J., O KELLEY R.** Základy histologie. 1. vydání. Jinočany : H & H 1997, 0000. 502 s.
12. ATC - History of the WHO ATC system [internet]: Sydney; 2010 [cited Apr 2015]; Availavle from: <http://sydney.edu.au/medicine/fmrc/atc/history/index.php>.
13. **Květina J, Grundmann M.** Farmakologické interakce. Klinická farmakologie a farmacie. [internet]. 2003 Jan [cited 2015]: 17-21. Czech. Available from: <http://www.solen.cz/pdfs/far/2003/01/04.pdf>.
14. **IH., Stockley.** Drug interactions. 8th edition. London (UK): The Pharmaceutical Press; 2007.
15. **Wenke M, Mráz M, Hynie S.** Farmakologie pro lékaře I. Praha (CZ): Avicenum; 1983.
16. **Vlček, Jiří.** Lékové interakce z pohledu klinického farmaceut. Practicus [internet]. 2009 Jan [cited 2015]; 11-15. Czech . Available from: <http://web.practicus.eu/sites/cz/Documents/Practicus-2009-01/10-lekove-interakce.pdf>.

17. **Baranová J, Anzenbacher P, Kousalová L.** Lékové interakce na úrovni cytochromů P-450 – část II. Interakce na úrovni CYP2D6. *Klin Farmakol Farm* 2004; 18: 102– 107. <http://www.solen.cz/pdfs/far/2004/02/07.pdf> .
18. **Vlček J, Fialová D et al.** *Klinická farmacie I.* Praha (CZ): Grada Publishing; 2010. 369 p. Czech.
19. **Infopharm., Informace o léčích: Kompendium.** Infopharm a.s., Praha. [Online] <http://www.drugagency.cz/infromace-o-lecich.php?id=18> .
20. **Healthcare, Thomson Reuters.** Micromedex . [Online] <http://www.micromedex.com/products/drugdex/>.
21. **Z., Vávrová.** Lékové interakce léčiv kardiovaskulárního systému a jejich analýza u pacientů veřejné lékárny [master's thesis]. Hradec Kralove (Czechia): Karlova univ. Farmaceutická fakulta v Hradci Kralove [Charles Univ., Faculty of Pharmacy] 2014. 137 p. Czech.
22. **Čepický P, Čepická-Líbalová Z.** Co by měli vědět o hormonální antikoncepci farmaceuti a farmaceutické laborantky. Praha (CZ): Levret; 2011. Czech.
23. **Rothstein E, Clancy DD.** Toxicity of disulram combined with metronidazol. *N Eng J Med.* [internet] 1969[cited 2015 Apr]; 280;1006. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>.
24. **Wang JS, Backman JT, Kivistö KT, Neuvonen PJ.** Effects of metronidazole on midazolam metabolism in vitro and in vivo. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 Nov;56(8):555-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=wang+JS+et+al%3A+EUr+J+Clin+Pharmacol+2000>.
25. **Kounas SP, Letsas KP, Sideris A, Efraimidis M, Kardaras F.** QT interval prolongation and torsades de pointes due to a coadministration of metronidazole and amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005 May;28(5):472-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15869686>.
26. **Bardakji Z, Jolivet J, Langelier Y, Besner JG, Ayoub J.** 5-Fluorouracil-metronidazole combination therapy in metastatic colorectal cancer. Clinical, pharmacokinetic and in vitro cytotoxicity studies. *Cancer Chemother Pharmacol*[internet]. 1986 [cited 2015 Apr];18(2):140-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=bardakji+Z+et+al%3A+cancer+cemother+Pharmacol+1986>.
27. **Zhang K, Young C, Berger J.** Administrative claims analysis of the relationship between warfarin use and risk of hemorrhage including drug-drug and drug-disease interactions. *J Manag Care Pharm*

[internet]. 2006 Oct [cited 2015 Apr];12(8):640-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17269842>.

28. **Holt RK, Anderson EA, Cantrell MA, Shaw RF, Egge JA.** Preemptive dose reduction of warfarin in patients initiating metronidazole. *Drug Metabol Drug Interact* [internet]. 2010 [cited 2015 Apr];25(1-4):35-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21417792>.

29. SPC přípravku REYTAZ. [internet]. [place unknown]: pdf; 2013 [cited 2015] Available from: www.medicines.org.uk. [Online] [www.medicines.org.uk](http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/14145)

30. SPC přípravku MEDICRIPTIN. [internet]. [place unknown]: pdf; 2014 [cited 2015] Available from: www.sukl.cz. [Online] <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0067512>.

31. **Suchopár J, Šimek R, Valentová Š.** *Remedia compendium* 3.th ed. Praha (CZ): Panax; 1999.

32. **Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A.** Pharmacokinetic Drug Interactions of Macrolides. *Clin Pharmacokinet*. 1992 Aug;23(2):106-31. Review. Erratum in: *Clin Pharmacokinet* 1993 Jan;24(1):70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pharmacokinetic+Drug+Interactions+of+Macrolides+periti>.

33. **Nelson MV, Berchou RC, Kareti D, LeWitt PA.** Pharmacokinetic evaluation of erythromycin and caffeine administered with bromocriptine. *Clin Pharmacol Ther* [internet]. 1990 Jun [cited 2015];47(6):694-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pharmacokinetic+evaluation+of+erythromycin+and+caffeine+administered+with+bromocriptine>.

34. **Corp, Merck Sharp & Dohme.** HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION VICTRELIS® [internet]. [place unknown]: pdf; 2011 [cited 2015]. Available from: www.merck.com/product/patent/home.html. [Online]

35. **Schwenk M, Schiemenz C, del Pino VL, Remmer H.** First pass biotransformation of ethinylestradiol in rat small intestine in situ. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* [internet]. 1982 Dec [cited 2015];321(3):223-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=First+pass+biotransformation+of+ethinylestradiol+in+rat+small+intestine+in+situ>.

36. **Garg V, van Heeswijk R, Yang Y, Kauffman R, Smith F, Adda N.** The Pharmacokinetic Interaction Between an Oral Contraceptive Containing Ethinyl Estradiol and Norethindrone and the HCV Protease Inhibitor Telaprevir. *J Clin Pharmacol* [internet]. 2012 Oct [cited 2015];52(10):1574-83. Epub 2011 Oct 30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+Pharmacokinetic+Interaction+Between+an+Oral+Contraceptive+Containing+Ethinyl+Estradiol+and+Norethindrone+and+the+HCV+Protease+Inhibitor+Telaprevir>.
37. SPC přípravku INCIVO [internet]. [place unknown]: pdf; 2011 [cited 2015] Available from: www.sukl.cz. [Online]
38. **Coulam CB, Annegers JF.** Do anticonvulsants reduce the efficacy of oral contraceptives?. *Epilepsia* [internet]. 1979 Oct [cited 2015];20(5):519-25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/477641>.
39. **Back DJ, Breckenridge AM, Crawford FE.** Phenobarbitone interaction with oral contraceptive steroids in the rabbit and rat. *Br J Pharmacol* [internet]. 1980 Jul [cited 2015];69(3):441-52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Phenobarbitone+interaction+with+oral+contraceptive+steroids+in+the+rabbit+and+rat..>
40. **Crawford P, Chadwick DJ, Martin C, Tjia J, Back DJ, Orme M.** The interaction of phenytoin and carbamazepine with combined oral contraceptive steroids. *Br J Clin Pharmacol* [internet]. 1990 Dec [cited 2015];30(6):892-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2126946>.
41. **Barkfeld JO, Odland V, Victor A.** Interaction between phenytoin and norethisterone in the rhesus monkey. *Contraception* [internet]. 1983 Apr [cited 2015];27(4):423-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Interaction+between+phenytoin+and+norethisterone+in+the+rhesus+monkey>.
42. **Doose DR, Wang SS, Padmanabhan M, Schwabe S, Jacobs D, Bialer M.** Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia* [internet]. 2003 Apr [cited 2015];44(4):540-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12681003>.
43. **P., Crawford.** Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* [internet]. 2002 [cited 2015];16(4):263-72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11945109>.

44. **Sabers, Anne.** Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure* [internet]. 2008 Mar [cited 2015];17(2):141-4. doi: 10.1016/j.seizure.2007.11.012. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18206393>.
45. **Christensen J, Petrenaite V, Atterman J, Sidenius P, Ohman I, Tomson T, Sabers A.** Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* [internet]. 2007 Mar [cited 2015];48(3):484-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Oral+contraceptives+induce+lamotrigine+metabolism%3A+evidence+from+a+double-blind%2C+placebo-controlled+trial>.
46. **Reimers A, Helde G, Brodtkorb E.** Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia* [internet]. 2005 Sep [cited 2015];46(9):1414-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16146436>.
47. **O'Brien MD, Gilmour-White S.** Epilepsy and pregnancy. *Br Med J* [internet]. 1993 [cited 2015]; 307.
48. **Wibaux C, Andrei I, Paccou J, Philippe P, Biver E, Duquesnoy B, Flipo RM.** Pregnancy during TNF α antagonist therapy: Beware the rifampin-oral contraceptive interaction. Report of two cases. *Joint Bone Spine* [internet]. 2010 May [cited 2015];77(3):268-70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pregnancy+during+TNF%CE%B1+antagonist+therapy%3A+Beware+the+rifampin-oral+contraceptive+interaction.+Report+of+two+cases>.
49. **LeBel M, Masson E, Guilbert E, Colborn D, Paquet F, Allard S, Vallée F, Narang PK.** Effects of Rifabutin and Rifampicin on the Pharmacokinetics of Ethinylestradiol and Norethindrone. *J Clin Pharmacol* [internet]. 1998 Nov [cited 2015];38(11):1042-50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9824786>.
50. **Ouellet D, Hsu A, Qian J, Locke CS, Eason CJ, Cavanaugh JH, Leonard JM, Granneman GR.** Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol* [internet]. 1998 Aug [cited 2015];46(2):111-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Effect+of+ritonavir+on+the+pharmacokinetics+of+ethinyl+oestradiol+in+healthy+female+volunteers>.
51. **Vogler MA, Patterson K, Kamemoto L, Park JG, Watts H, Aweeka F, Klingman KL, Cohn SE.** Contraceptive efficacy of oral and transdermal hormones when co-administered with protease inhibitors in HIV-1-infected women: pharmacokinetic results of ACTG trial A5188. *J Acquir Immune Defic Syndr* [internet]. 2010 Dec [cited 2015];55(4):473-82. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Contraceptive+efficacy+of+oral+and+transdermal+hormones+when+co-administered+with+protease+inhibitors+in+HIV-1-infected+women%3A+pharmacokinetic+results+of+ACTG+trial+A5188..>

52. **Laine K, Anttila M, Helminen A, Karnani H, Huupponen R.** Dose linearity study of selegiline pharmacokinetics after oral administration: evidence for strong drug interaction with female sex steroids. *Br J Clin Pharmacol* [internet]. 1999 Mar [cited 2015];47(3):249-54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dose+linearity+study+of+selegiline+pharmacokinetics+after+oral+administration%3A+evidence+for+strong+drug+interaction+with+female+sex+steroids>.

53. **Palovaara S, Anttila M, Nyman L, Laine K.** Effect of concomitant hormone replacement therapy containing estradiol and levonorgestrel on the pharmacokinetics of selegiline. *Eur J Clin Pharmacol* [internet]. 2002 Jul [cited 2015];58(4):259-63. Epub 2002 May 22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Effect+of+concomitant+hormone+replacement+therapy+containing+estradiol+and+levonorgestrel+on+the+pharmacokinetics+of+selegiline>.

54. **Karjalainen MJ, Neuvonen PJ, Backman JT.** In vitro inhibition of CYP1A2 by model inhibitors, anti-inflammatory analgesics and female sex steroids: predictability of in vivo interactions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [internet]. 2008 Aug [cited 2015];103(2):157-65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=In+vitro+inhibition+of+CYP1A2+by+model+inhibitors%2C+anti-inflammatory+analgesics+and+female+sex+steroids%3A+predictability+of+in+vivo+interactions>.

55. **Granfors MT, Backman JT, Laitila J, Neuvonen PJ.** Oral contraceptives containing ethinyl estradiol and gestodene markedly increase plasma concentrations and effects of tizanidine by inhibiting cytochrome P450 1A2. *Clin Pharmacol Ther* [internet]. 2005 Oct [cited 2015];78(4):400-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Oral+contraceptives+containing+ethinyl+estradiol+and+gestodene+markedly+increase+plasma+concentrations+and+effects+of+tizanidine+by+inhibiting+cytochrome+P450+1A2>.

56. SPC přípravku SIRDALUD 2 mg. [internet]. [place unknown]: pdf; 2014[cited 2015] Available from: www.sukl.cz. [Online] http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=sirdalu&data%5Bcode%5D=&data%5Bac_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=&data%5Bpath%5D=&data%5Breg%5D=&data%5Bradio%5D=none&data%5Brc%5D=&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=braille&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D.

57. **Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P.** St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol* [internet]. 2002 Oct [cited 2015];54(4):349-56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12392581>.
58. **Hall SD, Wang Z, Huang SM, Hamman MA, Vasavada N, Adigun AQ, Hilligoss JK, Miller M, Gorski JC.** The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* [internet]. 2003 Dec [cited 2015];74(6):525-35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14663455>.
59. **Pfrunder A, Schiesser M, Gerber S, Haschke M, Bitzer J, Drewe J.** Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy: a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* [internet]. 2003 Dec [cited 2015];56(6):683-90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14616430>.
60. **Mansour, D.** EllaOne: a second-generation emergency contraceptive?. *J Fam Plann Reprod Health Care* [internet]. 2009 Oct [cited 2015];35(4):217-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=EllaOne%3A+a+second-generation+emergency+contraceptive%3F>.
61. SPC přípravku ELLAONE 30 mg [internet]. [place unknown]: pdf; 2014 [cited 2015] Available from: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Bcat_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=uliprista&data%5Bpath%5D=&data%5D= [Online]
62. SPC přípravku ESMYA 5 mg [internet]. [place unknown]: pdf; 2012 [cited 2015] Available from: www.sukl.cz. [Online]
63. **Pohl O, Osterloh I, Gotteland J.P.** Ulipristal acetate – safety and pharmacokinetics following multiple doses of 10–50 mg per day. *J Clin Pharm Ther* [internet]. 2013 Aug [cited 2015];38(4):314-20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ulipristal+acetate+%E2%80%93+safety+and+pharmacokinetics+following+multiple+doses+of+10%E2%80%9350+mg+per+day>.
64. **Aapro MS, Walko CM.** Aprepitant: drug-drug interactions in perspective. *Ann Oncol* [internet]. 2010 Dec [cited 2015];21(12):2316-23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Aprepitant%3A+drug-drug+interactions+in+perspective>.

65. **Sullivan JL, Bulloch MN.** Ulipristal acetate: a new emergency contraceptive. *Expert Rev Clin Pharmacol* [internet]. 2011 Jul [cited 2015];4(4):417-27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22114852>.
66. **Stöllberger C, Finsterer J.** Relevance of P-glycoprotein in stroke prevention with dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Herz* [internet]. 2015 Jan 25 [cited 2015]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Relevance+of+P-glycoprotein+in+stroke+prevention+with+dabigatran%2C+rivaroxaban%2C+and+apixaban>.
67. **Lee CA, Kalvass JC, Galetin A, Zamek-Gliszczyński MJ.** ITC commentary on the prediction of digoxin clinical drug-drug interactions from in vitro transporter assays. *Clin Pharmacol Ther* [internet]. 2014 Sep [cited 2015];96(3):298-301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ITC+commentary+on+the+prediction+of+digoxin+clinical+drug-drug+interactions+from+in+vitro+transporter+assays..>
68. **Coss CC, Jones A, Hancock ML, Steiner MS, Dalton JT.** Selective androgen receptor modulators for the treatment of late onset male hypogonadism. *Asian J Androl* [internet]. 2014 Mar-Apr [cited 2015];16(2):256-61 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Selective+androgen+receptor+modulators+for+the+treatment+of+late+onset+male+hypogonadism>.
69. **Reddy P, Guzman A, Robalino J, Shevde K.** Resistance to muscle relaxants in a patient receiving prolonged testosterone therapy. *Anesthesiology* [internet]. 1989 May [cited 2015];70(5):871-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Resistance+to+muscle+relaxants+in+a+patient+receiving+prolonged+testosterone+therapy.Resistance+to+muscle+relaxants+in+a+patient+receiving+prolonged+testosterone+therapy..>
70. **Setti A, Venugopal Rao V, Priyamvada Devi A, Pawar SC, Naresh B, Kalyan CS.** Impact of Aromatase protein variants and drug interactions in breast cancer: a molecular docking approach. *J Recept Signal Transduct Res* [internet]. 2012 Aug [cited 2015];32(4):225-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Impact+of+Aromatase+protein+variants+and+drug+interactions+in+breast+cancer%3A+a+molecular+docking+approach>.
71. **Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, Lew DL, Hayes DF, Gralow JR, Livingston RB, Hortobagyi GN.** Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2012 Aug 2 [cited 2015];367(5):435-44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22853014>.

72. SPC přípravku ALOZEK [internet]. [place unknown] : pdf; 2014 [cited 2015]. Available from: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Batk_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=anastr&data%5Bpath%5D=&data%5Breg%5D=. [Online]
http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Batk_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=anastr&data%5Bpath%5D=&data%5Breg%5D=&data%5Bradio%5D=none&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=marketability&data%5Brc%5D=&data%5Bwith_adv%5D=.
73. SPC přípravku EXEMESTAN TEVA [internet]. [place unknown]: pdf; 2014 [cited 2015] Available from: www.sukl.cz. [Online]
74. SPC přípravku DANATROL [internet]. [place unknown]. :pdf; 2013. Available from:www.sukl.cz. [Online]
75. **Passfall J, Schuller I, Keller F.** Pharmacokinetics of cyclosporin during administration of danazol. Nephrol Dial Transplant [internet]. 1994 [cited 2015];9(12):1807-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7708271>.
76. **Ross WB, Roberts D, Griffin PJ, Salaman JR.** Cyclosporin interaction with danazol and norethisterone. Lancet [internet]. 1986 Feb 8 [cited 2015];1(8476):330. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cyclosporin+interaction+with+danazol+and+norethisterone>.
77. **Blatt J, Howrie D, Orlando S, Burckart G.** Interaction between cyclosporine and danazol in a pediatric patient. J Pediatr Hematol Oncol [internet]. 1996 Feb [cited 2015];18(1):95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Interaction+between+cyclosporine+and+danazol+in+a+pediatric+patient>.
78. **Hayden M, Buchanan N.** Danazol-carbamazepine interaction. Med J Aust [internet]. 1991 Dec [cited 2015] 2-16;155(11-12):851. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Danazol-carbamazepine+interaction>.
79. **Krämer G, TheisoHN M, von Unruh GE, Eichelbaum M.** Carbamazepine-danazol drug interaction: its mechanism examined by a stable isotope technique. Ther Drug Monit [internet]. 1986 [cited 2015];8(4):387-92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Carbamazepine-danazol+drug+interaction%3A+its+mechanism+examined+by+a+stable+isotope+technique>.

80. **Zielinski JJ, Lichten EM, Haidukewych D.** Clinically significant danazol-carbamazepine interaction. *Ther Drug Monit* [internet]. 1987 [cited 2015];9(1):24-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clinically+significant+danazol-carbamazepine+interaction>.
81. **MV., Nelson.** Interaction of danazol and carbamazepine. *Am J Psychiatry* [internet]. 1988 Jun [cited 2015];145(6):768-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Interaction+of+danazol+and+carbamazepine>.
82. **Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM.** Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* [internet]. 1996 Oct 19 [cited 2015];348(9034):1079-82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8874463>.
83. **Khanna S, Mundell WC.** Rhabdomyolysis associated with co-administration of danazol and lovastatin. *Br J Clin Pharmacol* [internet]. 2011 Jul [cited 2015];72(1):166-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=rhabdomyolysis+associated+with+co-administration+of+danazol+and+lovastatin.&cmd=correctspelling>.
84. **Andreou ER, Ledger S.** Potential drug interaction between simvastatin and danazol causing rhabdomyolysis. *Can J Clin Pharmacol* [internet]. 2003 [cited 2015 Jan 13];10(4):172-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Potential+drug+interaction+between+simvastatin+and+danazol+causing+rhabdomyolysis>.
85. **Stankovic I, Vlahovic-Stipac A, Putnikovic B, Cvetkovic Z, Neskovic AN.** Concomitant administration of simvastatin and danazol associated with fatal rhabdomyolysis. *Clin Ther* [internet]. 2010 May [cited 2015];32(5):909-14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Concomitant+administration+of+simvastatin+and+danazol+associated+with+fatal+rhabdomyolysis>.
86. **Shapiro R, Venkataramanan R, Warty VS, Scantlebury VP, Rybka W, McCauley J, Fung JJ, Starzl TE.** FK 506 interaction with danazol. *Lancet* [internet]. 1993 May [cited 2015] 22;341(8856):1344-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7684106>.
87. **Mignat, C.** Clinically significant drug interactions with new immunosuppressive agents. *Drug Saf* [internet]. 1997 Apr [cited 2015];16(4):267-78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9113494>.
88. **Lincová D, Farghali H.** Základní a aplikovaná farmakologie. Praha (CZ): Galén; 2007. Czech.

89. **Goulbourne IA, Macleod DA.** An interaction between danazol and warfarin. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* [internet]. 1981 Sep [cited 2015];88(9):950-1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7272269>.
90. **Small M, Peterkin M, Lowe GD, McCune G, Thomson JA.** Danazol and oral anticoagulants. *Scott Med J* [internet]. 1982 Oct [cited 2015];27(4):331-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7146883>.
91. **Meeks ML, Mahaffey KW, Katz MD.** Danazol increases the anticoagulant effect of warfarin. *Ann Pharmacother* [internet]. 1992 May [cited 2015];26(5):641-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1591422>.
92. SPC přípravku MIFEGYNE 200 MG TABLETY [internet]. [place unknown]: pdf; 2014 [cited 2015] Available from: www.sukl.cz. [Online] <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0190546>.
93. **Simon HU, Malhotra B.** The pharmacokinetic profile of fesoterodine: similarities and differences to tolterodine. *Swiss Med Wkly* [internet]. 2009 Mar [cited 2015] 7;139(9-10):146-51. doi: smw-12542. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+pharmacokinetic+profile+of+fesoterodine%3A+similarities+and+differences+to+tolterodine>.
94. **Malhotra B, Sachse R, Wood N.** Evaluation of drug-drug interactions with fesoterodine. *Eur J Clin Pharmacol* [internet]. 2009 Jun [cited 2015];65(6):551-60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Evaluation+of+drug-drug+interactions+with+fesoterodine>.
95. **Malhotra B, Dickins M, Alvey C, Jumadilova Z, Li X, Duczynski G, Gandelman K.** Effects of the moderate CYP3A4 inhibitor, fluconazole, on the pharmacokinetics of fesoterodine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* [internet]. 2011 Aug [cited 2015];72(2):263-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Effects+of+the+moderate+CYP3A4+inhibitor%2C+fluconazole%2C+on+the+pharmacokinetics+of+fesoterodine+in+healthy+subjects>.
96. SPC přípravku TOVIAZ 4,8 mg [internet]. [place unknown]: pdf; 2012 [cited 2015] Available from: www.sukl.cz. [Online] <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
97. **Brynne N, Forslund C, Hallén B, Gustafsson LL, Bertilsson L.** Ketoconazole inhibits the metabolism of tolterodine in subjects with deficient CYP2D6 activity. *Br J Clin Pharmacol* [internet]. 1999 Oct [cited 2015];48(4):564-72. Available from: ..

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ketoconazole+inhibits+the+metabolism+of+tolterodine+in+subjects+with+deficient+CYP2D6+activity>.

98. **Swart PJ, Krauwinkel WJ, Smulders RA, Smith NN.** Pharmacokinetic effect of ketoconazole on solifenacin in healthy volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [internet]. 2006 Jul [cited 2015];99(1):33-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pharmacokinetic+effect+of+ketoconazole+on+solifenacin+in+healthy+volunteers>.

99. SPC přípravku DITROPAN [internet]. [place unknown] : pdf; 2015 [cited Apr 2015]. Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=G04BD04](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=G04BD04).

100. SPC přípravku SPASMED [internet]. [place unknown] .:pdf; 2013. Available from: www.sukl.cz.

101. **Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR.** Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* [internet]. 2005 Jul [cited 2015];60(1):107-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bosentan+decreases+the+plasma+concentration+of+sildenafil+when+coprescribed+in+pulmonary+hypertension>.

102. **Burgess G, Hoogkamer H, Collings L, Dingemans J.** Mutual pharmacokinetic interactions between steady-state bosentan and sildenafil. *Eur J Clin Pharmacol* [internet]. 2008 Jan [cited 2015];64(1):43-50. Epub 2007 Nov 27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mutual+pharmacokinetic+interactions+between+steady-state+bosentan+and+sildenafil>.

103. **O'Connor SE, Grosset A, Janiak P.** The pharmacological basis and pathophysiological significance of the heart rate-lowering property of diltiazem. *Fundam Clin Pharmacol* [internet]. 1999 [cited 2015];13(2):145-53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+pharmacological+basis+and+pathophysiological+significance+of+the+heart+rate-lowering+property+of+diltiazem>.

104. **Khoury V, Kritharides L.** Diltiazem-mediated inhibition of sildenafil metabolism may promote nitrate-induced hypotension. *Aust N Z J Med* [internet]. 2000 Oct [cited 2015];30(5):641-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Diltiazem-mediated+inhibition+of+sildenafil+metabolism+may+promote+nitrate-induced+hypotension>.

105. **L., Howes.** Diltiazem-mediated inhibition of sildenafil metabolism may promote nitrate-induced hypotension. *Intern Med J* [internet]. 2001 Aug [cited 2015];31(6):373; author reply 374-5.

106. **Christ B, Brockmeier D, Hauck EW, Friemann S.** Interactions of sildenafil and tacrolimus in men with erectile dysfunction after kidney transplantation. *Urology* [internet]. 2001 Oct [cited 2015];58(4):589-93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Interactions+of+sildenafil+and+tacrolimus+in+men+with+erectile+dysfunction+after+kidney+transplantation>.

107. **Christ B, Brockmeier D, Hauck EW, Kamali-Ernst S.** Investigation on interaction between tacrolimus and sildenafil in kidney-transplanted patients with erectile dysfunction. *Int J Clin Pharmacol Ther* [internet]. 2004 Mar [cited 2015];42(3):149-56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Investigation+on+interaction+between+tacrolimus+and+sildenafil+in+kidney-transplanted+patients+with+erectile+dysfunction>.

108. **Sekar V, Lefebvre E, De Marez T, De Pauw M, De Paepe E, Vangeneugden T, Hoetelmans RM.** Effect of repeated doses of darunavir plus low-dose ritonavir on the pharmacokinetics of sildenafil in healthy male subjects: phase I randomized, open-label, two-way crossover study. *Clin Drug Investig* [internet]. 2008 [cited 2015];28(8):479-85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Effect+of+repeated+doses+of+darunavir+plus+low-dose+ritonavir+on+the+pharmacokinetics+of+sildenafil+in+healthy+male+subjects%3A+phase+I+randomized%2C+open-label%2C+two-way+crossover+study>.

109. **Merry C, Barry MG, Ryan M, Tjia JF, Hennessy M, Eagling VA, Mulcahy F, Back DJ.** Interaction of sildenafil and indinavir when co-administered to HIV-positive patients. *AIDS* [internet]. 1999 Oct 22 [cited 2015];13(15):F101-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Interaction+of+sildenafil+and+indinavir+when+co-administered+to+HIV-positive+patients>.

110. **Hedaya MA, El-Afify DR, El-Maghraby GM.** The effect of ciprofloxacin and clarithromycin on sildenafil oral bioavailability in human. *Biopharm Drug Dispos* [internet]. 2006 Mar [cited 2015];27(2):103-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+effect+of+ciprofloxacin+and+clarithromycin+on+sildenafil+oral+bioavailability+in+human>.

111. **Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, Kleinermans D, Buss N.** Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. *Br J Clin Pharmacol* [internet]. 2000 Aug [cited 2015];50(2):99-107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pharmacokinetic+interactions+between+sildenafil+and+saquinavir%2Fritonavir>.

112. **Galatti L, Fioravanti A, Salvo F, Polimeni G, Giustini SE.** Interaction between tadalafil and itraconazole. *Ann Pharmacother* [internet]. 2005 Jan [cited 2015];39(1):200. Epub 2004 Nov 30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Interaction+between+tadalafil+and+itraconazole>.
113. SPC přípravku MODRASIL [internet]. [place unknown]: pdf; 2014 [cited 2015] Available from: www.sukl.cz. [Online]
114. SPC přípravku CIALIS [internet]. [place unknown]: pdf; 2008 [cited 2015]. Available from: www.sukl.cz. [Online]
115. **Kloner RA, Jackson G, Emmick JT, Mitchell MI, Bedding A, Warner MR, Pereira A.** Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 alpha-blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. *J Urol* [internet]. 2004 Nov [cited 2015];172(5 Pt 1):1935-40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Interaction+between+the+phosphodiesterase+5+inhibitor%2C+tadalafil+and+2+alpha-blockers%2C+doxazosin+and+tamsulosin+in+healthy+normotensive+men>.
116. **Guillaume M, Lonsdale F, Darstein C, Jimenez MC, Mitchell MI.** Hemodynamic Interaction Between a Daily Dosed Phosphodiesterase 5 Inhibitor, Tadalafil, and the α -Adrenergic Blockers, Doxazosin and Tamsulosin, in Middle-Aged Healthy Male Subjects. *J Clin Pharmacol* [internet]. 2007 Oct [cited 2015];47(10):1303-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hemodynamic+Interaction+Between+a+Daily+Dosed+Phosphodiesterase+5+Inhibitor%2C+Tadalafil%2C+and+the+%CE%B1-Adrenergic+Blockers%2C+Doxazosin+and+Tamsulosin%2C+in+Middle-Aged+Healthy+Male+Subjects>.
117. **Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, Muirhead GJ.** Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. *Am J Cardiol* [internet]. 1999 Mar [cited 2015] 4;83(5A):21C-28C. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sildenafil+citrate+and+blood-pressure%E2%80%93lowering+drugs%3A+results+of+drug+interaction+studies+with+an+organic+nitrate+and+a+calcium+antagonist>.
118. **Zusman RM, Prisant LM, Brown MJ.** Effect of sildenafil citrate on blood pressure and heart rate in men with erectile dysfunction taking concomitant antihypertensive medication. Sildenafil Study Group. *J Hypertens* [internet]. 2000 Dec [cited 2015];18(12):1865-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Effect+of+sildenafil+citrate+on+blood+pressure+and+>

heart+rate+in+men+with+erectile+dysfunction+taking+concomitant+antihypertensive+medication.+
Sildenafil+Study+Group.

119. **Oliver JJ, Kerr DM, Webb DJ.** Time-dependent interactions of the hypotensive effects of sildenafil citrate and sublingual glyceryl trinitrate. *Br J Clin Pharmacol* [internet]. 2009 Apr [cited 2015];67(4):403-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Time-dependent+interactions+of+the+hypotensive+effects+of+sildenafil+citrate+and+sublingual+glyceryl+trinitrate>.

120. **Webb DJ, Muirhead GJ, Wulff M, Sutton JA, Levi R, Dinsmore WW.** Sildenafil citrate potentiates the hypotensive effects of nitric oxide donor drugs in male patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol* [internet]. 2000 Jul [cited 2015];36(1):25-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sildenafil+citrate+potentiates+the+hypotensive+effect+s+of+nitric+oxide+donor+drugs+in+male+patients+with+stable+angina>.

121. **Kloner, R.A.** Cardiovascular effects of the 3 phosphodiesterase-5 inhibitors approved for the treatment of erectile dysfunction. *Circulation* [internet]. 2004 Nov 9 [cited 2015];110(19):3149-55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533876>.

122. **Troost J, Tatami S, Tsuda Y, Mattheus M, Mehlburger L, Wein M, Michel MC.** Effects of strong CYP2D6 and 3A4 inhibitors, paroxetine and ketoconazole, on the pharmacokinetics and cardiovascular safety of tamsulosin. *Br J Clin Pharmacol* [internet]. 2011 Aug [cited 2015];72(2):247-56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Effects+of+strong+CYP2D6+and+3A4+inhibitors%2C+p+aroxetine+and+ketoconazole%2C+on+the+pharmacokinetics+and+cardiovascular+safety+of+tamsulosin>.

123. **Hammond KP, Nielsen C, Linnebur SA, Langness JA, Ray G, Maroni P, Kiser JJ.** Priapism Induced by Boceprevir-CYP3A4 Inhibition and α -Adrenergic Blockade: Case Report. *Clin Infect Dis* [internet]. 2014 Jan [cited 2015];58(1):e35-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Priapism+Induced+by+Boceprevir-CYP3A4+Inhibition+and+%CE%B1-Adrenergic+Blockade%3A+Case+Report>.

124. SPC přípravku Avanafi [internet]. [place unknown]:pdf; 2015. Available from: www.medicinenet.com. *medicinenet.com*. [Online] http://www.medicinenet.com/avanafil_stendra/article.htm.

125. SPC přípravků SPEDRA [internet]. [place unknown]: pdf; 2013 [cited 2015]. Available from: www.sukl.cz/modules/. [Online]

126. **Chu N, Xu H, Wang G, Wang J, Chen W, Yuan F, Yang M, Li X.** Pharmacokinetic Interaction of Finasteride With Tamsulosin Hydrochloride: An Open-Label, Randomized, 3-Period Crossover Study in Healthy Chinese Male Volunteers. *Clin Ther* [internet]. 2015 Feb [cited 2015];37(2):462-72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pharmacokinetic+Interaction+of+Finasteride+With+Tamsulosin+Hydrochloride%3A+An+Open-Label%2C+Randomized%2C+3-Period+Crossover+Study+in+Healthy+Chinese+Male+Volunteers>.

127. **S., Lochner.** Interactions between St John's wort extract and finasteride?. *Med Monatsschr Pharm* [internet]. 2010 Aug [cited 2015];33(8):307. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Interactions+between+St+John's+wort+extract+and+finasteride%3F>.

128. **Lundahl A, Hedeland M, Bondesson U, Knutson L, Lennernäs H.** The effect of St. John's wort on the pharmacokinetics, metabolism and biliary excretion of finasteride and its metabolites in healthy men. *Eur J Pharm Sci* [internet]. 2009 Mar 2 [cited 2015];36(4-5):433-43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+effect+of+St.+John's+wort+on+the+pharmacokinetics%2C+metabolism+and+biliary+excretion+of+finasteride+and+its+metabolites+in+healthy+men>.

129. **Werder S, Preskorn S.** Managing polypharmacy: Walking the fine line between help and harm. *Current Psychiatry Online* 2003 2(2). www.currentpsychiatry.com/UserInputInfo.asp?AID=601&PID=0

130. **Strojil J, Horák F.** Polypragmázie u 67letého diabetika, *Klinická Farmakologie a Farmacie*. 2007; 21: 43–45. [Online] Available from: www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2007/01/09.pdf.

131. Mikro-verze AISLP 2014.3 [CD]; [cited Apr 2015].

132. **Herink, Josef.** *Prezentace Power Point, Fyziologie Ledvin*. Hradec Králové : autor neznámý.

133. **Malý, J. a Doseděl, M.** *Řešení lékových interakcí ve farmaceutické praxi*. Hradec Králové : autor neznámý, 2014.

134. **Hrdina.** *Interakce léčiv*. Hradec Králové : autor neznámý.

135. **Miki A, Ohtani H, Sawada Y.** Warfarin and miconazole oral gel interactions. *J Clin Pharm Ther* [internet]. 2011 Dec [cited 2015]36(6):642-50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21143257>.

136. **Thomas JL, Dunn D, Pelletier A, Franks AS.** Hyperprothrombinemia as a result of a possible warfarin and intravaginal miconazole interaction. *South Med [internet] J.* 2010 Oct [cited 2015];103(10):1063-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802381>.