

Lékové interakce makrolidů v roce 2017

Michal Prokeš, Ondřej Suchopár, Josef Suchopár

DrugAgency, a. s.

Makrolidy patří k oblíbeným antibiotikům, ale působí četné lékové interakce. Klarithromycin a roxithromycin jsou inhibitory CYP3A4. To může poškodit pacienty užívající simvastatin, atorvastatin, verapamil, diltiazem a další substráty CYP3A4. Klarithromycin také inhibuje P-glykoprotein, což zvyšuje plazmatické koncentrace digoxinu, trazodonu, sildenafilu, omeprazolu a glibenklamidu. Klarithromycin a azithromycin prodlužují interval QT a mohou způsobit arytmiu torsade de pointes, což může být potencováno jinými léky s podobným působením, jako například amiodaron, sotalol, haloperidol a další. Aby bylo u pacientů riziko lékových interakcí sníženo, doporučuje se úzká spolupráce mezi předepisujícími lékaři, lékárníky a dalšími odborníky (např. klinický farmakolog nebo farmaceut).

Klíčová slova: lékové interakce, makrolidová antibiotika, statiny, digoxin, blokátory kalciových kanálů, interval QT.

Macrolides Drug Interactions in 2017

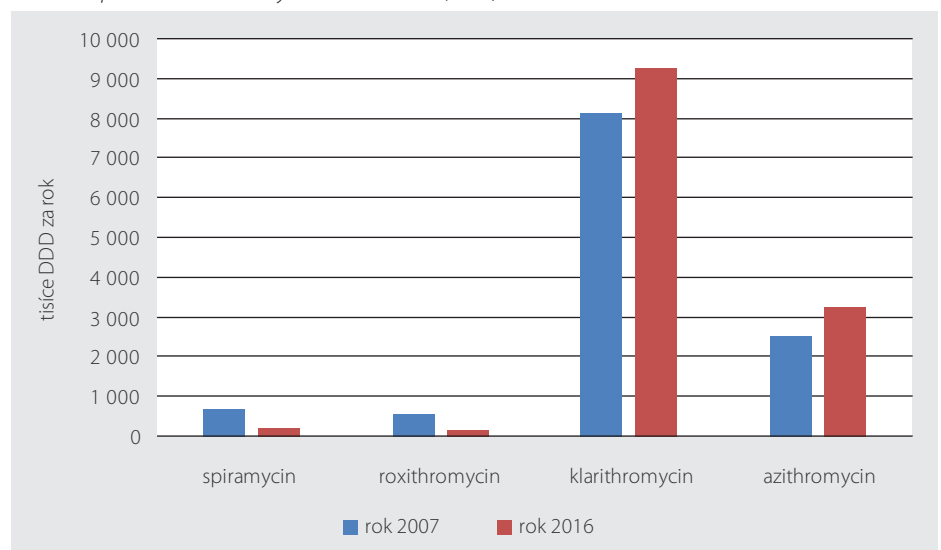
Macrolide antibiotics are popular antibiotic but they cause numerous drug-drug Interactions. Clarithromycin and roxithromycin are inhibitors of CYP3A4. This can harm patients using simvastatin, atorvastatin, verapamil, diltiazem and other substrates of CYP3A4. Clarithromycin also inhibits P-glycoprotein, which increase plasma levels of digoxin, trazodon, sildenafil, omeprazol and glibenclamid. Clarithromycin and azithromycin prolong QT interval and can cause arrhythmia torsade de pointes, which can be potentiated by other drugs with similar action, such as amiodarone, sotalol, haloperidol and others. The close cooperation between prescribing physicians, pharmacists and other specialists, (eg. clinical pharmacologist or pharmacist) is highly recommended to reduce the drug interaction risk for patients.

Key words: drug-drug interactions, macrolide antibiotics, statins, digoxin, calcium channel blockers, QT interval.

Makrolidová antibiotika, k nimž se řadí i azalid azithromycin, užíváme již od 60. let minulého století především u respiračních infekcí. Jsou málo toxická a jsou dobře snášena (alespoň pokud se týká dnes užívaných makrolidů). Často se předepisují, v roce 2016 jejich podíl na celkové spotřebě ATB činil 17% DDD. Jejich široká obliba však má i určité negativní důsledky, kterými je především plíživý nárůst rezistence mikrobů na tato antibiotika. Spotřeba jednotlivých makrolidů je znázorněna grafem 1. Údaje jsou čerpány z databázi Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL), které jsou sestaveny na základě databázi distributorů (1).

Antimikrobiální spektrum jednotlivých makrolidů je relativně široké a zahrnuje i myko-

Graf 1. Spotřeba makrolidových antibiotik v ČR (SÚKL)



plazmata a chlamydie. U běžných infekčních patogenů jsou rozdíly účinnosti makrolidů minimální, viz konsenzus používání antibiotik II. Makrolidová antibiotika (2). To lékařům dovoluje značnou volnost při výběru správného antibiotika z hlediska bezpečnosti léčby. Zásadní odlišnost jednotlivých léčivých látek spočívá ve schopnosti působit na plazmatické koncentrace jiných léků a tak vyvolávat lékové interakce, neboť některé makrolidy snižují metabolizaci a/nebo transport řady důležitých a široce užívaných léčiv, ale jiné nikoliv. Působení makrolidů na isoenzym CYP3A4 a na vybrané přenašeče je uvedeno v tabulce 1. V tabulce 2 jsou uvedeny substráty CYP3A4 a vybraných transmembránových přenašečů. Tyto informace jsou čerpány zejména z elektronické publikace Databáze lékových interakcí DrugAgency, a. s., v recentní verzi (3), není-li uvedeno jinak.

Tab. 1. Klinicky významné inhibitory CYP3A4 a vybraných transmembránových přenašečů z řady makrolidových antibiotik

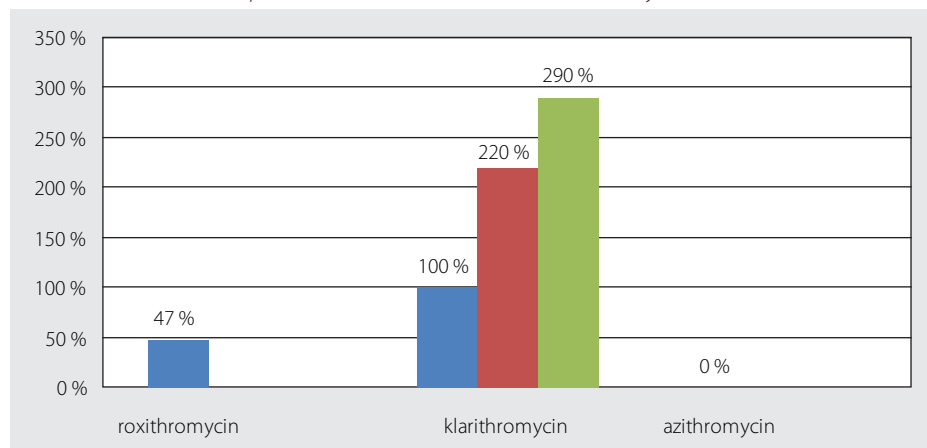
	CYP3A4	P-gp	OATP 1B1 a 1B3
Spiramycin			
Roxithromycin	+	+	+
Klarithromycin	+	+	+
Azithromycin		+	

Existence a význam různých isoenzymů cytochromu P450, jako je například CYP3A4, je zdravotnickým profesionálům dobře známá, proto není třeba tento systém představovat. Inhibitory CYP3A4, jako je například klarithromycin nebo roxithromycin, zpomalují biotransformaci léčiv, které jsou na CYP3A4 významnou měrou metabolizovány, jako je například simvastatin (viz tabulka 2). Suchopár J, 2005 (4) upozornil, že schopnost inhibovat CYP3A4 in vivo je (z makrolidů dostupných v ČR) nejsilnější u klarithromycinu, méně silná u roxithromycinu, ještě méně u azithromycinu a nejméně u spiramycinu, přičemž u posledních dvou je míra farmakokinetických změn substrátů CYP3A4 nevýznamná. Rozdíly jsou znázorněny v grafu 2, který je zpracován na základě třech studií makrolidů s midazolamem autorů Gorski (5), Yeates (6) a Quinney (7). Midazolam je substrátem pouze a jenom CYP3A4, proto zvýšení plochy pod křivkou (AUC) plazmatických koncentrací midazolamu velmi dobře zobrazuje sílu inhibice CYP3A4 vyvolanou jednotlivými makrolidy. Zatímco azithromycin nezpůsobil žádné

Tab. 2. Substráty CYP3A4 a vybraných transmembránových přenašečů

Isoenzym P-450	CYP3A4	
		Simvastatin, lovastatin, atorvastatin, itrakonazol, vorikonazol, amiodaron, cyklosporin, blokátory kalciových kanálů verapamil, diltiazem, amlodipin a další, midazolam, R-warfarin, močová spasmolytika, a mnohé další
Transmembránové přenašeče	P-glykoprotein	Digoxin, omeprazol, ranitidin, klopidogrel, sildenafil, glibenklamid, amiodaron, karvedilol, verapamil, atorvastatin, flukonazol, ibuprofen, tramadol, fentanyl, citalopram, diazepam, trazodon
	OATP	Digoxin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, glibenklamid, sotalol, atenolol, ezetib, acebutolol, kaptopril, enalapril, valsartan, telmisartan, ciprofloxacin, levofloxacin, methotrexát, diklofenak

Graf 2. Vliv makrolidů na plazmatické koncentrace midazolamu v různých studiích



zvýšení AUC midazolamu, roxithromycin zvýšil AUC pouze o 47% a klarithromycin v různých studiích o 100%, 220% a 290%, ovšem pouze pokud byl midazolam podán intravenózně. Po perorálním podání midazolamu je vzestup AUC po klarithromycinu ještě vyšší, ve studii Gorski et al, 1998 (8) došlo k 600% navýšení AUC midazolamu a ve studii Quinney et al, 2008 (7) k 700% navýšení AUC midazolamu, neboť perorálně podaný midazolam podléhá výrazné presystémové biotransformaci. Proto je třeba se vyhnout současnému podávání klarithromycinu a midazolamu podaného jak intravenózně, tak i perorálně. Při podávání roxithromycinu a midazolamu je třeba opatrnosti, neboť účinek midazolamu bude zřejmě prodloužen, kdežto podání azithromycinu (a nepochybně i spiramycinu) plazmatické koncentrace ani účinek midazolamu neovlivní. Quinney et al, 2013 (8) zjistili, že již po prvním podání klarithromycinu 500 mg dochází k inhibici intestinální CYP3A o 64%, avšak nikoliv hepatické CYP3A4, jejíž aktivita významně klesá až za týden kontinuálního podávání klarithromycinu.

P-glykoprotein (P-gp) a přenašeče organických aniontů (OATP) patří do skupiny polypeptidů, které jsou součástí plazmatické membrány a jejichž funkcí je transport různých substrátů

(včetně léčiv) přes plazmatickou membránu. Lék, který je substrátem P-gp, jako je například digoxin, po perorálním podání do střevní buňky pronikne, ale při dobře fungujícím P-gp je z velké části opět vrácen zpět do lumen střeva. Pokud na střevní buňku působí inhibitor P-gp, jako je třeba klarithromycin, exkrece digoxinu je snížena a plazmatické koncentrace digoxinu stoupají. Z léčivých látek registrovaných v ČR je několik stovek z nich označováno za substráty P-gp, zhruba sto za inhibitory P-gp a 25 léčivých látek za induktory P-gp. Interakční potenciál P-gp je tedy značný, je však třeba si uvědomit, že existují i další transportéry s obdobnou funkcí a značným substrátovým překryvem, které mohou v některých případech klinický dopad „výpadku“ funkce P-gp minimalizovat.

OATP (Organic Anion-Transporting Polypeptide) je fylogeneticky velmi starou skupinou transportérů rozšířených prakticky u všech živočichů. Podobně jako P-gp je součástí buněčné membrány, ale na rozdíl od nich není energie pro transport čerpána z ATP. Rodina OATP transportérů je systematicky rozdělena do šesti podrodin (OATP1 až OATP6), do kterých patří 11 jednotlivých transportérů, jako jsou např. OATP1B1 a OATP1B3. Protože se jedná o strukturně podobné proteiny, množiny jejich substrátů

tů se vzájemně překrývají. Typickými substráty jsou hypolipidemika, methotrexát a digoxin.

Lékové interakce klarithromycinu se statiny

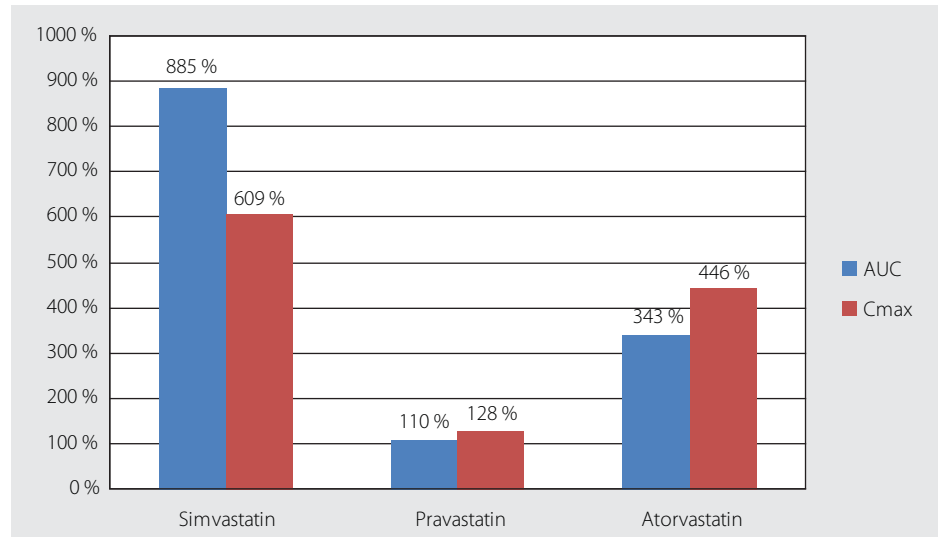
Graf 3 ukazuje, že klarithromycin inhibicí CYP3A4 zvyšuje plazmatické koncentrace simvastatinu téměř 10krát, proto je taková kombinace kontraindikovaná (9), a také zvyšuje plazmatické koncentrace atorvastatinu, i když „jen“ 3 až 4krát, jak zjistil Jacobson, 2004 (10), což je kombinace nedoporučená (11). Simvastatin je metabolizován prakticky pouze na CYP3A4, kdežto atorvastatin je metabolizován též na CYP2C9. Na grafu 3 je zajímavé, že byly zvýšeny i plazmatické koncentrace pravastatinu, který sice není metabolizován na CYP3A4, ale je substrátem přenašečů P-gp a OATP (viz tabulka 3). Klarithromycin je inhibítoem těchto přenašečů a zvyšuje tak plazmatické koncentrace pravastatinu na dvojnásobek. Fluvastatin sice substrátem OATP je, ale nikoliv tak významným, aby to farmakokinetiku fluvastatinu zřetelně ovlivnilo. Zvýšení frekvence nežádoucích účinků rosuvastatinu u seniorů způsobené klarithromycinem (viz níže) může být též zapříčiněno inhibicí OATP.

Tab. 3. Statiny jako substráty CYP3A4 a vybraných transmembránových přenašečů

	CYP3A4	P-gp	OATP
Simvastatin	+	+	+
Lovastatin	+	+	+
Pravastatin		+	+
Fluvastatin		?	(+)
Atorvastatin	+	+	+
Rosuvastatin			+

Z grafu 3 je patrné, že zvýšení plazmatických koncentrací simvastatinu je téměř desetinásobné a atorvastatinu čtyřnásobné (i když v jedné studii bylo nalezeno „pouze“ 181 % navýšení AUC). Klarithromycin se však podává pouze krátkou dobu, 5 až 10 dní, proto byla nebezpečnost lékové interakce některými odborníky zpochybnována. K objasnění klinické závažnosti souběžného podávání statinů metabolizovaných na CYP3A4 uspořádali Patel et al, 2013 (12) studii nad databází zdravotnických účtů pojištěnců v provincii Ontario (Kanada), vždy se jednalo o seniory ve věku 65 let a více. Z pacientů užívajících simvastatin, lovastatin a atorvastatin užívalo současně klarithromycin zhruba 75 tisíc pojištěnců a azithromycin zhruba 68 tisíc pojištěnců. Do třiceti dnů od nasazení

Graf 3. Zvýšení plazmatických koncentrací simvastatinu a atorvastatinu klarithromycinem



klarithromycinu byl zjištěn zhruba dvojnásobný výskyt rhabdomyolýzy a renálního selhání a mortalita byla vyšší o polovinu (oproti pacientům s azithromycinem), všechny uvedené rozdíly byly statisticky významné. Proto nás jistě nepřekvapí, že i výrobci atorvastatinu (kterým byla léčena většina pacientů ve studii) zpříslnili svá doporučení na současný stav (viz výše).

Mohou klarithromycin bez obav užívat pacienti léčení rosuvastatinem a jinými statiny, které nejsou metabolizovány na CYP3A4? Tuto otázku si položili Li se spolupracovníky (13), kteří odpověď hledali (podobně jako výše zmínění Patel et al) v databázi účtů pojištěnců v provincii Ontario ve věku 65 let a více, kteří takové statiny užívali. Celkem 51 tisíc pojištěnců užívalo klarithromycin a 52 tisíc azithromycin, ze statinů nemetabolizovaných na CYP3A4 byl nejčastěji předepisován rosuvastatin (76%). Nasazení klarithromycinu představovalo 1,65krát vyšší riziko hospitalizace pro poškození ledvin, 2,17krát vyšší riziko hospitalizace pro hyperkalcémii a 1,43krát vyšší riziko úmrtí než předpis azithromycinu (vždy se jednalo o statisticky významný rozdíl). Relativní riziko pro rhabdomyolýzu činilo 2,27 (0,86 až 5,96 na 95% hladině spolehlivosti). Příčinou zvýšeného rizika je zřejmě inhibice OATP, kterou působí klarithromycin, nikoliv však azithromycin, přičemž rosuvastatin je citlivý substrát OATP. Mechanismus lékové interakce je zřejmě následující: Bez přítomnosti klarithromycinu je rosuvastatin prostřednictvím OATP transportován do jaterní buňky a tam podléhá biotransformaci. Pokud je současně podáván klarithromycin, inhibuje rychlost transportu rosuvastatinu do jaterní buňky, metabolizuje se tedy

menší množství rosuvastatinu a při opakovaném podávání rosuvastatinu v nezmenšených dávkách jeho plazmatické koncentrace stoupají.

Výrobce rosuvastatinu (14) se zatím o jeho interakci s klarithromycinem nezmiňuje, rozhodně však lze doporučit obezřetnost především u seniorů; lékaři by si měli ověřit, proč předepisovat pacientovi se statinem právě klarithromycin, když azithromycin by byl zřejmě bezpečnější.

Azithromycin a statiny: Strandel et al, 2009 (15) v databázi WHO VigiBase zjistil zvýšené riziko rhabdomyolýzy u všech v současnosti užívaných statinů, pokud byl současně podáván i azithromycin, a to 1,9 (lovastatin) až 3,5krát (simvastatin). Azithromycin tedy představuje bezpečnější alternativu než klarithromycin, ale nejvíce bezpečný je z tohoto hlediska spiramycin.

Roxithromycin, který inhibuje CYP3A4 méně významným způsobem než klarithromycin, v jedné studii autorů Bucher et al, 2002 (16) zvýšil plazmatické koncentrace lovastatinu o 92 %, je možné usuzovat, že bude zvyšovat i plazmatické koncentrace simvastatinu a atorvastatinu.

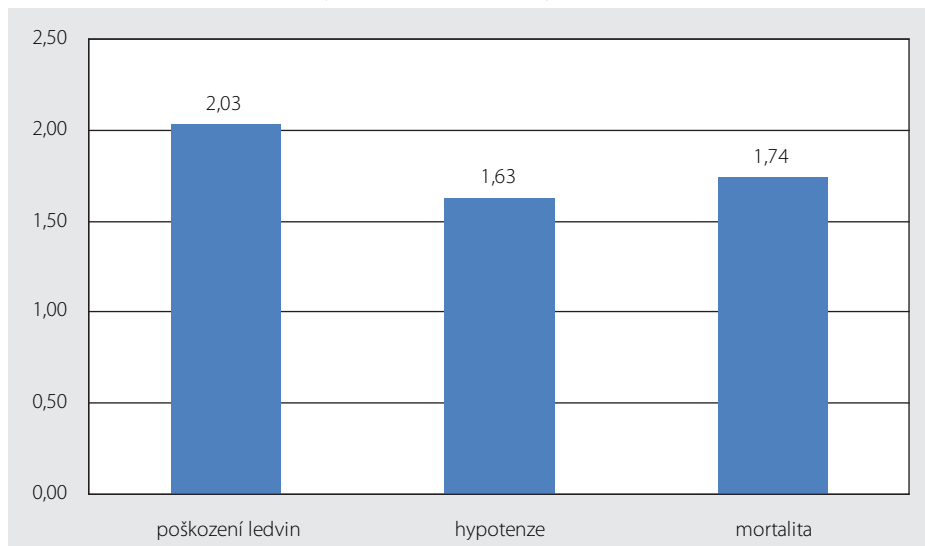
Klarithromycin a blokátory kalciových kanálů

Řada běžně užívaných blokátorů kalciových kanálů (Ca-B) je klinicky významně metabolizována na CYP3A4, a to verapamil, diltiazem a léčiva dihydropyridinové struktury, jako jsou amlodipin, felodipin, isradipin, nifedipin, nimodipin, lacidipin a lerkanidipin. Mezi inhibitory CYP3A4, které zvyšují jejich plazmatické koncentrace, patří i klarithromycin a dříve užívaný erythromycin.

Odpověď na otázku, zda podávání klarithromycinu je v běžné praxi schopné vyvolat nežádoucí účinky Ca-B, je možno čerpat z populační studie Wright, 2011 (17) u seniorů provincie Ontario. V této studii bylo sledováno riziko hospitalizace při souběžném podávání klarithromycinu, azithromycinu a erythromycinu a blokátorů kalciových kanálů (**diltiazem, verapamil, nifedipin, amlodipin, felodipin**). Pro hypotenzi bylo během 15 let hospitalizováno 7 100 seniorů užívajících Ca-B. Riziko hospitalizace bylo klarithromycinem zvýšeno 3,7krát (2,26–6,06), kdežto při podávání azithromycinu nedošlo ke statisticky významnému zvýšení hospitalizace. Tento jev je zřejmě způsoben zpomalením metabolismu blokátorů kalciových kanálů na CYP3A4 klarithromycinem. Gandhi et al, 2013 (18) takové zvýšení rizika u seniorů provincie Ontario potvrdili a po adjustaci s ohledem na další rizikové faktory zjistili, že současné podávání Ca-B a klarithromycinu zvyšuje riziko hospitalizace pro renální selhání 2,04krát a riziko úmrtí z jakýchkoli příčin 1,74krát, viz graf 4. Všechny rozdíly byly statisticky významné, srovnávací skupinou byli opět senioři užívající spolu s Ca-B azithromycin.

V praxi takové příhody skutečně vidáme: Agrawal et al, 2015 (19) popsali kazuistiku 75leté ženy s hypertenzí, DM2, hepatitis C a gastritis s průkazem *Helicobacter pylori*, která byla přijata k urgentní hospitalizaci pro náhlou slabost, pocení a poruchu zraku. Při přijetí byl TK 75/30 mmHg a TF 48/min. Bylo zjištěno, že pacientka dlouhodobě užívala felodipin 10 mg, losartan 100 mg a atenolol 100 mg denně a že tři dny před hospitalizací začala užívat klarithromycin. Protože felodipin je substrátem CYP3A4, předpokládají autoři, že se léková interakce felodipinu s klarithromycinem na vzniku příhody přinejmenším podílela. Podobnou příhodu popsali Takeuchi et al, 2016 (20), kdy se jednalo o 78letého pacienta dlouhodobě užívajícího nifedipin, verapamil a karvedilol, který druhý den po nasazení klarithromycinu ztratil vědomí. Při příjmu TK činil 96/38 mmHg, TF 44/min. Výrobce klarithromycinu v ČR (21) k lékové interakci s Ca-B uvádí následující informaci: Při současném užívání klarithromycinu a blokátorů kalciových kanálů metabolizovaných CYP3A4 (např. verapamil, amlodipin, diltiazem) je nutná opatrnost vzhledem k riziku hypotenze. Plazmatické koncentrace klarithromycinu stejně jako blokátorů kalciových kanálů se mo-

Graf 4. Rizika podávání klarithromycinu a blokátorů kalciových kanálů



hou zvýšit v důsledku vzájemného působení. Hypotenze, bradyarytmie a laktátová acidóza byly pozorovány u pacientů užívajících současně klarithromycin a verapamil.

Makrolidy jako inhibitory glykoproteinu P

Roxithromycin, klarithromycin a azithromycin jsou inhibitory P-gp a tedy zvyšují plazmatické koncentrace substrátů P-gp, stupeň inhibice je však u různých makrolidů různý, nejnižší je zřejmě u azithromycinu, spiramycin P-gp neinhibuje vůbec. Nejlépe jsou popsány interakce klarithromycinu, a to v různých studiích s digoxinem (22), trazodonem (23), sildenafilem (24), omeprazolem (25) a glibenklamidem (26). Výsledky jednotlivých studií jsou znázorněny v grafu 5. Čísla vyjadřují zvýšení plochy pod křivkou jednotlivých substrátů P-gp. Ve studii Furuta et al (25) byla plocha pod křivkou (AUC) omeprazolu zvýšena u rychlých metabolizátorů CYP2C19 o 112 % a u pomalých metabolizátorů o 134 %, rozdíly byly statisticky významné. Klarithromycin též zvyšuje plazmatické koncentrace lansoprazolu a esomeprazolu, nemá však významný vliv na koncentrace pantoprazolu nebo rabeprazolu.

Zvýšení plazmatických koncentrací **glibenklamidu** je na první pohled nejméně výrazné, ale nepochybně je klinicky významné, neboť ve studii autorů Schelleman et al, 2010 (27) byl zjištěn pětinašobný výskyt hypoglykemií, pokud byl diabetikům užívajícím glibenklamid současně podáván klarithromycin. Důkazy pro toto tvrzení jsou silné, neboť autoři vztáhli frekvenci

hypoglykémie k jejich frekvenci u pacientů užívajících cefalexin (cefalosporin) a tedy vliv samotného infekčního onemocnění byl eliminován. Ve zmíněné studii bylo zjištěno vyšší riziko hypoglykémie i u dalších antibiotik podávaných s glibenklamidem, a to u levofloxacinu 2,83krát, kotrimoxazolu 2,68krát, flukonazolu 2,20krát a ciprofloxacinu 2,08krát (všechny rozdíly byly statisticky významné).

Neméně dobře jsou podloženy důkazy pro klinický význam interakce **klarithromycinu s digoxinem**. Juurlink et al, 2003 (28) zkoumali frekvenci hospitalizací pro toxické příznaky vyvolané digoxinem u seniorů v provincii Ontario (Kanada) v letech 1994–2000. Celkový počet takových hospitalizací byl 1051, průměrná délka hospitalizace byla 5 dnů (3 až 8 dnů), 33 pacientů během hospitalizace zemřelo. Současné podávání klarithromycinu zvýšilo pravděpodobnost takové hospitalizace dvanáctkrát (!), zatímco cefuroxim pravděpodobnost takové hospitalizace nezvýšil. Z řady kazuistik popisujících lékovou interakci klarithromycinu s digoxinem vybíráme následující. Nordt et al, 1998 (29) popsali případ 28letého muže s Fallotovou tetralogií léčenou digoxinem, který onemocněl komunitní pneumonií a jemuž byl nasazen klarithromycin. ATB léčba byla úspěšná, ale 8 dní od nasazení klarithromycinu začal pacient zvracet, dostavila se zmatenost a poruchy vidění, byla zjištěna nepravidelnost pulsu. Při přijetí do nemocnice byla plazmatická koncentrace digoxinu 5,0 ng/ml (normální terapeutické rozmezí činí 0,5–1,2 ng/ml). Digoxin byl vysazen, pacientovi bylo podáno specifické antidotum,

hladina digoxinu následující den činila 3,4 ng/ml a šestý den dosáhla horní hranice normálních hodnot. Podobnou příhodu popisují Midoneck et al (30) u 81leté pacientky, která užívala digoxin 0,25 mg denně. Pro bronchitidu byl předepsán klarithromycin 500 mg 2krát denně. Po 4 dnech byla pacientka hospitalizována pro příznaky intoxikace digoxinem a bylo zjištěno, že plazmatické koncentrace digoxinu stouply z předchozích 1,0 ng/ml na 3,7 ng/ml. Po vysazení digoxinu i klarithromycinu příznaky intoxikace vymizely během 3 dnů a plazmatické koncentrace digoxinu se vrátili na úroveň 1 ng/ml. Od té doby byla publikována řada podobných kazuistik, Lee et al, 2011 (31) přináší podrobný přehled relevantní literatury k takové interakci.

Z údajů zjištěných in vitro by měl s digoxinem interagovat nejen klarithromycin, ale také **roxithromycin**. I když podrobné farmakokinetické studie nebyly na lidech dosud provedeny, několik kazuistik dokládá, že roxithromycin též může navodit podobnou lékovou interakci jako klarithromycin, například Corallo et al, 1996 u 76leté ženy nalezl čtyřnásobné zvýšení plazmatických koncentrací digoxinu (32) po nasazení roxithromycinu.

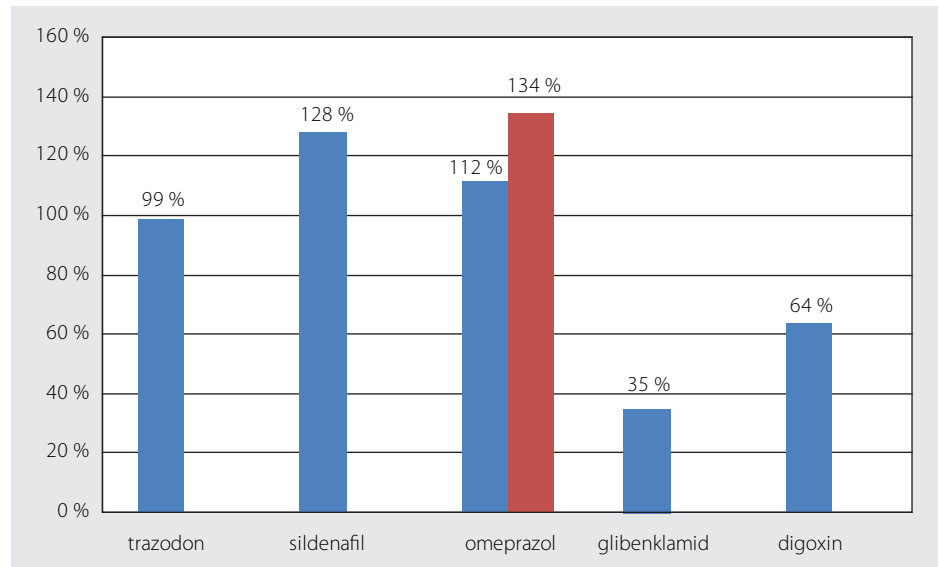
Azithromycin a digoxin: Ten Eick et al, 2000 (33) popsali kazuistiku 2,5 roku starého dítěte, které bylo pro srdeční slabost léčeno digoxinem a u kterého azithromycin způsobil zvýšení plazmatických koncentrací digoxinu o 32 %, atrioventrikulární blok II. stupně a další příznaky předávkování digoxinem. Jiné klinické informace o interakci azithromycinu a srdečních glykosidů nejsou známy. Hughes et al, 2010 (34) zjistili, že in vitro azithromycin vykazoval jen malý vliv na transport digoxinu P-gp, zatímco klarithromycin a roxithromycin takový transport výrazně snížily.

Co lze doporučit pro klinickou praxi? Při podávání substrátů P-gp, jako je digoxin, je lépe podávat makrolidy, které P-gp neinhibují, jako je například spiramycin, nebo jiná antibiotika. Pokud to není možné, je třeba pacienty pečlivě sledovat (např. u digoxinu též stav renálních funkcí a kalémie) a pátrat po nežádoucích účincích příslušných substrátů P-gp.

Makrolidy a warfarin

V řadě populačních studií bylo zjištěno, že podání antibakteriálních léčiv (dále ATB) včetně makrolidů zvyšuje účinek warfarinu. Tak jako u ji-

Graf 5. Zvýšení plazmatických koncentrací vybraných substrátů P-gp klarithromycinem



ných ATB byla publikována řada kazuistik pacientů, u nichž makrolidy zvýšily účinek warfarinu a/nebo došlo ke krvácivé příhodě. V klinických studiích však tento efekt byl potvrzen jen u některých ATB, u ostatních byl účinek warfarinu zřejmě zvýšen především samotným infekčním onemocněním a odpovědí organismu na toto onemocnění: horečka, nechutenství, dehydratace, a podobně. Pouze u kotrimoxazolu (sulfamethoxacin a trimethoprim) a u metronidazolu bylo prokázáno, že již s prvou dávkou těchto léčiv je třeba snížit dávky warfarinu. U jiných ATB (doxycyklin, levofloxacin) bylo prokázáno, že ke klinicky významné interakci u některých pacientů dochází, ale že se nemá dávka warfarinu snižovat automaticky, ale případně až po **kontrole INR**, která by v optimálním případě měla být provedena několik dní od nasazení těchto ATB. To platí i pro **všechna makrolidová ATB**, jak uvádí Stockley's Drug Interaction, 2010 (35).

Makrolidy a nová orální antikoagulační (NOAC)

Výrobce **dabigatranu** (36) o interakci s makrolidy uvádí následující: Klarithromycin vyvolal zvýšení AUC dabigatranu o 19%, což údajně nevyvolalo žádné obavy ohledně klinické bezpečnosti, výrobce pouze doporučuje pacienty sledovat. Delavenne et al, 2013 (37) u 10 zdravých dobrovolníků prokázali, že klarithromycin zvýšil plochu pod křivkou dabigatranu průměrně o 50%. U některých zdravých dobrovolníků přítom klarithromycin vůbec nezvýšil AUC dabigatranu, zatímco u jiných došlo až

k čtyřnásobnému nárůstu AUC dabigatranu, což obavy jistě vyvolává, neboť pokus byl proveden u zdravých dobrovolníků ve věku 18–33 let s hmotností 64–82 kg bez zřejmých rizikových faktorů. Zřejmě tedy existuje menšina pacientů, u kterých by bylo třeba zvážit snížení dávek dabigatranu či volit jiné antibiotikum, ale v klinické praxi bude zřejmě obtížné tuto menšinu identifikovat. Výrobce **rivaroxabanu** (38) uvádí, že klarithromycin zvyšuje AUC rivaroxabanu průměrně o 50%, což (podle slov výrobce) není klinicky relevantní. Rozptýl hodnot nárůstu AUC rivaroxabanu bohužel nebyl zveřejněn. Výrobce **apixabanu** (39) uvádí: Plazmatické koncentrace apixabanu jsou silnými inhibitory CYP3A4 a P-gp zvyšovány dvojnásobně, u pacientů s poruchou ledvin nebo jinými rizikovými faktory až vícenásobně, proto výrobce takové kombinace nedoporučuje (jako příklad jsou zmiňována azolová antimykotika). Klarithromycin je sice silným inhibitorem CYP3A4, ale pouze středně silným inhibitorem P-gp, účinek na plazmatické koncentrace apixabanu bude zřejmě nižší, bohužel výrobce apixabanu žádné konkrétní doporučení pro klarithromycin neuvádí. Výrobce **edoxabanu** (40) uvádí: Při podání edoxabanu s erythromycinem (který podobně jako klarithromycin je inhibitorem P-gp) došlo ke zvýšení plochy pod křivkou plazmatických koncentrací edoxabanu o 85%, proto je doporučeno snížit dávku edoxabanu z 60 mg na 30 mg. Totéž je zřejmě vhodné učinit i při podávání edoxabanu s klarithromycinem.

Co radí doporučený postup České kardiologické společnosti (41) v případě současného

Obr. 1. Seznam léčiv 1. třídy, které mohou vyvolat arytmiu TdP a které jsou dostupné v ČR (podle CredibleMeds, odkaz 36)

Domperidon	Flukonazol	Citalopram
Ondansetron	Vandetanib	Escitalopram
Cilostazol	Arsenic trioxid	Donepezil
Amiodaron	Anagrelid	Methadon
Dronedaron	Sevofluran	Pentamidin
Sotalol	Propofol	(chinidin)
Roxithromycin	Chlorpromazin	
Klarithromycin	Levomepromazin	
Azithromycin	Haloperidol	
Ciprofloxacin	Droperidol	
Levofloxacin	Sulpirid	
Moxifloxacin		

CredibleMeds®: Woosley, RL and Romero, KA, www.Crediblemeds.org, QTdrugs List, AZCERT, Inc.

podávání klarithromycinu a NOAC: U edoxabanu doporučují snížit jeho dávku. U dabigatranu a rivaroxabanu doporučují zvážit snížení jejich dávků, jsou-li u pacienta přítomny další rizikové faktory: věk 75 let a více, snížení renálních funkcí a hmotnost 60 kg a méně, dále užívání dalších léků inhibujících CYP3A4 a/nebo P-gp a anamnéza krvácení. U apixabanu zmíněný doporučený postup žádné doporučení neuvádí z důvodů chybějících údajů.

Léková interakce spiramycinu

U spiramycinu jsme identifikovali jedinou klinicky významnou lékovou interakci, při které spiramycin snižuje plazmatické koncentrace levodopy a karbidopy. Podkladem je studie u 8 zdravých dobrovolníků autorů Brion N et al, 1992 (42), ve které spiramycin 1 000 mg 2krát denně snížil plochu pod křivkou plazmatických koncentrací levodopy o 57 % a karbidopy o 96 %. Titíž autoři popisují případ tří pacientů, u kterých došlo k výraznému snížení plazmatických koncentrací levodopy a karbidopy provázené snížením jejich účinku.

Klarithromycin, azithromycin a QT interval

Již desítky let je známo, že některá léčiva mohou na EKG některých pacientů prodloužit interval QT a že toto prodloužení znamená vyšší riziko vzniku komorové arytmie torsade de pointes (TdP), která může pacienta usmrtit. Cisaprid, terfenadin, astemizol a další podobná

léčiva byla z tohoto důvodu stažena z trhu, řada dalších, běžně užívaných léčiv však může u citlivých pacientů arytmiu TdP také ve vzácných případech navodit. Mezi tato riziková léčiva patří i klarithromycin a azithromycin, jak dokládají autoři webové stránky CredibleMeds, kteří jsou všeobecně uznávanou autoritou v této oblasti (43). Další léčiva, která mohou TdP přímo navodit, jsou uvedena v tabulce 5, tyto léky patří do 1. třídy rizikových léčiv ve vztahu k arytmiu TdP. Arytmie TdP zpravidla vzniká u citlivých, geneticky predisponovaných pacientů při současném působení více vnějších faktorů. Arytmie TdP nevzniká pouze lékovou interakcí, může se vyskytnout u pacienta se syndromem vrozeného prodloužení intervalu QT, při ICHS nebo při jiném druhu poškození myokardu, vyvolávajícím faktorem bývá hypokalémie a/nebo hypomagnezémie.

Kromě léčiv 1. třídy existuje asi stovka dalších léčivých látek 2. a 3. třídy, které mohou za určitých okolností ke vzniku TdP přispět. Komorová arytmie TdP výrazně snižuje funkci srdce, množství přečerpávané krve je výrazně sníženo a prokrvení mozku je nedostatečné. Krátký běh TdP způsobí dočasné bezvědomí, pokud arytmie trvá déle, nastává nezvratné poškození CNS, někdy pacienta usmrtí navazující fibrilace komor. Frekvence takových příhod je malá, v různých zemích bylo hlášeno 2,5 až 12 případů na milion obyvatel za rok. Skutečný výskyt TdP je jistě vyšší, a to nejen z důvodů podhlášenosti, ale též z důvodů nemožnosti diagnostikovat skutečnou

příčinu „náhlé smrti z kardiálních příčin“, na níž se TdP nepochybně podílí. U většiny takových kombinací je doporučována opatrnost, některé z nich jsou kontraindikované. Výrobce přípravku Klacid (44) informuje, že klarithromycin zvyšuje riziko prodloužení intervalu QT a arytmie TdP, ale kontraindikace s jinými léky prodlužujícími interval QT jsou uvedeny pouze u těch léčiv, která již řadu let nejsou na trhu. Ani výrobce Sumamedu (azithromycin) přímo nezakazuje užívání jiných léků prodlužujících interval QT.

Co lze doporučit? Teoreticky by bylo optimální léčiva prodlužující QT interval nekombinovat, což však v reálné praxi není vždy možné. Pokud je zapotřebí rizikové léky podat (respektive když převýší užitek nad rizikem), je třeba předem provést vyšetření EKG včetně změření intervalu QT a vyšetření plazmatických koncentrací kalia a magnézia, a dále tato vyšetření zkontrolovat po několika dnech souběžného podávání rizikových léčiv.

Další lékové interakce makrolidů

Výrobci **močových spasmolytik** v SPC svých přípravků uvádí, že plazmatické koncentrace těchto spasmolytik jsou zvyšovány silnými inhibitory CYP3A4, jako je například ketokonazol nebo erythromycin (a tedy i klarithromycin). U oxybutininu (Kentera®) zřejmě taková interakce není klinicky významná, výrobce propiverinu (Mictionorm®) doporučuje v takovém případě začít s nižší dávkou propiverinu (15 mg denně) a postupovat opatrně s ohledem na možný výskyt nežádoucích účinků anticholinergního charakteru. Výrobci solifenacinu (Vesicare®) a fesoterodinu (Toviaz®) doporučuje snížit jejich dávky, u pacientů s poškozením ledvin je takové podávání kontraindikované. Výrobce tolterodinu (Detrusitol®) a darifenacinu (Emselex®) současné podávání se silnými inhibitory CYP3A4 nedoporučují. Mirabegron (Betmiga®) se nedoporučuje podávat pacientům, kteří užívají silné inhibitory CYP3A a současně mají závažné poškození ledvin nebo středně závažné poškození jater.

Opioidní analgetika **fentanyl a tramadol** jsou metabolizována na CYP3A4, současné podávání klarithromycinu zvyšuje jejich plazmatické koncentrace. Byly publikovány dvě kazuistiky pacientů léčených fentanylem autorů Horton, 2009 (45) a Cronnelly et al, 2012 (46), u nichž klarithromycin vyvolal těžké respirační selhání se ztrátou vědomí, a jedna kazuistika pacienta

léčeného tramadolem, u kterého klarithromycin vyvolal komplexní zrakové a sluchové halucinace, viz Kováč et al, 2010 (47).

Závěr

V tomto článku uvádíme přehled lékových interakcí makrolidů. Některé z nich jsou již řadu let dobře známé, například klarithromycin-simvastatin, u jiných interakcí došlo

k posunu jejich významu (např. klarithromycin-atorvastatin, nebo klarithromycin-digoxin) nebo takové interakce dosud nebyly známy (např. klarithromycin-rosuvastatin). Je vhodné, aby se s novými informacemi seznámili lékaři i farmaceuti a domluvili vhodný způsob vzájemného předávání informací o pacientech, kteří jsou v jejich společné péči, neboť taková spolupráce je pro bezpečí pacientů

velmi důležitá. Optimální by byla spolupráce předepisujících lékařů s klinickým farmakologem nebo klinickým farmaceutem, alespoň v podobě vyžádané konzultace u konkrétních pacientů s polypragmazií. Další důležité informace o makrolidových antibioticích přináší výše zmíněný materiál Konsensus používání antibiotik II. Makrolidová antibiotika, jehož text byl v roce 2016 inovován (2).

LITERATURA

- SÚKL: <http://www.sukl.cz/dodavky-leciv-v-ceske-republike-v-jednotlivych-letech-vstup> 4.7.2017.
- Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP). Makrolidy. Praktický lékař 2016; 96(4): 166–178. Dostupné na <http://www.cls.cz/antibioticka-politika-a>.
- Kolektiv autorů. Elektronická publikace Databáze lékových interakcí DrugAgency a.s., verze platná k 1.4.2017, www.lekoveinterakce.cz.
- Suchopár J. Jsou všechna makrolidová antibiotika stejná z hlediska lékových interakcí? Remedia 2005; 15(4–5): 418–458.
- Gorski JC, Jones DR, Haehneer-Daniald BD, et al. The contribution of intestinal and hepatic CYP3A to the interaction between midazolam and clarithromycin. Clin Pharmacol Ther. 1998; 64(2): 133–143.
- Yeates RA, Laufen H, Zimmermann T, Schumacher T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction study between midazolam and the macrolide antibiotics, erythromycin, clarithromycin, and the azalide azithromycin. Int J Clin Pharmacol Ther. 1997; 35(12): 577–579.
- Quinney SK, Haehner BD, Shroades MB, et al. Interaction between midazolam and clarithromycin in the elderly. Br J Clin Pharmacol 2008; 65: 98–109.
- Quinney SK, Mailreddy SR, Vuppalanchi R, et al. Rate of onset of inhibition of gut-wall and hepatic CYP3A by clarithromycin. Eur J Clin Pharmacol 2013; 69(3): 439–448.
- SPC přípravku Zocor (simvastatin); Merck Sharp & Dohme B.V., 2015 <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>, vstup 5.5.2017.
- Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. Am J Cardiol. 2004; 94(9): 1140–1146.
- SPC přípravku Sortis (atorvastatin); Pfizer, 2016 <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>, vstup 5.5.2017.
- Patel AM, et al. Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription: a population-based cohort study. Ann Intern Med 2013; 158: 860–876.
- Li DQ, Kim R, McArthur E, et al. Risk of adverse events among older adults following co-prescription of clarithromycin and statins not metabolized by cytochrome P450 3A4. CMAJ. 2015; 187(3): 174–180. doi: 10.1503/cmaj.140950. Epub 2014 Dec 22.
- SPC přípravku Crestor (rosuvastatin); AstraZeneca, 2017, <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> vstup 20.5.2017.
- Strandel J, Bate A, Hägg S, Edwards IR. Rhabdomyolysis a result of azithromycin and statins: an unrecognized interaction. Br J Clin Pharmacol. 2009; 68(3): 427–434.
- Bucher M, Mair G, Kees F. Effect of roxithromycin on the pharmacokinetics of lovastatin in volunteers. Eur J Clin Pharmacol 2002; 57: 787–791.
- Wright AJ, Gomes T, Mamdani MM, Horn JR, Juurlink DN. The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers. CMAJ. 2011; 183(3): 303–307.
- Gandhi S, Fleet JL, Bailey DG. Calcium-channel blocker-clarithromycin drug interactions and acute kidney injury. JAMA. 2013; 310(23): 2544–2553.
- Agrawal V, Chaudhari S, Sy A, et al. A case of hypotension and bradycardia precipitated by drug interaction of clarithromycin and calcium-channel blocker. J Am Geriatr Soc 2015; 63: 1966–1967.
- Takeuchi S, Kotani Y, Tsujimoto T. Hypotension induced by the concomitant use of calcium-channel blocker and clarithromycin. BMJ Case Rep 2017; Jan 9; 2017. pii: bcr2016218388. doi: 10.1136/bcr-2016-218388.
- SPC přípravku Klacid 250, 500 mg (klarithromycin); Abbott Laboratories, 2017 <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>, vstup 5.5.2017.
- Zapater P, Reus S, Tello A, et al. A prospective study of the clarithromycin-digoxin interaction in elderly patients. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 601–606.
- Farkas D, Volak LP, Harmatz JS, et al. Short-term clarithromycin administration impairs clearance and enhances pharmacodynamic effects of trazodone but not of zolpidem. Clin Pharmacol Ther. 2009; 85(6): 644–650.
- Hedaya MA, El-Afify DR, El-Maghraby GM. The effect of ciprofloxacin and clarithromycin on sildenafil oral bioavailability in human volunteers. Biopharm Drug Dispos. 2006; 27(2): 103–110.
- Furuta T, Ohashi K, Kobavashi K, et al. Effects of clarithromycin on the metabolism of omeprazole in relation to CYP2C19 genotype status in humans. Clin Pharmacol Ther. 1999; 66(3): 265–274.
- Lilja JJ, Niemi M, Fredrikson H, Neuvonen PJ. Effects of clarithromycin and grapefruit juice on the pharmacokinetics of glibenclamide. Br J Clin Pharmacol 2007; 63: 732–740.
- Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, et al. Anti-infectives and the risk of severe hypoglycemia in users of glipizide or glyburide. Clin Pharmacol Ther. 2010; 88(2): 214–222.
- Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, et al. Drug-drug interaction among elderly patients hospitalized for drug toxicity. JAMA 2003; 289: 1652–1658.
- Nordt SP, Williams SR, Manoguerra AS, Clark RF. Clarithromycin induced digoxin toxicity. J Accid Emerg Med 1998; 15(3): 194–195.
- Midoneck SR, Etingin OR. Clarithromycin-related toxic effects of digoxin. N Engl J Med 1995; 333(22): 1505.
- Lee CY, Marcotte F, Giraldeau G, et al. Digoxin toxicity precipitated by clarithromycin use: case presentation and concise review of the literature. Can J Cardiol. 2011; 27(6): 870.e15–6.
- Corallo CE, Rogers IR. Roxithromycin-induced digoxin toxicity. Med J Aust 1996; 165: 433–444.
- Ten Eick AP, Sallee D, Preminger T, et al. Possible drug interaction between digoxin and azithromycin in a young child. Clin Drug Invest 2000; 20: 61–64.
- Hughes J, Crowe A. Inhibition of P-glycoprotein-mediated efflux of digoxin and its metabolites by macrolide antibiotics. J Pharmacol Sci. 2010; 113(4): 315–324.
- Kolektiv: Stockley's Drug Interaction, 9. vydání, 2010: str. 417–420.
- SPC Pradaxa (dabigatran), Boehringer-Ingelheim, <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>, vstup duben 2017.
- Delavenne X, et al. A semi-mechanistic absorption model to evaluate drug-drug interaction with dabigatran: application with clarithromycin. Br J Clin Pharmacol 2013; 76: 107–113.
- SPC Xarelto (rivaroxaban), Bayer Pharma, <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>, vstup duben 2017.
- SPC Eliquis (apixaban), Bristol-Myers Squibb/Abbott, <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>, vstup duben 2017.
- SPC Lixiana (edoxaban), Daiichi Sankyo Europe, <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>, vstup duben 2017.
- Praktická doporučení European Heart Rhythm Association pro použití nových perorálních antikoagulancií u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Souhrnný dokument připravený Českou kardiologickou společností Robert Čihák, Luděk Haman, Miloš Táborský. www.kardio.cz, Cor et Vasa 2016; 58: e153–e174.
- Brion N, Kollenbach K, Marion MH, et al. Effect of a macrolide (spiramycin) on the pharmacokinetics of L-dopa and carbidopa in healthy volunteers. Clin neuropharmacol 1992; 15: 229–235.
- Woosley, RL and Romero, KA, www.Crediblemeds.org, QTdrugs List, [vstup 5.5.2016], AZCERT, Inc. 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755.
- SPC přípravku Sumamed (azithromycin), Teva 2015 (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>).
- Horton R, Barber C. Opioid-induced respiratory depression resulting from transdermal fentanyl-clarithromycin drug interaction in a patient with advanced COPD. J Pain Symptom Manage 2009; 37(6): e2–e5.
- Cronnelly B, Pergrum H. Fentanyl-clarithromycin interaction. BMJ Case Rep 2012; Jul 9; 2012. pii: bcr0220125936. doi: 10.1136/bcr.02.2012.5936.
- Kovács G, Péter L. Complex hallucination (visual-auditory) during coadministration of tramadol and clarithromycin. Neuropsychopharmacol Hung. 2010; 12(1): 309–312.