

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Výživa dospělých a dětí

(navazující magisterský studijní program)



Pavλίna Kašparová

Interakce léků s potravinami

Drug interactions with food

Diplomová práce

Vedoucí závěrečné práce: MUDr. Olga Bartošová, Ph.D.

Praha, 2024

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 28. července 2024

Pavλίna Kašparová

Podpis



Poděkování

Na tomto místě bych chtěla poděkovat MUDr. Olze Bartošová, Ph.D. za odborné vedení mé diplomové práce a cenné rady.

Dále děkuji své rodině, která mě podporovala po celou dobu studia.

Identifikační záznam

Abstrakt

Východiska: Potraviny (jídlo, pití a doplňky stravy) mohou ovlivňovat metabolismus a transport léčiv v organismu nebo farmakodynamické účinky léčiv. Následkem těchto interakcí dochází ke změnám biologické dostupnosti léčiv, jako je snížení účinku případně selhání léčby nebo zvýšení účinku často se zvýšením rizika nežádoucích účinků. Výjimečně se může projevit až toxicita léčiva. V práci jsou detailně popsány mechanismy interakce léčiv s potravinami a probrány vybrané potraviny a rostlinné přípravky s významným interakčním potenciálem. Vzhledem ke klinickému dopadu interakcí je zvláště probrán warfarin a interakce doplňků stravy a chemoterapie u onkologických pacientů. Jsou uvedena kompendia, která mohou být při odhalování možných interakcí použita.

Metody: V praktické části byly použity 2 způsoby sběru dat. Pro zjištění aktuální situace byli osloveni respondenti v anonymním dotazníkovém šetření provedeném mimo nemocnice. Dále byly vybrány zajímavé kazuistiky z databáze Ambulance klinické farmakologie VFN.

Výsledky: V dotazníkovém šetření byly získány odpovědi od 129 respondentů, 82 žen a 47 mužů. Alespoň 1 léčivý přípravek užívalo dlouhodobě 48,9 %. Respondenti nejčastěji získávali informace o správném užívání léčivých přípravků od lékaře, lékárníka nebo farmaceutického asistenta a z příbalové informace. Téměř 90 % dotázaných se domnívá, že má dostatečné informace o správném užívání léčivých přípravků. Jen vodou zapíjí léčivé přípravky 61 % respondentů, vodou nebo jinými nápoji 32 %. Bohužel téměř 40 % osob uvedlo, že léky zapíjí jen nejnütnejším množstvím tekutin (1-2 loky). Toho, že účinek léčivých přípravků může být ovlivněn některými potravinami, si je vědomo téměř 81 % respondentů, některými nápoji téměř 95 % respondentů a některými doplňky stravy téměř 72 % respondentů. Ptala jsem se na názor respondentů na možné interakce nějakého léčivého přípravku s vodou, sycenými nápoji, grapefruitovým, pomerančovým a jablečným džusem, mlékem, ovocným, zeleným a černým čajem, čajem z třezalky tečkované, heřmánkovým čajem, kávou, alkoholickými nápoji, zelenou/listovou zeleninou, tučnými jidly, jidly s vysokým obsahem vlákniny, potravinami obsahujícími velké množství tyraminu, česnekem, ženšenem, třepatkovkou a jinanem dvojlaločným. Nebyl zjištěn žádný obecný vzorec správných odpovědí v závislosti na pohlaví a dosaženém vzdělání. Téměř 82 % respondentů uvedlo, že při užívání warfarinu je důležité dodržovat doporučené složení stravy. Problematika je doplněna 6 kazuistikami.

Závěr: Byl zjištěn signifikantní rozdíl v druhu nápoje používaného k zapíjení léčivých přípravků v nemocnici a mimo nemocniční zařízení. Mimo nemocnice se naštěstí výrazně více používá voda. Ke snížení výskytu interakcí plynoucích z výběru nápoje pro zapití léčivých přípravků, a to zvláště v nemocnicích, by mohla napomoci reklamní kampaň (plakáty, krátká videa) a edukace zdravotními sestrami. A hlavně dostupnost pitné vody v nemocnicích v jiné formě než je kohoutková voda a její nabízení pacientům k zapíjení léků. Mezi některými léčivými přípravky a některými potravinami, včetně doplňků stravy, jsou významné lékové interakce. Upozornění na významné interakce by mohlo být uvedeno na krabičce léčivého přípravku a doplňku stravy. Lékaři a lékárníci by měli mít přehled o tom, jaké doplňky stravy pacienti užívají, aby bylo možné interakcím s léčivými přípravky předcházet. Možných lékových interakcí je nepřehledné množství a zdravotnický pracovník si je nemůže pamatovat, pomoci mohou různá kompendia.

Klíčová slova: potraviny, doplňky stravy, zapíjení léků, lékové interakce, metabolismus léků, transportéry

Abstract

Objective: Food (meals, drinks and food supplements) can affect the metabolism and transport of drugs in the body or the pharmacodynamic effects of drugs. As a result of these interactions, there are changes in the bioavailability of drugs, such as a decrease in the effect or failure of the treatment or an increase in the effect, often with an increase in the risk of side effects. In exceptional cases, drug toxicity may occur. The work describes in detail the mechanisms of drug interaction with food and discusses selected foods and herbal products with significant interaction potential. Due to the clinical impact of interactions, warfarin and the interaction of food supplements and chemotherapy in oncology patients are discussed separately. There are presented compendia that can be used in the detection of possible interactions.

Methodology: In the practical part, 2 methods of data collection were used. To find out the current situation, respondents were approached in an anonymous questionnaire conducted outside the hospital. Furthermore, interesting case studies were selected from the VFN Clinical Pharmacology Ambulance database.

Findings: In the questionnaire survey, answers were obtained from 129 respondents, 82 women and 47 men. Long-term use of at least 1 medicinal product 48.9 %. Respondents most often obtained information about the correct use of medicinal products from a doctor, pharmacist or pharmaceutical assistant and from the package leaflet. Almost 90 % of the respondents believe that they have sufficient information about the correct use of medicinal products. 61 % of respondents drink medicinal products with water alone, 32 % with water or other drinks. Unfortunately, almost 40 % of people said that they only drink the medicine with the minimum necessary amount of liquid (1-2 sips). Almost 81 % of respondents think that some foods can influence the effect of medicinal products, almost 95 % of respondents think some drinks and almost 72 % of respondents think some food supplements. I asked the respondents for their opinion on the possible interactions of some medicinal product with water, carbonated drinks, grapefruit, orange and apple juice, milk, fruit, green and black tea, St. John's wort tea, chamomile tea, coffee, alcoholic drinks, green/leaf vegetables, fatty foods, foods with a high fiber content, foods containing a large amount of tyramine, garlic, ginseng, milk thistle and *Ginkgo biloba*. No general pattern of correct responses was found depending on gender and educational attainment. Almost 82 % of respondents said that it is important to follow the recommended diet when taking warfarin. The topic is supplemented by 6 case studies.

Conclusion: A significant difference was found in the type of drink used to drink medicines in and out of hospital settings. Fortunately, water is used significantly more outside hospitals. An advertising campaign (posters, short videos) and education by nurses could help to reduce the occurrence of interactions resulting from the choice of drink for drinking medicinal products, especially in hospitals. And above all, the availability of drinking water in a form other than tap water in hospitals and offering it to patients to drink their medicines. There are significant drug interactions between some medicinal products and some foods, including dietary supplements. Warning about important interactions should be stated on the box of the medicinal product and food supplement. Doctors and pharmacists should be aware of what food supplements the patients are taking so that drug interactions can be avoided. There is an overwhelming number of drug interactions, and a healthcare professional cannot remember them, it is advisable to use various compendiums.

Keywords: food, food supplements, drug ingestion, drug interactions, drug metabolism, transporters

Seznam použitých zkratek

ABC	ATP (adenosine triphosphate) binding cassette
ATB	antibiotika
AUC	plocha pod křivkou
BCRP	protein rezistence karcinomu prsu breast cancer resistance protein
CNT2	střevní nukleosidový transportér 2
C_{max}	maximální koncentrace
COMT	katechol-O-methyltransferázy
CYP	cytochrom p
ČR	Česká republika
EM	extenzivní metabolizátor
EPH	epoxidhydroláza
FASS	Farmaceutiska Specialiteter i Sverige (švédská databáze léčiv)
g	gram
GIT	gastrointestinální trakt
GLP-1	glukagon-like peptid 1
GST	glutathion-S-transferáza
HNMT	histamin-N-methyltransferáza
IMAO	inhibitory monoaminoxidázy
IM	intermediální metabolizátor
INR	mezinárodní normalizovaný poměr, international normalised ratio
kg	kilogram
l	litr
MAO	monoaminoxidáza
MATE	multi-antimicrobial extrusion protein
MDR	mnohočetná léková rezistence multidrug resistance
mg	miligram
ml	mililitr
mmol	milimol
NNMT	nikotinamid-N-transferáza
NAT	N-acetyltransferáza
OAT	transportér organických aniontů
OATP	polypeptidy transportující organické anionty, organic anion-transporting polypeptide
OCT	transportér organických kationtů, organic cation transporter
PCFT	inhibitor transportéru folátu, proton-coupled folate transporter
PIL	příbalová informace
PM	pomalý metabolizátor
POMT	fenol-O-methyltransferázy
P-gp	P-glykoprotein
Sb.	Sbírky
SLC	solute carrier
SmPC	souhrn údajů o přípravku
SULT	sulfotransferáza
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TPMT	thiopurin-S-methyltransferáza
TMT	thiol-S-methyltransferáza
T_{max}	čas k dosažení maximální koncentrace
UGT	UDP-glukuronosyltransferáza
UM	ultrarychlý metabolizátor
USA	Spojené státy americké; United States of America
µg	mikrogram

Obsah

1. Úvod.....	- 3 -
2. Teoretická část	- 5 -
2.1 Rozdělení interakcí léčivých přípravků s potravinami.....	- 5 -
2.2 Farmakokinetické interakce	- 6 -
2.2.1 Interakce na úrovni absorpce	- 6 -
2.2.2 Interakce na úrovni distribuce	- 11 -
2.2.3 Interakce na úrovni biotransformace	- 11 -
2.2.4 Interakce na úrovni eliminace	- 12 -
2.2.5 Enzymy účastníci se biotransformace	- 12 -
2.2.6 Přenašeče (transportéry, carryery) xenobiotik	- 17 -
2.3 Farmakodynamické interakce	- 20 -
2.4 Příklady klinicky významných interakcí.....	- 21 -
2.4.1 Nápoje obecně.....	- 21 -
2.4.2 Ovocné a zeleninové šťávy	- 21 -
2.4.3 Zelený a černý čaj	- 23 -
2.4.4 Mléko	- 24 -
2.4.5 Alkohol.....	- 24 -
2.4.6 Zapíjení léků, průzkum v nemocnicích, obecné doporučení.....	- 25 -
2.4.7 Rostlinné přípravky obecně.....	- 25 -
2.4.8 Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	- 26 -
2.4.9 Jinan dvojlaločný (<i>Ginkgo biloba</i>).....	- 27 -
2.4.10 Česnek, zázvor, sója, lékořice, banán.....	- 28 -
2.4.11 Třepatkovka, ženšen, hloh, vrbovka.....	- 29 -
2.4.12 Potraviny obsahující tyramin	- 29 -
2.4.13 Potraviny s vysokým obsahem draslíku.....	- 30 -
2.4.14 Potrava s vysokým obsahem tuku	- 31 -
2.4.15 Kofein.....	- 31 -
2.4.16 Warfarin	- 32 -
2.4.17 Doplnky stravy a chemoterapie.....	- 33 -
2.4.18 Jak se orientovat v potenciálních lékových interakcích	- 35 -
3. Praktická část	- 36 -
3.1 Cíl.....	- 36 -
3.2 Hypotéza	- 36 -
3.3 Metody tvorby dat, výzkumný soubor, praktický průběh realizace	- 36 -
3.4 Metody analýzy dat.....	- 36 -

3.6	Diskuze.....	- 61 -
3.7	Závěr	- 64 -
4.	Seznam použitých zdrojů	- 66 -
5.	Přílohy.....	I
5.1	Dotazník.....	I
5.2	Shrnutí odpovědí.....	IX
5.3	Statistické zpracování.....	XII
5.4	Tabulky pro grafy interakcí z dotazníku	XVII

Počet znaků (včetně mezer): 127 231

1. Úvod

Perorální podávání léčivých přípravků je jednoduché, cenově výhodné a většinou je pacienty upřednostňováno, protože jsou schopni léčivý přípravek užít bez pomoci, nezávisle a v domácím prostředí. Nicméně účinek perorálně užitého léčivého přípravku může být modifikovaný současně konzumovanými potravinami - **jídlem a nápoji (včetně doplňků stravy)**, a to na různé úrovni (Briguglio et al., 2018).

Jak můžeme zjistit **biologickou dostupnost léčiva** (tj. procentuální podíl léčiva, které se dostane do systémové cirkulace)? Změření koncentrace léčiva v místě jeho účinku je značně obtížné, proto je biologická dostupnost častěji definována jako **rychlost a rozsah, kterých dosáhne léčivo v systémové cirkulaci**. Je často ovlivněna konzumací potravy, a to především u léčiv s nízkou mírou absorpce. Konzumované potraviny mohou zasahovat nejen do rychlosti rozpadu lékové formy, uvolnění, rozpouštění (ovlivněním pH žaludku nebo střev, množstvím uvolněné žluči), vstřebávání léčiva (zvýšením prokrvení v místě absorpce) a průchodu léčiva trávicím traktem (především vyprazdňování žaludku), ale mohou mít také vliv na metabolickou přeměnu léčiv v gastrointestinálním traktu a v játrech. Některé složky potravy mohou navíc s účinnou látkou léčivého přípravku vytvářet neabsorbovatelné nebo nerozpustné komplexy (např. tetracykliny a Ca^{2+}), a tím také snižovat její biologickou dostupnost. Vliv potravy na míru biologické dostupnosti je velice komplexní, a proto jej není možné určit bez provedení studií na konkrétním léčivu (Vraníková et al., 2015).

Při vývoji léčiv jsou ve II. fázi klinického hodnocení prováděny studie, které mají zjistit, jaké farmakokinetické interakce mezi léčivem a potravou můžeme očekávat (Suchopár et al., 2019). Výsledky těchto studií se poté uplatní ve schválených textech k danému léčivému přípravku. Pro lékaře je to **Souhrn údajů o přípravku (SmPC)**, kde najdeme údaje v bodě 4.2, část „Způsob podání“ a bod 4.5 „Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce“. Pro pacienty je určená **Příbalová informace (PIL)**, kde jsou informace uvedené v bodě 2, v části „Přípravek XY s jídlem a pitím“ a v části „Další léčivé přípravky a přípravek XY“. Ke každému registrovanému léčivému přípravku najdeme SmPC a PIL nejjednodušeji na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) v záložce databáze léků (https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html).

Obvykle jsou ve studiích interakcí léčiv s potravou prováděny dvě studie. Jedna s obvyklou potravou (což je spíše lehká svačina) a druhá s potravou tučnou (Suchopár et al., 2019).

Jak je definováno složení potravy?

Standardní složení obvyklé potravy: jedno standardní jídlo podávané ve studiích s léčivými přípravky obsahuje jeden šálek obilovin, jeden toast s džemem (bez másla), 250 ml odstředěného mléka, sklenku jablečné šťávy, jeden šálek kávy nebo čaje. Celkem 2 g tuku, 17 g bílkovin, 93 g sacharidů, obsah energie 520 kcal.

Standardní složení tučné potravy: jedno tučné jídlo podávané ve studiích s léčivými přípravky obsahuje dvě vejce smažená na másle, dva proužky slaniny, dva toasty s máslem, 125 g smažených brambor, 250 ml plnotučného mléka, jeden šálek kávy nebo čaje. Celkem 54 g tuku, 46 g bílkovin, 72 g sacharidů, obsah energie 1036 kcal.

Potrava obsahuje navíc některé látky, které ovlivňují enzymové a transportní systémy a tím mohou ovlivňovat biologickou dostupnost léčiv, tj. jaké procento podané látky, je organizmem využito (snížení biologické dostupnosti léčiva je zpravidla provázené snížením jeho účinku a naopak).

Každý perorálně podaný lék musíme zapít. Ale jakým nápojem a v jakém množství? V klinických studiích (ke zjištění biologické dostupnosti nebo bioekvivalence) se používá voda ve standardizovaném množství 240 ml. Neměla by to být voda tvrdá, s vysokým obsahem dvojmocných kationtů hořčíku nebo vápníku, protože ty mohou vytvářet s řadou léčiv nevstřebatelné komplexy vedoucí ke snížení biologické dostupnosti. Významné interakce můžeme očekávat u grapefruitové šťávy, ale i mléka, pomerančové šťávy, jablečného moštu, brusinkové

šťávy, černého a zejména zeleného čaje, čaje rooibos, šťáv připravených ze zeleniny nebo syceného nápoje s obsahem kyseliny fosforečné (např. Coca-Cola) (Suchopár et al., 2019).

2. Teoretická část

2.1 Rozdělení interakcí léčivých přípravků s potravinami

Interakce léčivých přípravků s potravou lze dělit dle různých kritérií.

Dle konečného léčebného dopadu je můžeme rozdělit na prospěšné, tj. žádoucí, a na škodlivé, tj. nežádoucí.

Podle mechanismu vzniku lze interakce léčivých přípravků s potravou rozdělit na farmaceutické, farmakodynamické a farmakokinetické.

- Při farmaceutických interakcích dochází ke vzájemnému fyzikálně chemickému či chemickému ovlivnění buď ještě mimo organismus či na úrovni vstupní cesty do organismu. Jedná se o reakce typu hydrolyzy, oxidace, neutralizace, precipitace. Jsou to vlastně inkompatibility.
- Při farmakokinetických interakcích dochází k ovlivnění léčiv v organismu při cestě k cíli jejich účinku, k orgánům eliminace či při jejich eliminaci z těla. Děje se to na úrovni absorpce, distribuce a eliminace, která se skládá z transformace (metabolizmu) a exkrece. Někdy jsou nazývány jako **ADME interakce**. Zkratka je odvozena z počátečních písmen jednotlivých úrovní - Absorpce, Distribuce, Metabolizmus, Exkrece, které jsou detailně pojednány níže. Významnou roli zde hrají enzymové a transportní systémy, které jsou popsány ve zvláštní kapitole.
- Při farmakodynamických interakcích je účinek léčivého přípravku změněn přítomností v místě jeho účinku, a to buď přímo na receptorech, nebo nepřímo interferencí s fyziologickým mechanismem. (Holý et al., 2020)

Farmakodynamické interakce jsou častější než farmakokinetické, nicméně jsou lépe predikovatelné.

Jindy se používá toto **dělení**:

- Interakce typu I – farmaceutické (jsou rozvedeny v části dělení dle mechanismu vzniku).
- Interakce typu II – farmakokinetické, farmaceutické, před vstupem do systémové cirkulace
 - subtyp A (ovlivňují funkci enzymu, jeho inhibice nebo indukce),
 - subtyp B (ovlivňují funkci transportního systému), a to před vstupem do systémové cirkulace,
 - subtyp C (farmaceutické interakce v gastrointestinálním traktu)
- Interakce typu III – farmakokinetické po vstupu do systémové cirkulace a zahrnují změny tkáňové distribuce, penetrace nebo metabolismu.
- Interakce typu IV – farmakokinetické, které zahrnují vliv potravy na renální nebo enterohepatální exkreci. (Briguglio et al., 2018)

Z hlediska výsledného efektu lze interakce rozdělit na vedoucí:

- k zesílení účinku (až toxicitě),
- k zeslabení účinku,
- k potenciaci či vzniku nového nežádoucího účinku,
- ke vzniku velmi závažného až fatálního nežádoucího účinku. (Holý et al., 2020)

Interakce potravy a nápojů s léčivy můžeme dělit také podle jejich **klinické významnosti**.

Tabulka č. 1: Klasifikace závažnosti potenciální lékové interakce dle FASS (Zdroj: Prokeš, 2009)

A	pravděpodobně klinicky nevýznamná
B	klinická významnost nebyla stanovena
C	klinicky závažná, léková interakce může modifikovat účinek léčiv; nežádoucím jevům lze předejít úpravou dávek léčiv
D	klinicky závažná, je obtížné nebo nemožné předejít nežádoucím jevům úpravou dávek, proto je vhodné tuto kombinaci léčiv nepodávat

Tabulka č. 2: Celkové hodnocení potenciální lékové interakce dle INFOPHARM (Zdroj: Prokeš, 2009)

0	k lékové interakci nedochází
1	změny velmi malého rozsahu, klinicky nevýznamné
2	změny malého rozsahu, zpravidla klinicky nevýznamné, v některých případech nutno upravit čas podávání
3	změny středního rozsahu, u menší části pacientů je vhodné změnit dávkování, je třeba sledovat stav pacienta a/nebo určité laboratorní parametry
4	změny velkého rozsahu, u většiny pacientů je vhodné změnit dávkování, je třeba sledovat stav pacienta a/nebo určité laboratorní parametry
5	velmi závažné změny, je třeba individuálně zvážit přínos/riziko, zpravidla je výhodnější léčivo nepodávat
6	velmi závažné změny, výrobce považuje kombinaci za kontraindikovanou

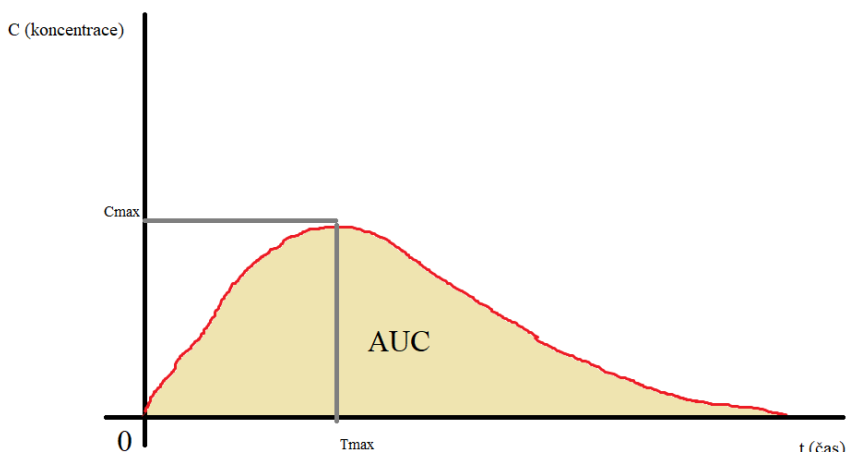
2.2 Farmakokinetické interakce

2.2.1 Interakce na úrovni absorpce

Perorální podání léčiva je nejfyziologičtější podání léčiva do organismu.

Obecně je interakce potravy a léčiva zkoumaná farmakokinetickou studií s jednorázovým podáním léčiva. Vliv potravy se obvykle projeví změnou rychlosti a rozsahu absorpce léčiva. To můžeme kvantifikovat rychlostí nárůstu hladiny léčiva v systémové cirkulaci a jeho hladinou v systémové cirkulaci. Měřeným parametrem je **plocha pod křivkou** (AUC, area under curve, viz okrová barva v grafu č. 1), je to plocha vymezená křivkou koncentrace vs. čas. **Rychlost absorpce** je dána maximální koncentrací v plazmě nebo v krvi (C_{max}) a časem k dosažení této koncentrace, T_{max} . (Matýšková, 2010; Chen et al., 2001)

Graf č. 1: Plocha pod křivkou, maximální koncentrace (Zdroj: Autor)



Absorpce léčiva může probíhat pasivní difúzí lipoproteinovou membránou (míra absorpce pasivním transportem, resp. prostou difúzí, klesá se snižující se rozpustností léčivé látky v lipidech nebo aktivním transportem. (Květina et al., 2003; Vraníková et al., 2015) O aktivním transportu, resp. o **transportních proteinech** pojednává samostatná kapitola níže.

Absorpce závisí na **charakteru lékové formy a na liposolubilitě léčiva**, které rozhodují o tom, zda je třeba léčivo užívat nalačno, pouze s jídlem nebo nezávisle na příjmu potravy.

Dále hraje roli **stav gastrointestinálního traktu (GIT)**, jako je:

- pH v jednotlivých segmentech GIT,
- gastrointestinální motilita,
- střevní bakteriální flóra (např. u léčiv, která jsou biotransformována střevní flórou, jako je např. sulfasalazin, digoxin),
- navození malabsorpčního syndromu (kdy působením látek dojde k omezené absorpční schopnosti sliznice střeva),
- průtok krve v mezenteriální oblasti (Květina et al., 2003).

V neposlední řadě se uplatňují **vlastnosti složek potravy**, jako je obsah tuků, vysoký příjem proteinů, obsah vlákniny a přítomnost iontů, hlavně dvojmocných iontů hořčíku a vápníku.

Výsledné ovlivnění absorpce léčiva můžeme rozlišit podle toho, zda dochází k ovlivnění jeho rychlosti vstřebávání nebo k ovlivnění celkového absorbovaného množství. Při **ovlivnění rychlosti absorpce** jsou změny u léčiv s dlouhým biologickým poločasem méně významné a naopak význam roste u léčiv s krátkým biologickým poločasem. Významný vliv na rychlost absorpce léčiva v gastrointestinálním traktu může mít ovlivnění gastrointestinální pasáže. Zpomalení nebo zrychlení vyprazdňování žaludku ovlivní hlavně časový průběh vstřebání léčiva (zrychlení vyprazdňování žaludku zvyšuje rychlost absorpce a maximální plazmatickou hladinu léčiva a naopak zpomalení vyprazdňování žaludku rychlost absorpce zpomaluje a snižuje maximální plazmatickou hladinu). Zpomalení gastrointestinální pasáže může mít za následek zvýšení biologické dostupnosti léčiv, její zrychlení naopak. U léčiv, která se vstřebávají ve střevě pomocí aktivních transportních přenašečů může docházet ke kompetici na přenašečích. Snižování **celkového množství vstřebaného léčiva** vede k menšímu terapeutickému účinku a má význam u léčiv s krátkým i dlouhým biologickým poločasem. (Květina et al., 2003).

Vliv složení potravy

- Potrava s vysokým obsahem tuku

Je doporučována FDA jako testovací strava ve studiích sledujících účinek potravy na hladiny léčivé látky, protože má největší vliv na fyziologii gastrointestinálního traktu. Mechanismus ovlivnění absorpce zahrnuje: **oddálení absorpce** perorálně podaného léčiva **v důsledku zpomaleného vyprazdňování žaludku, zvýšení rozsahu absorpce** prostřednictvím solubilizace **lipofilních léčiv** (a naopak může docházet ke **snížení absorpce hydrofilních léčiv**), stimulace sekrece žluči a stimulace paracelulárního transportu ve sliznici střeva, stimulace střevní lymfatické absorpce léčiv rozpustných v tucích, inhibice epiteliálních efluxních transportérů. Potrava s vysokým obsahem tuků může také **indukovat průjem**, který naopak snižuje perorální absorpci léčiva. (Deng et al., 2016)

- Potrava s vysokým obsahem proteinu

Tato potrava zvyšuje postprandiální průtok krve splanchnikem a tím **zlepšuje absorpci** perorálně podaného léčiva, po natrávení na aminokyseliny a krátké peptidy kompetitivně inhibuje up-take transportéry, stimuluje up-regulaci intestinálních transportních systémů a zvyšuje aktivitu jaterních metabolizujících enzymů a tím **zvyšuje rychlost eliminace léčiva**. (Deng et al., 2016)

- Potrava s vysokým obsahem vlákniny

Oddaluje vyprazdňování žaludku, snižuje množství tekutiny, které je k dispozici k disoluci léčiva v horní části gastrointestinálního traktu, zvyšuje viskozitu obsahu střevního lumen, snižuje koncentraci volných žlučových kyselin, vláknina je fermentována v gastrointestinálním traktu střevní mikroflórou a tím dochází ke snížení metabolismu léčiva intestinální florou. To může ovlivnit léčiva podléhající enterohepatálnímu oběhu a může vést **ke sníženému procentu reabsorbovaného léčiva**. (Deng et al., 2016)

- Potrava s vysokým obsahem Ca^{2+} , Mg^{2+} a Fe^{2+}

Dvojmocné ionty, které se nacházejí v mléčných výrobcích, zelenině a masitých jídlech mohou vytvářet s některými léčivy **komplexy**, rozpustné i nerozpustné, které **nemohou být absorbovány**. (Deng et al., 2016)

Proto například u přípravku obsahujícího **perorální tetracyklin** je v příbalové informaci uvedené, že současně s přípravkem a během celé léčby nemá pacient jíst ani pít mléčné výrobky (např. mléko nebo jogurt) nebo nápoje obohacené o vápník, protože by mohlo dojít k ovlivnění působení přípravku. (Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), 2024a)

Obdobnou informaci najdeme v příbalové informaci přípravku obsahujícího **doxycyklin**: „Mléko a mléčné výrobky a vápník obsahující ovocné šťávy omezují vstřebávání doxycyklinu z trávicího ústrojí, proto se má přípravek užívat 2-3 hodiny před konzumací těchto potravin“. (Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), 2024b)

- Potrava s vysokým obsahem purinů

Potravin, jako jsou vnitřnosti, čočka, špenát, houby a zvláště mořské plody, obsahují vysoké množství purinů. **Puriny** v potravě jsou aktivně **absorbovány střevním nukleosidovým transportérem 2 (CNT2)**. Léky, které mají strukturu podobnou purinům (např. ribavirin), jsou absorbovány stejným transportním systémem a kompeticí s puriny ve stravě může dojít ke snížené absorpci léčiva. (Deng et al., 2016)

- Potraviny s vysokým obsahem sacharidů

Sacharidy v potravě jsou klasifikovány jako monosacharidy, disacharidy, oligosacharidy a polysacharidy (také škroby a vláknina). Ty podléhají rychlému nebo pomalému trávení nebo trávení nepodléhají. S ohledem na to je jejich vliv na absorpci léčiva **méně předvídatelný**. (Deng et al., 2016)

Roli hraje **nejen složení potravy, ale i její načasování**. Důležitá je také dávka léčiva, léková forma, čas podání a současný příjem tekutin.

Snížení absorpce dochází u léčiv, které jsou nestabilní v žaludečních tekutinách nebo které reverzibilně nebo ireverzibilně interagují s některými složkami potravy. Na snížení dostupnosti léčiva se může podílet i zvýšení jaterního metabolismu nebo celkové clearance, ale dochází k ní i u diabetu, ulcerativní kolitidy nebo Crohnovy nemoci.

Léčiva, které mají absorpci za přítomnosti potravy zvýšenou, mají většinou inkompletní absorpci z důvodu špatné rozpustnosti v gastrointestinálních tekutinách. Zpomalení vyprazdňování žaludku přítomností potravy je provázáno zvýšenou sekrecí žlučových kyselin, které zvyšují rozpustnost léčiva.

Léčiva s nezměněnou farmakokinetikou při současném příjmu potravy jsou málo citlivé k procesu trávení. (Grundmann, 2000)

Tabulka č. 3: Příklady léčiv, u kterých potrava snižuje nebo zpomaluje absorpci (Zdroj: Grundmann, 2000)

Léková skupina	Léčiva, u kterých potrava snižuje absorpci	Léčiva, u kterých potrava zpomaluje absorpci
Kardiovaskulární léky	acebutolol, furosemid, hydralazin, nitrendipin, perindopril	mononitrát, nifedipin, verapamil
ATB a chemoterapeutika	amoxycilin, ciprofloxacín, erythromycin, tetracyklin, rifampicin, itraconazol	flukonazol, intrakonazol, ketokonazol
CNS	levodopa, karbidopa	venlafaxin
Respirační léky	teofylin	salbutamol
Nesteroidní protizánětlivé léky	aspirin, ketoprofen	aspirin, diklofenak, indometacin

Kromě absorpce může potrava ovlivňovat také **snášelnost podávaných léčiv** a tím vést k nižšímu výskytu nežádoucích účinků. (Tesař et al., 2020)

Příklady léčivých látek, kdy požití léčiva s jídlem nebo po jídle snižuje gastrointestinální nežádoucí účinky:

- acetylsalicylová kyselina, alopurinol, azathioprin, baklofen, betahistin, ciprofloxacín, dexamethason, digoxin, diklofenak, doxycyklin, galantamin, hydrokortizon, chlorid draselný, ibuprofen, karbamazepin, ketoprofen, lithium carbonicum, meloxicam, metformin, methylprednisolon, metronidazol, naproxen, nitrofurantion, prednison, primidon, valproát sodný, venlafaxin. (Tesař et al., 2020)

Příjem potravy je spojen s uvolněním **inkretinů** (jako je například glukagon-like peptide-1, GLP-1), které jsou tvořeny v endokrinních buňkách trávicího systému. Z hlediska interakce potravy s léky jsou významné hlavně tyto účinky inkretinů: inhibice vyprazdňování žaludku, snížení motility trávicího ústrojí, inhibice sekrece kyseliny chlorovodíkové a pocit plnosti vedoucí ke snížení chuti k jídlu. Simulovat vliv potravy a tím ovlivňovat biologickou dostupnost léčiv mohou i analogy GLP-1, jako je exenatid, liraglutid, lixisenatid, dulaglutid (Suchopár et al., 2019)

Inhibice vyprazdňování žaludku a snížení motility GIT obecně vedou ke zpomalení absorpce léčiv, ale většinou nemají vliv na celkovou biologickou dostupnost. Snižují ale maximální plazmatické koncentrace léčiv ve srovnání s podáním na lačno a opožďují čas jejich dosažení. To nemá vliv u chronicky podávaných léčiv, ale může to ovlivnit účinnost jednorázově podávaných léčiv (použitých například na bolest hlavy). Ovlivňuje to více pevné lékové formy (tablety a tobolky), tekutiny (suspenze, roztoky) rychle opouštějí žaludek bez závislosti na jeho náplni. (Williams et al., 1993).

U léčiv, kde potrava ovlivňuje biologickou dostupnost klinicky významně, je tato informace uvedena v SmPC jako doporučení užívání léčiva ve vztahu s příjmem potravy.

Příklady:

- Potrava výrazně zvyšuje klinickou účinnost **abirateronu**, informace v SmPC je uvedena následovně:

Způsob podání

„Přípravek „Abirateron“ je určen k perorálnímu podání. Tablety se musí užívat v jedné dávce jednou denně nalačno. „Abirateron“ se musí užívat alespoň dvě hodiny po jídle a nejméně jednu hodinu po užití přípravku se nesmí jíst.“ (Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), 2024c)

- Potrava výrazně snižuje biologickou účinnost **furosemidu**, informace v SmPC jednotlivých přípravků je ovšem liší:

SmPC přípravku Furorese:

„Tablety se užívají nalačno, polykají se celé, nerozkousané, a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny (např. 1/2 až jednou sklenicí vody)“ (Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), 2024d).

Naopak Furosemid Slovakofarma má uvedené:

„Přípravek se užívá po jídle, pokud možno v ranních hodinách (po snídani) a zapíjí se malým množstvím tekutiny. Podává se pravidelně ve stejnou denní dobu“ (Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), 2024e).

Co doporučit pacientovi ohledně užívání léčiva v závislosti na jídle?

Pokud se má léčivo užívat **nalačno**, znamená to jeho podání 1 hodinu před jídlem nebo alespoň dvě hodiny po jídle a po užití alespoň jednu hodinu nic nejíst.

Příklady léčivých látek, které je třeba užívat nalačno:

abirateron, azathioprin, azithromycin (250 mg), cefaklor, fosfomycin, furosemid, isoniazid, kyselina alendronová, kyselina ibandronová, lansoprazol, melphalan, methyldopa, methotrexát, montelukast, pantoprazol, progesteron, rifampicin, soli zinku, takrolimus, valproát (retardované formy), voriconazol.

Pokud se má léčivou užívat **s jídlem nebo po jídle**, znamená to užít léčivo 30 minut po zahájení konzumace jídla nebo jej užít bezprostředně po konzumaci jídla.

Příklady léčivých látek, které je třeba užívat s jídlem nebo po jídle:

metronidazol, rivaroxaban (dávky 15 a 20 mg), verapamil, vinpocetin.

Hlavně je však potřeba pacienta poučit, aby léčivo užíval ve vztahu k jídlu vždy ve stejnou dobu. (Suchopár et al., 2003)

2.2.2 Interakce na úrovni distribuce

Vstřebané léčivo se v krvi rozděluje na **frakci volnou** a na **frakci transportně vázanou** (na plazmatické proteiny, případně na krevní elementy). Účinná je volná frakce, která může opustit krevní řečiště a dosáhnout cílové orgány, může být biotransformována a vyloučena z organismu. Vázaná frakce vytváří „přechodné depo“ (které je chráněné před metabolismem a exkrecí). Vazba léčiv je reverzibilní, a tak se mezi volnou a vázanou frakcí léčiva vytváří při ustáleném stavu rovnováha. Intenzita vazeb je závislá na charakteru léčivé látky a na kapacitě vazebních míst. Na **plazmatické albuminy** se váží především léčiva typu slabých kyselin, slabé báze se často váží na **kyselé alfa1glykoproteiny**. (Květina et al., 2003)

Roli zde může hrát **nízká hladina sérového albuminu** (kdy může docházet ke zvýšení biologické dostupnosti léčivé látky a k potenciaci účinku), **vytěšňování z vazeb na plazmatické proteiny**, které je významné u látek, které se ve vysokém procentu váží na plazmatické proteiny a **inhibice a indukce transportních proteinů**, která hraje roli např. u distribuce léčivých látek do mozku, kdy transportéry zajišťují aktivní transport látek ven z buněk. (Briguglio et al., 2018)

2.2.3 Interakce na úrovni biotransformace

Během biotransformace vznikají z původních látek polárnější a hydrofilnější metabolity, které se z organismu vylučují lépe než původní látka. Většina biotransformačních mechanismů je katalyzována enzymovými systémy. Obvykle se u léčiv jedná o postupně navazující biotransformační reakce, kde mohou jako mezistupně vznikat metabolity s určitým farmakodynamickým nebo toxikologickým potenciálem. Existuje tu významná interindividuální variabilita, která je dána mírou vybavenosti jedince jednotlivými biotransformačními enzymy (je to dáno existencí dvou i více alel pro daný izoenzym a tím jeho různou biotransformační aktivitou, tzv. **genový polymorfismus**).

Podle toho, jakými alelami je jedinec vybavený, ho můžeme přidělit do některé z těchto skupin:

- ultrarychlý metabolizátor - UM (má funkční alely duplikované či multiplikované nebo má expresi enzymu zvýšenou mutacemi/polymorfismy v regulačních oblastech genu)
- rychlý/extenzivní metabolizátor - EM
- normální/intermediální metabolizátor - IM
- pomalý metabolizátor – PM (homozygot pro funkčně defektní alelu). (Světlík et al., 2012)

Biotransformace probíhá hlavně v játrech, ale i v tenkém střevě, v plicích, v mozku a v ledvinách. V menší míře i v dalších tkáních a orgánech (jako je např. nosní sliznice, srdeční sval)(Květina et al., 2003; Kousalová et al., 2003).

Biotransformace v játrech je významná pro látky, které do organismu vstupují perorálně. Dochází zde k tzv. **efektu prvního průchodu játry (first pass effect)**, který snižuje množství původní látky

vstupující do systémové cirkulace. Biotrasformační enzymy najdeme např. v endoplazmatickém retikulu, cytosolu, mitochondriích, membránách buněčného jádra nebo v plazmatické membráně buňky.

Metabolizmus xenobiotik v **játrech** se skládá z **reakcí první fáze** (oxidace, redukce, hydrolýza, hydratace, hydrolýza) a **druhé fáze** (konjugace, účastní se enzymy transferázy, patří sem glukuronidace, sulfonace, methylace, acetylace, konjugace s glutathionem, konjugace s aminokyselinami). Enzymy slouží jako katalyzátory biotrasformačních reakcí. (Skálová et al., 2011). Jsou popsány v samostatné kapitole.

2.2.4 Interakce na úrovni eliminace

Ledviny

Léčivé látky jsou z těla eliminovány ve formě nezměněné léčivé látky, ve formě metabolitů původní léčivé látky či v jejich určité procentuální kombinaci. Na transportu léčiv a jejich metabolitů v ledvinách se podílí glomerulární filtrace a transport přes stěnu tubulů. Glomerulární bariérou může prostupovat jen volná frakce léčiv. V tubulárním systému může docházet ke zpětnému vychytávání látky z lumen tubulu zpět do krve (tubulární reabsorpce – pasivní difuzí liposolubilních látek, závislé na pH prostředí a tudíž kromě jiného i na aktuální dietě) a molekuly některých léčiv mohou pronikat do lumen tubulů proti koncentračnímu spádu. Jedním z tubulárních mechanismů jsou „**carrierové**“ (**transportní**) **systémy**. Léčiva, která jsou jimi transportovaná, jsou z organismu vylučována velmi rychle. Zároveň může na těchto systémech docházet ke kompetici mezi látkami, které jsou jimi vylučovány. (Květina et al., 2003) Transportní systémy jsou popsány ve zvláštní kapitole.

Játra a enterohepatální oběh

Některé léčivé látky či jejich metabolity jsou eliminovány žlučí. Díky aktivním transportním mechanismům zde mohou dosáhnout mnohem vyšší koncentrace než v krvi. Kromě jiného je zde prostor pro ovlivnění těchto transportních systémů látkami přítomnými v potravinách, viz níže. Četné látky, které se vylučují žlučí, podléhají tzv. enterohepatálnímu oběhu. Po vyloučení do žluči jsou opět enterocyty absorbovány a poté se opět vyloučí žlučí. Tím se prodlužuje jejich setrvání v organismu. (Wenke, 1990)

2.2.5 Enzymy účastnící se biotransformace

Při perorálním podání léčiva může být část metabolizována při průchodu přes stěnu gastrointestinálního traktu enzymy přítomnými v enterocytu. Portální žilou se léčivo dostává do jater a zde dochází za účasti enzymových systémů k efektu prvního průchodu játry. (Vraníková, 2015)

Pokud je lék daným isoenzymem odbourávám, říká se, že je **substrátem** daného enzymu.

Obecně **metabolizmus xenobiotik ovlivňuje navíc řada faktorů** fyziologických a patologických. Můžeme je rozdělit na interindividuální a intraindividuální.

K interindividuálním patří:

- Genetické faktory
- Pohlaví

K intraindividuálním patří:

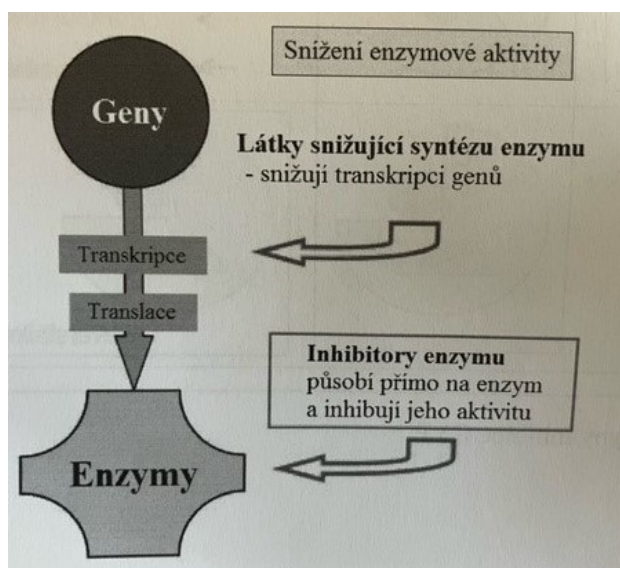
- Věk
- Hormonální vlivy
- Těhotenství
- Biologické rytmy
- Stres
- Onemocnění
- Výživa
- Indukce enzymů
- Inhibice enzymů (Skálová et al., 2011)

Vyšší riziko interakce mezi potravinou a léčivou látkou je u pacientů s chronickým onemocněním, u pacientů starších nebo naopak u malých dětí, u těhotných žen a u pacientů malnutričních (nízké hladiny albuminu mohou vést ke zvýšení volné frakce léčivé látky a tedy ke zvýšení účinku případně k projevu toxickému; obézní osoby mají vyšší procentuální zastoupení tukové tkáně v tělesném složení, léčivé látky rozpustné v tucích se mohou v těle akumulovat a tím roste riziko toxického účinku).

Léčivo může být u daného jedince metabolizováno různou rychlostí v souvislosti s genetickým polymorfismem. Kromě toho ovlivňují biotransformační aktivitu enzymů některé léky a také některé potraviny a nápoje.

Inhibicí izoenzymu dochází k tomu, že izoenzym pracuje pomalu a jeho substráty se hromadí v organismu. To může vést ke **zvýšené nebo prolongované farmakologické odpovědi** (pokud podáváme léčivo jako prodrug a teprve enzymovým systémem se přeměňuje na aktivní látku, je tomu naopak). Jako **inhibitory** označujeme látky, které brzdí průběh enzymové reakce, viz obrázek. Vazba inhibitoru může být různě pevná, reverzibilní nebo prakticky ireverzibilní. Reverzibilní inhibitory můžeme dále rozdělit na kompetitivní, nekompetitivní, akompetitivní a smíšené.

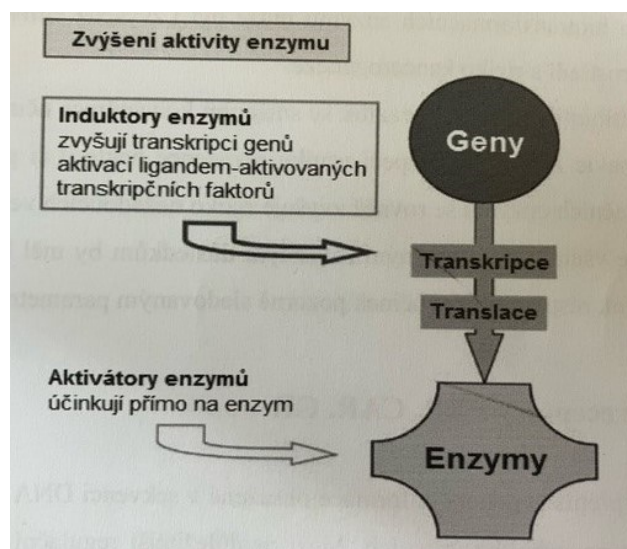
Obrázek č. 1: Snížení aktivity enzymu (Zdroj: Skálová et al., 2011)



Stimulací izoenzymu dochází ke zvýšení jeho výkonu. Látky, které to způsobují, se nazývají **induktory**. Důsledkem indukce je **zrychlené odbourávání léčiva a snížení jeho plazmatických hladina tudíž i terapeutického účinku**. To nastane tehdy, pokud metabolity léčiva mají malý nebo žádný farmakologický účinek. Pokud mají větší účinek než mateřská látka, může dojít při enzymové indukci naopak ke zvýšení farmakologického účinku, případně k intoxikaci. Nástup a

trvání indukce enzymu závisí na biologickém poločase induktoru (čím je kratší, tím rychleji nastupuje i odeznívá) a na jeho dávce. Pokud podáváme léčivo, které se substrátem indukovaného enzymu ve velkých dávkách, nemusíme tedy dosáhnout žádoucí koncentrace léčivé látky v plazmě, protože rychle pracující isoenzym léčivo odbourá. Vzhledem k překrývání substrátové specifity mezi CYP3A4 a P-glykoproteinu (proteinový přenašeč, viz níže) a k podobnosti jejich inhibitorů a induktorů je mnoho interakcí pro ně společných. (Květina, 2003; Edukafarm, 2019; Kousalová et al., 2003).

Obrázek č. 2: Zvýšení aktivity enzymu (Zdroj: Skálová et al., 2011)



Inhibice (izoenzymů P-450 i transportérů) vzniká rychle (v řádu hodin), trvá krátce (u většiny léků s krátkým plazmatickým poločasem méně než jeden den). Naopak indukce vzniká při každodenním podávání indukující látky přibližně za týden, po vysazení induktoru odeznívá pomalu, během 1-2 týdnů. Zajímavé je, že pokud pacient užívá současně inhibitor i induktor daného isoenzymu nebo transportéru inhibice po celou dobu podávání inhibitoru indukci zcela potlačí.

(Farmakoterapeutické informace, 02/2022)

Kromě toho aktivitu biotransformačních enzymů a transportérů ovlivňuje **epigenetická regulace**, kdy dochází působením vnějších vlivů k umlčování genů bez změny primární genetické informace (což ovlivní fenotyp). Mezi hlavní epigenetické mechanismy patří modifikace histonů, DNA methylace a regulace nekódujícími RNA. (Skálová et al., 2011)

Nejčastěji jsou reakce 1. fáze biotransformace katalyzovány **cytochromy P-450**. Cytochrom P-450 je rodina enzymů, které odbourávají toxické látky, včetně léčiv (odhaduje se, že jsou odpovědné za přeměnu 55 % léčiv). Rozdělení tzv. superrodiny enzymů CYP do rodin (označení číslovkou, např. CYP1), podrodin (označovaných písmenem např. CYP1A) a na jednotlivé enzymy (označených číslovkou, CYP1A1) je dáno podobností aminokyselinové struktury. Je známo zatím kolem 20 forem cytochromů, které se podílejí na metabolismu léčiv. Největší význam mají CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2J2, CYP3A5, CYP4F12 a CYP3A4. CYP3A4 tvoří v lidských játrech v průměru 30 % všech cytochromů P-450. **Genetický polymorfismus** je prokazován především u CYP 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1. U CYP3A4 se genetický polymorfismus výrazně neuplatňuje. K variabilitě jeho funkce přispívá hlavně inhibice a indukce.

Velmi dobře je zdokumentovaný účinek grapefruitů nebo grapefruitové šťávy navozující inhibici CYP-450, konkrétně CYP3A4. Jedním z nejznámějších induktorů je třezalka tečkovaná, jejíž účinek se projeví u léků, které jsou substrátem CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4. (Květina et al., 2003; Muntingh, 2011)

Je mnoho dalších přírodních látek, které mohou ovlivňovat aktivitu izoenzymů cytochromu P-450.

Tabulka č. 4: Přírodní látky nebo potraviny, které mohou ovlivňovat izoenzymy CYP-450 ve střevě nebo v játrech (Zdroj: Suchopár et al., 2003; Vraníková 2015; Williams et al., 2003)

CYP1A	apigenin, jablko, kofein, kapsaicin, uzené maso, dialylsulfid, kyselina elagová, epicaechin-gelát, galangin, genistein, grapefruit, hesperetin, isorhamnetin, kampferol, lékořice, luteolin, naringenin, piperin, pomelo, quercetin, tangeretin	Může docházet ke klinicky významné inhibici nebo indukci.
CYP2B	bergapten, kapsaicin, dialylsulfid, kyselina elagová, furanokumarin, piperin, xantotoxin	Obvykle nevýznamné lékové interakce
CYP2C	apigenin, baikalin, bergapten, biochanin A, dymnivka, kyselina kávová, kofein, kapsaicin, brusinky, kurkumin, daidzein, kyselina elagová, galangin, genistein, hesperetin, hyperforin, jinan dvoulaločný, kamferol, luteolin, myricetin, naringenin, nikotin, quercetin, resveratrol, sesamin, xantotoxin, wogonin	Může docházet ke klinicky významné inhibici nebo indukci.
CYP2D	6-shogaol, apigenin, bergapten, beta-sitosterol, kapsaicin, kurkumin, daidzein, formononetin, galangin, harmin, hesperetin, kamferol, luteolin, myricetin, pinocembrin, quercetin, resveratrol, serotonin, sesamin, xantotoxin	Může docházet ke klinicky významné inhibici.
CYP2E	dialylsulfid, ethanol, lykopen, piperin, resveratrol	Může docházet ke klinicky významné indukci.
CYP3A	6-shogaol, apigenin, bergamotin, bergapten, čajovec kapský (rooibos), dymnivka, moruše, karambola, kyselina kávová, galová, kofein, jinan dvoulaločný, kapsaicin, klanopraška čínská, kurkumin, daidzein, dialylsulfid, diosgenin, kyselina elagová, galangin, epikatechin-galát, genistein, geraniol, glycyrrhizin, harmin, hesperetin, hyperforin, kamferol, luteolin, myricetin, naringenin, naringin, piperin, granátové jablko, quercetin, resveratrol, rutosid, safrol, sesamin, tangeretin, taxifolin, xantotoxin CYP3A4 je inhibován medvědicí, hořkým pomerančem, ploštičником, vilkakorou, brusinkou, echinaceou (také indukce), řimbabou, česnekem, ginkgem (také indukce), ženšenem, vodilkou, grepem, ostropestřecem, pepřem, resveratrolem, rozchodnicí, kurkuminem z kurkumy	Může docházet ke klinicky významné inhibici nebo indukci.

Tabulka č. 5: Přírodní látky nebo potraviny, které mohou ovlivňovat enzymy exprimované v enterocytech (Zdroj: Suchopár et al., 2003; Vraníková 2015)

SULT	granátové jablko, chřest, lilek, květák, celer, mrkev, brambory, piperin	Obvykle nevýznamné lékové interakce.
UGT	řeřicha, hořčice, ostropestřec, epikatechin-galát, brusinka, quercetin, kamferol, katechin, apigenin, ergosterol, galangin, mentol, naringenin, karvarol, diosgenin, eugenol, linalol, naringin, quercetin, borneol, piperin	Může docházet ke klinicky významné inhibici nebo indukci.
EPH	sójové boby (tofu), cibule, růžičková kapusta, květák	Obvykle nevýznamné lékové interakce
GST	sójové boby (tofu), cibule, růžičková kapusta, květák	Obvykle nevýznamné lékové interakce
NAT	quercetin, hořčice	Obvykle nevýznamné lékové interakce

Vysvětlivky: EPH = epoxidhydroláza, GST = glutathion-S-transferáza, NAT = N-acetyltransferáza, SULT = sulfotransferáza, UGT = UDP-glukuronosyltransferáza

Druhou fází biotransformace katalyzují **konjugační enzymy**. Xenobiotikum nebo metabolit, který vznikl v první fázi biotransformace nyní reaguje s určitou endogenní sloučeninou (kterou nazýváme konjugačním činidlem) a vzniká konjugát. Tato reakce vyžaduje energii (ATP). Konjugační reakce katalyzují **enzymy transferázy**. Najdeme je v játrech a v menší míře téměř ve všech orgánech a tkáních (jsou cytosolické nebo mikrosomální). Expres a aktivita konjugačních enzymů mohou být ovlivněny celou řadou faktorů, i zde může docházet **k jejich inhibici nebo indukci**.

Hlavní konjugační reakcí je **konjugace s kyselinou glukuronovou**, účastní se jich enzym UDP-glukuronyltransferáza.

Další významnou konjugační reakcí je **konjugace s glutathionem**. Glutathion vzniká v organizmu z aminokyselin glutamátu, cysteinu a glycinu za spotřeby energie z ATP. Konjugace s glutathionem je katalyzována glutathion-S-transferázami (GST).

Významná je i **sulfonace**, která je katalyzována sulfotransferázami (SULT), které najdeme v cytosolu buněk. Nejdůležitější jsou isoformy ze tří rodin: SULT1, SULT2 a SULT3, které se liší substrátovou selektivitou.

V neposlední řadě je třeba zmínit **konjugaci s endogenními aminokyselinami**, nejčastěji s glycinem, taurinem a glutaminem. Probíhá ve dvou fázích. V první fázi je xenobiotikum aktivováno vazbou s koenzymem A (katalyzováno acyl-Co-A syntetasami), ve druhé fázi reaguje s aminoskupinou aminokyseliny (katalyzováno N-acyltransferázami).

Acetylace je katalyzována N-acetyltransferázami (NAT), které se nacházejí v cytosolu. Donorem acetylové skupiny je acetylkoenzym A, který se vyskytuje v organizmu ve velkém množství, protože je základní molekulou intermediální metabolismu živin.

Methylace je méně častou konjugační reakcí xenobiotik. Donorem methyly je S-adenosylmethionin, který vzniká reakcí methioninu s ATP. Methylaci katalyzují různé

methyltransferázy (Skálová et al., 2011). Jejich názvy jsou odvozené z preferovaného substrátu, viz tabulka č. 6.

Tabulka č. 6: Názvy methyltransferáz (Zdroj: Skálová et al., 2011)

Název methyltransferázy	Zkratka methyltransferázy
fenol-O-methyltransferázy	POMT
katechol-O-methyltransferázy	COMT
histamin-N-methyltransferáza	HNMT
nikotinamid-N-transferáza	NNMT
thiopurin-S-methyltransferáza	TPMT
thiol-S-methyltransferáza	TMT

Vzniklé konjugáty jsou hydrofilnější a tudíž snadněji eliminovatelné z organismu. Hydrofilita omezuje pasivní difuzi přes membrány, a proto jsou k jejich transportu potřebné transportní membránové proteiny (přenašeče). (Skálová et al., 2011)

2.2.6 Přenašeče (transportéry, carriery) xenobiotik

Transportéry hrají klíčovou roli při absorpci, distribuci a exkreci xenobiotik. Jsou to proteiny v cytoplazmatické membráně, které zajišťují transmembránový pohyb mnoha léčiv i endogenních molekul. Mohou být lokalizované apikálně nebo bazolaterálně (dle toho je možné je i rozdělit). Dělí se také na **solute carrier (SLC)** a **ATP binding cassette (ABC)**. Oba typy pracují aktivně, proti koncentračnímu spádu, za spotřeby energie.

ABC transportéry zajišťují obvykle **efflux** léčiva **z buňky**. Jsou primární, získávají energii hydrolyzou ATP. Jejich substrátem jsou lipofilní látky (např. P-gp) nebo hydrofilní konjugáty lipofilních látek (např. MRP transportéry, BCRP transportér-breast cancer resistance protein, MATE multi-antimicrobial extrusor protein). Některé z nich najdeme apikálně (např. P-gp, BCRP, MRP2), jiné jsou na bazolaterální membráně epiteliálních buněk - enterocytů nebo hepatocytů (např. MRP1).

Solute carrier (SLC) zajišťují obvykle **influx** léčiva **do buňky**. Jsou to sekundární a terciální transportéry. energii získávají ze symportu nebo antiportu různých látek, které tvoří na membráně gradient (tento gradient zajišťuje primární transportér). Přenášejí hydrofilní látky. SLC transportéry z rodiny MATE transportérů jsou ale naopak efluxní a zajišťují v součinnosti s influxními OCT transportéry transcelulární bazolaterálně apikální transport kationických látek v buňkách ledvinných tubulů a v hepatocytech.

Aktuálně bylo identifikováno v lidském genomu více než 400 transportérů.

Transport léků ve smyslu farmakokinetiky je důležitý hlavně:

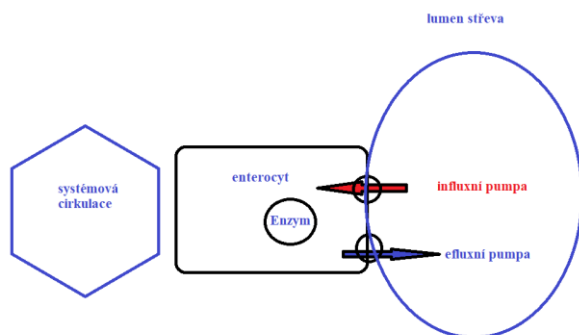
- při absorpci léků z gastrointestinálního traktu
- při distribuci léků v organismu (např. přestup přes hematoencefalickou bariéru)
- při přestupu léků placentou
- při vylučování léků do mateřského mléka
- při vylučování léků játry
- při vylučování léků ledvinami.

Transportér je většinou tvořený 12 šroubovicemi proteinů, které jsou zanořeny do plazmatické membrány, tvoří kanál, kterým substrát může procházet.

Podobně jako výše uvedené enzymy i transportéry podléhají inhibici nebo indukci.

Léčiva obsažená v lumen střeva jsou za fyziologických podmínek resorbována obvykle cestou aktivního transportu. Na apikální straně enterocyty jsou exprimovány transportní systémy influxní (pro transport léčiva do buňky) i efluxní (pro transport léčiva zpět do střeva). Dále je v enterocyty sada enzymových systémů, které umožní léčivo oxidovat nebo konjugovat, viz výše. (Yu Liang et al., 2015; Suchopár et al., 2019; Muntingh et al. 2011; Farmakoterapeutické informace 02/2022)

Obrázek č. 3: Influxní a efluxní pumpa, enterocyt (Zdroj: Autor)



Tabulka č. 7: Nejdůležitější transportéry (Zdroj: Yu Liang et al, 2015; Suchopár et al., 2019; Farmakoterapeutické informace 02/2022)

gen	protein	Výskyt	Významné inhibitory a induktory (rostlinné)
ABCB1	MDR1/P-gp/ ABCB1	hlavně střevo, mozek, játra, ledviny	grapefruit, pomeranč, tangerin, hořká okurka, diosmin, nobiletin, piperin, sójové boby, ženšen, kyselina karnosová, resveratrol, kurkuma, pepř, zázvor (inhibitory), třezalka tečkovaná (induktor)
ABCC1	MRP1	všude přítomný	nobiletin, kyselina glycyrrhizová
ABCC2	MRP2	hlavně játra, ledviny, střevo	grapefruit, pomeranč, naringenin, jinan dvoulaločný, apigenin, biochanin A, genistein, glycyrrhizin, quercetin, resveratrol
ABCC3	MRP3	hlavně játra a střevo	
ABCC5	MRP5	všude přítomný	
ABCG2	BCRP/ ABCG2	střevo, játra, ledviny, mozek, placenta, prsní žlázy	bergamotin, tangeretin, nobiletin, kurkumin
SLC22A1	OCT1	hlavně játra	
SLC22A2	OCT2	hlavně ledviny	
SLC22A3	OCT3	hlavně ledviny, játra, placenta, srdce a kosterní svalstvo	
SLC22A6	OAT1	hlavně ledviny	
SLC22A7	OAT2	játra, ledviny	
SLC22A8	OAT3	ledviny, mozek, kosterní svalstvo, novotvořená kost	
SLC47A1	MATE1	hlavně játra a ledviny	
SLCO1A2	OATP1A2	hlavně mozek, ledviny, játra, střevo	grapefruit, pomeranč, pomelo, naringin, hesperidin, apigenin,

			kamferol
SLCO1B1	OATP1B1	játra	naringenin, naringin, quercetin, daidzein, genistein, glycyrrhizin, kofein
SLCO1B3	OATP1B3	játra	apigenin, kamferol, quercetin, naringenin, rutin, daidzein, genistein

Vysvětlivky:

ABC = ATP-binding cassette;

OATP = polypeptidy transportující organické anionty, organic anion-transporting polypeptide;

OAT = transportér organických aniontů

OCT = transportér organických kationtů, organic cation transporter;

BCRP = protein rezistence karcinomu prsu, breast cancer resistance protein;

MDR = mnohočetná léková rezistence, multidrug resistance;

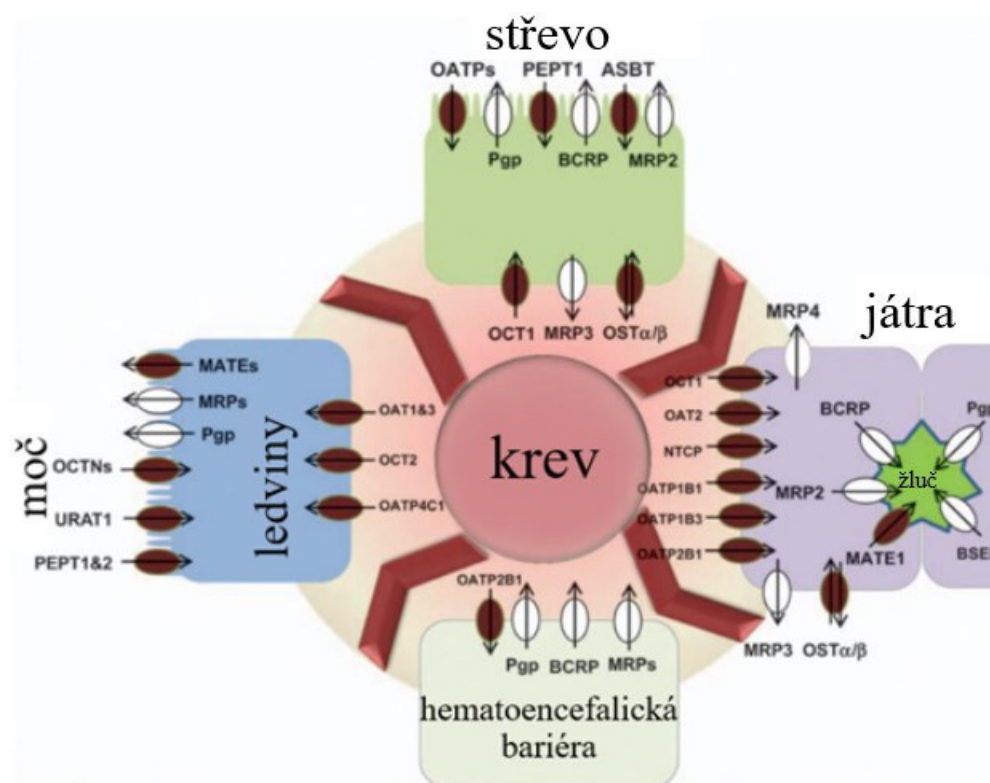
MRP = protein multilékové rezistence, multidrug resistance-associated protein;

SLC = solute carrier;

P-gp = P-glykoprotein

MATE = multi-antimicrobial extrusion protein

Obrázek č. 4: Organový výskyt transportérů. (Zdroj: Nicholls et al., 2016)



Hlavní transportéry v ADME jsou P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OAT1/3, OCT1 a OCT2. (Tweedie et al., 2013)

Nejdůležitějším a nejznámějším představitelem transportních proteinů je **glykoprotein P**. Má mnoho vlastností společných s CYP3A4. Je lokalizován ve stejných tkáních, tj. hlavně v tenkém střevě a v játrech. Působí na řadu stejných substrátů. Může podléhat inhibici i indukci. Je známo mnoho mutací vedoucích k polymorfismu. (Bultas, 2005)

2.3 Farmakodynamické interakce

Jsou to interakce **na úrovni mechanismu účinku** léčiva. Obvykle se léčivá látka váže na receptor, enzym nebo iontový kanál a tak dochází k fyziologické odpovědi.

Potraviny obsahují některé látky, které mohou vést k farmakodynamickým interakcím s léky, což vede ke změně účinku nebo ke vzniku nežádoucích účinků.

Potraviny, které obsahovaly nejvíce složek interagujících s receptory, byly **zázvor, čaj z kamélie, mák, fazolové klíčky, jahoda, rajče, švestka, fenykl, celer, lékořice, guava, cukrový hrášek, mango, kukuřice, tuřín, rýže a avokádo**. Složky potravy zjevně vykazovaly hlavní biologickou aktivitu vůči proteinům podílí se na přenosu signálu.

Naringenin může cílit na aromátazu a **kaempferol** má vysokou afinitu k receptoru epidermálního růstového faktoru. **Fyto serotonin** (obsahuje ho: rakytník, banány, čekanka, čínské zelí, kávový prášek, zelená kávová zrna, zelená cibule, lískový oříšek, kiwi, hlávkový salát, kopřiva, paprika, mučenka, pepř, ananas, jitrocel, švestka, granátové jablko, brambor, špenát, jahoda, rajče, aksamitník, divoká rýže, slunečnice, brambor) silně interaguje s 5-hydroxytryptaminovými receptory. **Kyselina p-hydroxybenzoová** (obsahuje ji: kokos, rybíz, naklíčená čočka) se silně váže na karboanhydrázu. **Resveratrol** (najdeme ho např. v jadérkách modré vinné révy, v arašídech, v jadérkách a slupkách černého rybízu, v borůvkách v kakau; patří mezi antioxidanty) interferuje s estrogenovým receptorem a prostaglandin G/H syntázou 2, ale také s kyselinou kávovou.

Proti estrogenovým receptorům mohou působit také **daidzein, genistein, kaempferol, naringenin, kvercetin, rutosid**.

Acetylcholinesteráza a cholinesteráza jsou cíle **kvercetinu, apigeninu, galanginu, kempferolu, luteolinu, myricetinu, rutosidu, harminu, hesperetinu, kempferolu, naringeninu, eriodictyolu** (mexické oregano, citron, majoránka, meduňka).

Potenciální interakce s glutamátovými receptory byly popsány u látek, které jsou přítomné v kaviáru, sýru, škvarkách, chipsech, sušené tresce, fermentovaných fazolích, rybích omáčkách, šňávách, instantním kávovém prášku, masu, misu, houbách, jídlech s nudlemi, ústřicové omáče, parmazánu, hotových jídlech určených k přímé spotřebě, salámech, mořských plodech, mořských řasách, polévkách, sójových omáčkách, špenátu, dušených masech, rajčatech a rajčatové omáče.

Higenamin (obsažený v mnoha asijských rostlinách, např. v ovoci *Nandia domestica*) působí na dopaminový receptor D(2) a D(1A). Bylo zjištěno, že dopaminový receptor je cílen **taxifolinu, kyseliny alfa-aminoadipové** (najdeme ji v těchto potravinách: žito, pšenice, brokolice, kopr, mangold), **dihydrokapsaicinu, myricetinu, quercetinu a fytodopaminu** (obsažený v mangoldu, ovsu, červené řepě, lilku, avokádu, banánu, fazolích, jablku, pomeranči, hrášku, jitroceli, špenátu a rajčeti). (Briguglio et al., 2018)

2.4 Příklady klinicky významných interakcí

2.4.1 Nápoje obecně

- mohou inhibovat influxní pumpy
- mohou inhibovat efluxní pumpy
- mohou indukovat efluxní pumpy
- mohou inhibovat metabolismus ve střevě (na CYP3A4, CYP2A9 nebo UGT)
- mohou vytvářet nevstřebatelné komplexy s léčivými (minerální vody)
- mohou měnit pH obsahu žaludku nebo tenkého střeva (nápoje typu Coca-cola)
- mohou působit jako rozpouštědlo lipofilních léčiv (alkohol).

Zvýšení pH žaludečního obsahu snižuje biologickou dostupnost některých léčiv, naopak podání **syceného nápoje** snižuje pH žaludečního obsahu a zvyšuje dostupnost těchto léčiv:

- itrakonazol, posakonazol, ketokonazol
- erlotinib, dasatinib
- ibuprofen, diklofenak
- fenytoin, karbamazepin.

Sycené nápoje zvyšují toxicitu methotrexátu a pemetrexedu.

Nápoje obsahující kyselinu fosforečnou, jako je Coca-Cola, vedou ke zvýšení eliminace vodíkových iontů močí a tím ji okyselují. (Suchopár et al., 2019; Suchopár, 2019)

Vliv některých nápojů na CYP-450:

- rajčatová šťáva (inhibitor CYP3A4)
- sójové mléko (silný induktor CYP3A4)
- ananasový džus (inhibitor CYP2C9)
- papájový džus (inhibitor CYP2C9)
- šťáva z granátových jablek (inhibitor CYP2C9)
- šťáva z brusinek (inhibitor CYP2C9)
- ovocné nápoje (pomerančová, grapefruitová a jablečná šťáva) a zelený čaj obsahují hesperetin, který inhibuje transportní systém OATP1A2 (Suchopár, 2019). Na inhibičních vlastnostech citrusů se podílejí flavonoidy (sem patří naringin, který se hydrolyzuje bakteriální florou ve střevě na naringenin; narang znamená s sanskrtem pomeranč) a furanokumariny (zástupce bergamotín), P-glykoprotein ovlivňují pravděpodobně látky ze skupiny polymoxyflavonů, kam patří např. nobiletin (nachází se ve slupkách citrusů) a tangerin. (Kučera, 2007; Suchopár, 2019)

2.4.2 Ovocné a zeleninové šťávy

Grapefruitový džus

Grapefruit a jeho šťáva bývá konzumován pro obsah vlákniny, vitamínu C, antioxidantů. Dle Americké kardiologické společnosti je to srdci prospěšná potravina, protože obsahuje látky, které mohou snížit tvorbu aterosklerotických plaků. Může také inhibovat proliferaci nádorových buněk.

Grapefruitová šťáva je **nevhodná až kontraindikovaná u pacientů, kteří jsou léčeni substráty CYP3A4**. Léková databáze DrugAgency ke 31. 4. 2019 obsahovala 30 záznamů tak závažných

lékových interakcí (z celkového počtu 371), že pití grapefruitové šťávy je u pacientů léčených těmito léčivými je považováno za kontraindikované.

Bergamotin a některé jeho deriváty obsažené v grapefruitovém džusu, jsou známými ireverzibilními inhibitory cytochromu CYP3A4. Zdá se, že grapefruitová šťáva **selektivně snižuje aktivitu cytochromu CYP3A4** ve střevě, zatímco na tento izoenzym v játrech má malý účinek. Za inhibici CYP3A4 je zodpovědný také **naringin** (hydrolyzou ve střevě se mění na naringenin).

Grapefruitový džus navíc **inhibuje aktivitu P-glykoproteinu** (který transportuje substráty z enterocyty zpět do lumen střeva, zodpovědné za tuto aktivitu jsou látky ze skupiny polymetoxylflavonů, kam patří například **nobiletin, tangeretin**) a dalším mechanismem jeho interakce s léčivými přípravky je pravděpodobně **inhibice OATP** (organic anion transporting polypeptide), kdy působí opačně než P-glykoprotein a zprostředkovává absorpci ze střevního lumen do enterocyty. (Saito et al., 2005; Slíva et al., 2007)

K nejvýznamnějším účinkům grapefruitového džusu patří jeho efekt na biologickou dostupnost **imunopresiv** (cyklosporinu a takrolimu), některých **statinů** (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) a některých **blokátorů kalciových kanálů** (jako jsou dihydropyridiny, diltiazem a verapamil). Ale také některých anxiolytik a antidepresiv (např. buspiron, diazepam).

Grapefruitový džus zvyšuje rovněž biologickou dostupnost **halofantrinu**, antimalarika metabolizovaného CYP3A4. Bohužel se tím zvyšuje riziko výskytu prodloužení QT intervalu (nežádoucí účinek halofantrinu). (Kousalová et al., 2003; Suchopár et al., 2019; Muntingh, 2011)

Tabulka č. 8: Příklady léčiv s prokázanou interakcí s grapefruitovým džusem. (Zdroj: Grundmann, 2000)

Léčivo	AUC	C _{max}
felodipin	↑ 245 %	↑ 438 %
lovastatin		↑ 900 %
simvastatin		↑ 900 %
buspiron	↑ 820 %	↑ 430 %
karbamazepin	↑ 820 %	↑ 430 %

Jednorázové podání grapefruitového džusu v obvyklé dávce má schopnost zvýšit biologickou dostupnost některých léků, a to i v případě, že je grapefruitový džus požit i několik hodin před podáním léku. Tím dochází ke zvýšení terapeutického i toxického účinku. (Grundmann, 2000)

Pomelová šťáva

Pomelová šťáva je nevhodná až kontraindikovaná u pacientů, kteří jsou léčeni substráty **CYP3A4**, **díky obsahu naringininu**. Navíc má inhibiční účinek na transportní systém **OATP1A2 (díky obsahu hesperetinu)**, který je exprimovaný na povrchu enterocytů a zajišťuje vstřebávání léčiv charakteru aniontů, čímž dochází ke snížení vstřebávání např. sildenafilu. (Suchopár et al., 2019)

Jablečný mošt

Jablečný mošt působí inhibicí transportních systémů **OATP1A2** a **OATP2B1**. Inhibice vede ke vstřebávání snížení substrátů těchto transportních systémů, např. atenololu. (Suchopár et al., 2019)

Brusinková šťáva

Brusinková šťáva obsahuje látky, které působí jako inhibitory **CYP2C9**. Substrátem tohoto enzymu je kromě jiného warfarin. Kontrolované studie významné změny farmakokinetiky při současném užívání sice neprokázaly, nicméně Britská léková agentura vydala na základě publikovaných kauzistik popisujících závažné krvácení varování ohledně současného užívání. Dle jiných zdrojů je u kanadské brusinky klinicky potvrzení interakce s warfarinem. (Suchopár et al., 2019; Sychrová, 2021)

Zeleninové nápoje

Obsahují **quercetin**, který inhibuje **CYP2C9**, **CYP2E1**, **CYP1A2**, **P-gp**, **OATP1B1** (vysoké množství obsahuje např. kapusta, brokolice, kapary, cibule). Je to flavonoid, který se nachází v ovoci a zelenině. Nejbohatším zdrojem jsou barevné a zelené rostlinné části. Obsahuje ho i černý a zelený čaj. Tepelnou úpravou ani zmrazením se neničí. Působí jako silný antioxidant. (Suchopár, 2019)

2.4.3 Zelený a černý čaj

Zelený čaj obsahuje látky, které působí jako **inhibitory CYP3A4** a **inhibitory OATP1A2**. Působí také jako **inhibitor transportéru folátu** (proton-coupled folate transporter, PCFT).

Jak se sníží účinek léčiva, pokud se zapije zeleným čajem (interakce látky **epigalokatechin** obsaženou v listech čaje), popisují následující příklady:

- o 99 % se sníží působení celiprololu (k léčbě vysokého krevního tlaku a anginy pectoris)
- o 70 % se sníží působení erlotinibu (při onemocnění rakovinou plic či metastazujícím tumorem slinivky břišní)
- o 67 % se sníží působení fexofenadinu (na alergii)
- o 27 % se sníží působení kyseliny listové (užívá se například v těhotenství jako prevence vrozených vad nebo při chorobách trávicího traktu)
- o 74 % se sníží působení lapatinibu (na pokročilou rakovinu prsu)
- o 69 % se sníží působení lisinoprilu (k léčbě vysokého krevního tlaku, srdečního selhání a srdečních záchvatů)
- o 85 % se sníží působení nadololu (k léčbě vysokého krevního tlaku, bolesti srdce, fibrilace síní a srdeční arytmie, také se používá k prevenci migrén)
- o 47 % se sníží působení raloxifenu (k prevenci osteoporózy u žen po menopauze)
- o 52 % se sníží působení sunitinibu (na rakovinu ledvin a některé vzácné tumory zažívacího traktu)
- o 53 % se sníží působení tikagreloru (k prevenci mrtvice a srdečního infarktu).

Podobně snižuje účinky léčivých přípravků také černý čaj, pomerančová šťáva, jablečná šťáva a čaj z ibišku súdánského. (Rodriguez, 2024)

Černý (fermentovaný) čaj snižuje biologickou dostupnost kyseliny listové, podobně jako čaj zelený.

Černý a zelený čaj obsahují vitamín K a při užívání ve větším množství mohou vést ke snížení účinku **warfarinu**. (Suchopár et al., 2019)

2.4.4 Mléko

Dnes jediné dostupné perorální tetracyklinové antibiotikum, doxycyklin, s mlékem příliš neinteraguje. (Suchopár et al., 2019) Přesto se tato informace uvádí jak v SmPC a PIL, tak v mnohých odborných textech.

SmPC přípravku Doxybene 200 mg v bodě 4.5 obsahuje: „Vstřebávání doxycyklinu z gastrointestinálního traktu může být sníženo dvou- nebo trojmocnými kationty, jako jsou ionty hořčíku, hliníku a vápníku (v antacidech), ionty vápníku obsaženými také v mléce, mléčných výrobcích a ve vápník obsahujících ovocných šťávách) nebo přípravky obsahujícími železo, zinek, aktivní uhlí a kolestyramin. Interval mezi užitím doxycyklinu a užitím těchto přípravků nebo požitím uvedených poživatin má být 2-3 hodiny“ (Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), 2024b).

2.4.5 Alkohol

Česká republika se řadí na přední místa ve spotřebě alkoholu. Proto je třeba zmínit i interakce mezi alkoholickými nápoji a léčivými přípravky.

Tabulka č. 9: Přehled léčivých přípravků, u nichž byla prokázána interakce s alkoholem při jeho jednorázovém podání. (Zdroj: Prokeš, 2012)

Léčivá látka	Reakce
Inzulín	Prohloubení hypoglykemie
Perorální antidiabetikum glibenklamid	Vzácná disulfiramová reakce
Nitrát nitroglycerin	U citlivých jedinců kolapsový stav
Blokátor kalciových kanálů verapamil	Zhoršuje a prohlubuje průběh alkoholové intoxikace
Antihypertenziva	Hypotenze nebo naopak zvýšení tlaku krve
Antipsoriaticum acitretin	Vlivem alkoholu se může měnit na etretinát, který je teratogenní a perzistuje v organismu více let
Lokální látka na atopickou dermatitidu – takrolimus v lokální formě	Disulfiramová reakce
Antiinfektivum cefoperazon	Disulfiramová reakce (i více dní po ukončení podávání)
kotrimoxazol	Výjimečně disulfiramová reakce
metronidazol	Vzácně disulfiramová reakce
Antimykotikum ketokonazol (systémové podání)	Disulfiramová reakce
Imunosupresum cyklosporin	Snížení účinnosti cyklosporinu
Opioidní analgetikum hydromorfon	Silný útlum dechu s následkem smrti
Neuroleptika, antidepresiva (zvláště tricyklická), benzodiazepiny a jiné léky s tlumivým účinkem	Potenciace tlumivého účinku, ale zároveň povzbuzení odvahy za volantem s tragickými následky. Ve vyšších dávkách možnost útlumu dechu.
Lék na odvykání alkoholu disulfiram (Antabus)	Disulfiramová reakce.

Poznámka: Disulfiramová reakce je způsobena inhibicí acetaldehyddehydrogenázy, tedy blokadou odbourávání alkoholu. Projevuje se zarudnutím obličeje, nevolností, bušením srdce a návaly horka. V těžkých případech může nastat kolaps, arytmie, synkopa, bezvědomí, křeče.

Kromě toho kombinace alkoholu a **kyseliny acetylsalicylové** zvyšuje možnost poškození žaludku s krvácením do zažívacího traktu. Podobné riziko je i při kombinaci alkoholu s nesteroidními antirevmatiky (např. ibuprofen).

Při užívání **paracetamolu** u chronických alkoholiků je třeba opatrnosti. Ve studiích bylo zjištěno, že při poškození jater dochází častěji k otravě paracetamolem, a to i při dodržení maximální doporučené dávky 4000 mg paracetamolu, kdy díky enzymové indukci vzniká ve zvýšené míře toxický metabolit paracetamolu. Proto je u alkoholiků s poškozením jater doporučeno podávat maximální dávku paracetamolu 2000 mg/den. U chronických alkoholiků je navíc časté hladovění a nedostatek vitamínů, které riziko poškození jater zvyšují.

Dále může alkohol zesilovat tlumivý účinek antihistaminik I. generace (např. **cetirizin**) a léků užívaných proti nevolnosti (**Kinedryl** obsahující kombinaci moxastin teoklát a kofein).

Pozor, kofein snižuje tlumivé účinky alkoholu. Může vést k vyšší aktivitě jedince a tím k falešnému pocitu, že opilost již ustoupila. (Prokeš, 2012; Prokeš, 2006; Holý et al., 2020)

2.4.6 Zapíjení léků, průzkum v nemocnicích, obecné doporučení

Čím se léky zapíjejí v nemocnicích?

V roce 2024 byly publikovány výsledky průzkumu provedeného společností DrugAgency v České republice ohledně zapíjení léků v nemocnici. Bylo osloveno 55 nemocnic, odpovědělo 34. Z nich většina zařízení správné zapíjení léků vůbec neřeší. Zavedený postup, jak zapíjet léky, má 17,7 % nemocnic. Jen 10 % dotázaných nemocnic sdělila, že pacientům doporučují k zapíjení léků vodu. Zbylé nemocnice nechávají pacientům volnost nebo jim nabízejí čaj.

Pokud mohly nemocnice poskytnout více odpovědí, uvedly, že:

- léky se zapíjejí vodou ve 32,4 %
- léky se zapíjejí čajem v 97,1 %
- léky se zapíjejí minerální vodou ve 26,5 %
- léky se zapíjejí nápojem, který má pacient zrovna k dispozici v 79,4 %.

Obdobný výsledek přinesla studie provedená Farmaceutickou fakultou Univerzity Karlovy v Hradci Králové, která proběhla ve 4 nemocnicích. V 63,4 % zdravotníci v nemocnicích podali s léčivým přípravkem čaj. (Rodriguez, 2024)

Na to, jak se zapíjejí léky v domácím prostředí, jsem se zaměřila v praktické části této práce.

Obecné doporučení ohledně zapíjení léčiv

V klinických studiích je používána na zapití léčiv voda, 200-250 ml.

Nezapíjet léky ovocnými nebo zeleninovými šťávami. Použití čaje nebo ovocných šťáv může vést ke změnám účinnosti a bezpečnosti léčby. (Suchopár et al., 2019)

2.4.7 Rostlinné přípravky obecně

Bylinné extrakty mohou být zpracovány do :

- **registrovaných přípravků** (fytofarmaka nebo tradiční rostlinné přípravky). Tyto posuzuje a schvaluje Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). Na obalu musí být uvedeno tzv. registrační číslo.
- **doplňků stravy**. Dle zákona č. 110/1997 Sb. to jsou potraviny, které mají doplňovat běžnou stravu. Jsou koncentrovaným zdrojem vitamínů, minerálních a dalších látek s nutričním nebo

fyziologickým účinkem. Jsou určeny k přímé spotřebě v malých odměřených množstvích. Nesmí se jim přisuzovat preventivní nebo léčebné účinky. Nařízení ES 1924/2006 uvádí seznam výživových a zdravotních tvrzení týkajících se doplňků stravy. Nenahrazují pestrou a vyváženou stravu. Jejich účinnost a bezpečnost před uvedením na trh není posuzována, neprocházejí žádným schvalovacím procesem. Podléhají pouze notifikaci Ministerstvu zemědělství. Dozorovým orgánem je Státní zemědělská a potravinářská inspekce (SZPI). Na obalu musí být uvedeno, že se jedná o doplněk stravy.

Rostliny s největším interakčním potenciálem jsou jinan dvoulaločný (*Ginkgo biloba*), grep, lékořice a třezalka tečkovaná. Mezi rostliny s antidiabetickou aktivitou patří např. aloe, pískavice řecké seno, česnek, psyllium, ženšen, ostropestřec, zázvor, které mohou potencovat hypoglykemizující efekt inzulínu nebo perorálních antidiabetik.

Z terapeutických lékových skupin je **nejvýznamnější ovlivnění antikoagulancií / protidestičkových léčiv a imunosupresiv/chemoterapeutik**, kdy mohou nastat i fatální následky. (Sychrová, 2021)

Ovlivněna mohou být i léčiva ze skupiny sedativ, antidepresiv (např. midazolam, alprazolam a amitriptylin), perorálních kontraceptiv, léčiva proti HIV (indinavir, ritonavir a sachinavir), digoxin, imunosupresiva (cyklosporin a takrolimus) a protinádorová léčiva (imatinib a irinotekan). Většina z nich je substrátem cytochromu P-450 a/nebo P-gp a mnoho z nich má úzké terapeutické okno. V interakci s rostlinnými přípravky může hrát roli i ovlivnění farmakodynamiky (např. synergismus nebo antagonismus). Léčiva, která nejsou substrátem CYP-450 a nejsou transportována P-gp nebudou s největší pravděpodobností s rostlinnými přípravky interagovat. (Yang et al., 2006)

2.4.8 Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

Extrakt z třezalky se v posledních letech stal velmi oblíbeným a široce užívaným antidepresivem. Podle některých studií není v léčbě lehké a střední deprese mezi účinky běžných antidepresiv (např. amitriptylin, imipramin, fluoxetin) a třezalkou významný rozdíl, navíc byl zaznamenán podstatně nižší výskyt nežádoucích účinků. Antidepresivní účinek je přikládán nejlipofilnější látce, která se v třezalce vyskytuje, a tou je **hyperforin**. Mechanismem účinku je inhibice zpětného vychytávání serotoninu a jiných neuromediátorů (např. dopamin, noradrenalin). Za fotosenzitivitu, která je jedním z nežádoucích účinků, může **hypericin**. Zajímavá studie proběhla v Německu u žen v menopauze. Třezalka tečkovaná zmírnila psychické a psychologické projevy a pomohla zkvalitnit sexuální život. (Tůmová et al., 2006a; Tůmová et al., 2006b; Slíva et al., 2007)

Při užívání třezalky tečkované je třeba myslet na její významné interakce s léčivými. Třezalka tečkovaná je významným **induktorem CYP3A4**, který je odpovědný za metabolismus více než 73 léčiv. Indukční vliv má i na **P-glykoprotein**. Důležitá je také **inhibice CYP2D6**. Kromě toho **inhibuje aktivitu monoaminoxidázy (MAO)**. Dle dalších zdrojů je též **induktorem CYP3A5, CYP2C19 a CYP3C9**.

- Terapie třezalkou tečkovanou by měla být přerušena nejméně 5 dní před operačním výkonem.
- Třezalku tečkovanou nemají užívat pacienti čekající na transplantaci a pacienti, kterým budou podávána perorální antikoagulantia.
- Třezalka je z důvodu nedostatečných údajů kontraindikovaná během těhotenství a kojení.
- Samoléčba deprese třezalkou tečkovanou v kombinaci s antidepresivy je nevhodná. (Tůmová et al., 2006a; Tůmová et al., 2006b; Slíva et al., 2007, Suchopár, 2019)

Tabulka č 10: Příklady interakcí třezalky tečkované (Zdroj: Tůmová et al., 2006b)

Interagující léčivo	Klinický projev	Mechanismus působení
SSRI (paroxetin, sertralin, fluoxetin)	Riziko serotoninového syndromu	Zvýšení synaptické dostupnosti serotoninu
loperamid	Delirium	Potenciace inhibice MAO
celková anestetika	Prodloužení spánku vyvolaného narkotiky	
železo	Inhibice absorpce železa	Vznik komplexu železo-tanin
indinavir, cyklosporin, theofylin	Snížení plazmatických hladin	Indukce CYP3A4
perorální kontraceptiva	Snížení plazmatických hladin	Indukce CYP3A4
digoxin	Snížení biologické dostupnosti a plazmatické koncentrace	Indukce P-glykoproteinu
cyklofosfamid	Snížení plazmatických hladin	Indukce CYP3A4
midazolam	Snížení plazmatických hladin	Indukce CYP3A4
doxorubicin, amiodaron, chinidin	Snížení biologické dostupnosti	Indukce P-glykoproteinu
warfarin	Pokles plazmatických hladin	Indukce CYP2C9
furosemid, draslík, morfium, zolpidem, prednison, triamcinolon, kyselina valproová	Snížení plazmatických hladin	Indukce jaterních enzymů

Jiný zdroj uvádí, že významné interakce jsou popsány s:

- protinádorovými léčivy (imatinib, irinotekan)
- antivirotiky (indinavir, nevirapin)
- antiflogistiky (ibuprofen, hexofenadin)
- antimikrobiálními léčivy (erythromycin, voriconazol)
- kardiovaskulárními léčivy (digoxin, ivabradin, warfarin, verapamil, nifedipin)
- léčivy k léčbě nemocí centrálního nervového systému (amitriptylin, buspiron, methadon, midazolam, alprazolam, sertralin)
- antidiabetiky (tolbutamid, glyclazid)
- imunomodulačními látkami (cyklosporin, takrolimus)
- perorálními kontraceptivy
- inhibitory protonové pumpy (omeprazol)
- léčivy nemocí respiračního systému (theophyllin)
- statiny (atorvastatin, pravastatin) (Volný, 2011).

2.4.9 Jinan dvojlaločný (*Ginkgo biloba*)

Extrakt z jinanu dvojlaločného jsou využívány hlavně u pacientů s klesající kognicí. Hlavními účinnými látkami jsou glykosidy (**kaempferol, quercetin, isorhamnetin**) a terpeny (**ginkgolidy a bilobalid**). Antioxidační účinek mají proantokyanidiny. Protizánětlivý účinek je pravděpodobně dán **inhibicí PAF** (Platelet Activation Factor, faktor aktivující destičky). To je pravděpodobně důvodem popsaných fatálních případů krvácení při současném použití **warfarinu**. Interakce na obdobném principu projevující se zvýšeným krvácením byla zaznamenána také u **diklofenaku a ibuprofenu, klopidogrelu, cilostazolu, tiklopidinu**. Pokud je podávám s **chlorpropamidem nebo metforminem**, může způsobovat hypoglykemie. Inhibicí CYP3A4 se zvyšuje hladina a tím i nežádoucí účinky **nifedipinu**. Byla zaznamenána potenciace účinku haloperidolu, olanzapinu a

klozapinu u pacientů se schizofrenií při současném užívání jinanu dvojlaločného. (Slíva et al., 2017; Honzák, 2017; Sychrová, 2021)

2.4.10 Česnek, zázvor, sója, lékořice, banán

Česnek (*Allium sativum*)

Je aromatická zelenina obsahující mnoho účinných látek. Obsahuje **allicin**, kterému jsou přisuzovány antioxidační a antisklerotické účinky (metaanalýza 13 klinických studií potvrdila, že česnek prokazatelně snižuje hladinu cholesterolu - mírný efekt). Česnek mu vděčí také za svoji typickou chuť. Při současném podávání s warfarinem bylo popsáno vyšší riziko krvácení (ve větším množství, tj. 7 a více stroužků/den nebo překročení denní dávky doplňku stravy s česnekem), pravděpodobně způsobuje také dysfunkci trombocytů. Při konzumaci většího množství ovlivňuje také hladiny některých léků, jako je cyklosporin, antidepressiva, erythromycin, amiodaron, losartan, statiny, blokátory kalciového kanálu. Byl potvrzen benefiční hypotenzivní účinek. (Chocenská, 2012; Slíva et al., 2017; Sychrová, 2021)

Zázvor lékařský (*Zingiber officinale*)

Působí podobně jako grepová šťáva. Sníží nebo zablokuje odbourávání léčiva, které se pak v organizmu hromadí. Ovlivňuje léčiva k léčbě kardiovaskulárních onemocnění (např. amiodaron, amlodipin, verapamil), hypolipidemika (např. atorvastatin, simvastatin), antikoagulancia (např. klopidogrel, dabigatran, warfarin, má aditivní protideštičkový účinek), antidepressiva ze skupiny SSRI (např. sertralin), hypnotika (např. zolpidem), imunosupresiva (např. takrolimus, cyklosporin). (Honzák, 2017; Sychrová, 2021)

Sója luštinatá (*Glycine max*)

Používaná jako potrava a podpůrný prostředek u menopauzy a osteoporózy. Je klinicky potvrzené snížení absorpce levothyroxinu inhibicí tyreoidální peroxidázy. Působí antagonisticky při podávání tamoxifenu a inhibitorů aromatázy (obdobný účinek můžeme očekávat u isoflavonů a červeného jetele (*Trifolium pratense*)). (Sychrová, 2021)

Sója obsahuje v průměru 26-120 mg **genisteinu** a 85 mg **daidzeinu** na 100 g suché váhy. (Mouly et al., 2017)

Lékořice lysá (*Glycyrrhiza glabra*)

Používá se při onemocnění dolních cest dýchacích (expektorans), vředové choroby gastroduodenální, zánětů a jako korigens chuti a vůně. Retencí tekutin snižuje účinek antihypertenziv (klinicky potvrzeno). Má klinicky potvrzený aditivně hypokalemický účinek při podávání thiazidových a kličkových diuretik. Klinicky potvrzena je aditivní hypokalemie a mírné snížení clearance kortikoidů (hydrokortison, prednisolon) a tím zvýšení jejich účinku. V neposlední řadě je klinicky potvrzeno navození zvýšené toxicity digoxinu při současném užívání. (Sychrová, 2021)

Banán (*Musa paradisiatica*)

Banán obsahuje polyfenol **oxidázu**. Tak může způsobit snížení expozice těchto léčivých látek:

- Levodopa – snížení o 48 %
- Ciprofloxacin – snížení o 82 %
- Paracetamol – snížení o 40-60 % (Suchopár, 2019).

2.4.11 Třepatkovka, ženšen, hloh, vrbovka

Třepatkovka (*Echinacea*)

Výtažkům z třepatkovky úzkolisté (*Echinacea angustifolia*) a třepatkovky nachové (*Echinacea purpurea*) je přisuzována schopnost **stimulovat nespecifickou imunitu**. Proto by neměly být užívány pacienti s autoimunitními chorobami nebo léčených imunosupresivou (cyklosporin, methotrexát). Působí inhibičně na enzymy **CYP3A**. (Slíva et al., 2017; Sychrová, 2021)

Ženšen (Všehož ženšenový, *Panax ginseng*)

Je užíván jako tonikum, stimulans, afrodiziakum a antidiabetikum. Nedávné studie ukázaly, že ženšenový extrakt má imunostimulační, protizánětlivé a antikancerogenní aktivitu. Uvolňuje hladkou svalovinu a byl prokázán i hypoglykemický a mírní hypotenzivní účinek.

Přípravky a doplňky stravy s jeho obsahem jsou velmi oblíbené. Účinnými látkami jsou **ginsenosidy**. Tyto působí *in vitro* jako antiagregancia. Ženšen **může způsobit** zvýšené riziko krvácení při současném užívání s warfarinem, nižší účinnost diuretik nebo zvýšenou hladinu digoxinu. Byly zaznamenány také interakce s heparinem a aspirinem a SSRI. Byla klinicky potvrzena interakce s nifedipinem (zvýšení jeho plazmatické koncentrace o 53 %). (Slíva et al., 2017; Sychrová, 2021; Tůmová et al., 2007)

Hloh (*Crateagus*)

Využívá se hlavně hloh obecný (*Crateagus levigata*) a hloh jednosemenný (*Crateagus monogyna*). Sbírá se květ nebo list. Používá se jako antisklerotikum, hypnotikum, spasmolytikum. Účinnými látkami jsou hlavně hyperosid, rutin, vitexin, epikatechin, cholin, aminy. Ovlivňuje (inhibuje) hlavně **P-glykoprotein**. (Slíva et al., 2017)

Vrbovka růžová

Čaj z vrbovky růžové se používá při domácí léčbě prostaty a močových cest. Má inhibiční vliv na cytochrom P-450 2C9. Tím je metabolizován například diklofenak. Inhibicí při současném užívání čaje z vrbovky dochází ke **zpomalení odbourávání diklofenaku** a tím ke zvýšení jeho hladiny. (Kuříková et al., 2014)

2.4.12 Potravinové obsahující tyramin

K léčbě depresivní poruchy se kromě jiných léčiv používají **inhibitory monoaminoxidázy** (MAO). Mechanismem jejich účinku je reverzibilní inhibice enzymu monoaminoxidáza (MAO).

MAO je intracelulární enzym, nachází se v mozku a v periférii. Byly identifikovány 2 isoenzymy, MAO A (je blokována kouřením, to může být důvodem obtížného odvykání závislosti na kouření, primárně metabolizuje serotonin a noradrenalin) a MAO B (ta převažuje v mozku, její aktivita stoupá s věkem, což může být důvodem vyššího výskytu deprese ve stáří, primárně metabolizuje fenylalanin), společně odbourávají dopamin a tyramin. Inhibice MAO vede ke zvýšení koncentrace neurotransmiterů v synaptické štěrbině. Jejich nevýhodou je kromě jiného **riziko vzniku hypertenzní krize**, kterou mohou spustit **potraviny bohaté na tyramin**. Protože je MAO inhibovaná, nedojde k inaktivaci tyraminu, který působí presoricky. Při užívání IMAO je třeba dodržovat přísnou dietu a vyhnout se všem potravinám které obsahují tyramin.

Vysoké množství tyraminu je obsažené v potravinách fermentovaných, prošlých, přezrálých, zkažených, sušených, ale také v potravinách obsahujících bakterie. Nejvyšší obsah je v potravinách obsahujících: výtažky z droždí, masové výtažky, malinový džem. Dále také zralé avokádo, kysané zelí, luštěniny – výrobky ze sóji, čočka, fazole. Játra, zvěřina, uzené maso a uzeniny. Při současném užití s antidepresivy (inhibitory monoaminoxidázy) je riziko bolesti hlavy, hypertenze, zvracení.

Meklobemid je reverzní inhibitor MAO. Blokuje 80 % aktivity MAO A a 30 % aktivity MAO B. Inhibice je reverzibilní a za 12-16 hodin pomine. Při dávce 600 mg meklobemidu, dochází ke zvýšení tlaku krve po požití více než 50 mg tyraminu, což odpovídá 100 g plísňového sýru. Při dávce 450 mg meklobemidu by pacient mohl tolerovat 100 mg tyraminu. (Šmídová, 2018; Praško et al., 2006; Inhibitory monoaminoxidázy se vracejí do hry, 2004)

2.4.13 Potraviny s vysokým obsahem draslíku

Normální hladina draslíku v krvi je 3,8-5,4 mmol/l. Při vyšší hladině, hyperkalemii, je pacient ohrožený závažnou srdeční arytmií až zástavou srdeční činnosti a náhlou smrtí. Hyperkalemie se nejčastěji projeví svalovými obtížemi, slabostí, brněním kolem úst, bušením srdce. Vysoká hladina draslíku může vzniknout kromě jiného **také nadměrným přívodem v dietě** a to zvláště při užívání léčivých přípravků zadržujících draslík v organizmu (kalium šetřící diuretika, ACEI).

Hlavním zdrojem draslíku v potravě je ovoce, zelenina, luštěniny, brambory.

K **ovoci** s vysokým obsahem draslíku patří např. banán, peckoviny, meloun cukrový, reveň, avokádo, hroznové víno, černý rybíz, rozinky, ořechy, fíky, sušené švestky, sušené meruňky, sušený banán. Při hyperkalemii je dovoleno konzumovat jednu porci ovoce denně (zhruba jednu hrst). Druhá porce ovoce má být ve formě kompotu bez šťávy.

K **zelenině** s vysokým obsahem draslíku patří např. bambusové výhonky, artyčoky, brokolice, celer, červená řepa, zelený hrášek, růžičková kapusta, kořenová petržel, rajčata, sušená zelenina, sušené houby. Porce zeleniny má být součástí oběda a večeře. Pro přípravu jídel u hyperkalemie je vhodné používat sterilovanou nebo mraženou zeleninu a šťávu slít. Zelenina se nemá připravovat v páře, na grilu nebo v troubě.

Velké množství draslíku obsahují **brambory**. Při hyperkalemii nejsou vhodné pokrmy ze syrových brambor (hranolky, pečené brambory, bramborák, brambory vařené ve slupce). Aby se snížil obsah draslíku, brambory je třeba před vařením alespoň na 2 hodiny namočit a vodu před vařením slít a nahradit čerstvou.

Při hyperkalemii není vhodné konzumovat **luštěniny**, tj. fazole, hrách, čočku a sóju. Vhodné jsou jen zelené fazolky.

Maso se má podávat vařené, vařením dochází ke snížení obsahu draslíku o 30-50 %. Při jiné tepelné úpravě (např. pečení, grilování) se draslík neuvolňuje. (Matějková, 2021)

2.4.14 Potrava s vysokým obsahem tuku

Potrava s vysokým obsahem tuku snižuje absorpci ve střevě a plazmatické koncentrace alkalických látek (jako je např. melfalan, chlorambucil, busulfant), antimetabolitů (jako je metotrexát, 5-fluorouracyl, 6-merkaptopurin), vinorelbinu, topotekanu, rubitekanu a některých inhibitorů tyrosinových kináz (jako je gefitinib a ionafamib). **Aby se snížila variabilita plazmatických koncentrací a absorpce ve střevě, má se většina cytotoxických látek užívat s jídlem nebo po jídle.**

Naopak snídaně s vysokým obsahem tuku zvýšila o 61-211 % systémovou expozici simepreviru a paritapreviru v kombinaci s ombitasvirem. (Singh et al., 2004)

2.4.15 Kofein

Kofein je nejčastěji užíván jako součást některých nápojů (např. káva, čaj, Coca-Cola, Pepsi-Cola) nebo doplňků stravy. Při dlouhodobé konzumaci se vyvíjí tolerance k některým účinkům, může dojít i k fyzické závislosti a k projevu abstinčních příznaků při vysazení. Má **centrálně stimulační účinky** vedoucí ke zlepšení nálady, poklesu únavy a zvýšení pracovní výkonnosti.

Kofein je neselektivní antagonist adenosinových A₁ a A₂ receptorů, inhibuje fosfodiesterázu a snižuje intracelulární uvolňování kalcia v kosterním a srdečním svalu a nervové tkáni. **Má diuretické, bronchodilatační, antinocicepční a analgetické účinky, stimuluje kosterní sval a zvyšuje sekreci žaludečních šťáv.**

CYP1A2 zajišťuje 95 % metabolismu kofeinu, který je také zodpovědný za metabolismus mnoha významných léků. Mezi léky úplně nebo částečně metabolizované CYP1A2 patří:

- léky působící na centrální nervový systém: amitriptylin, klozapin, klomipramin, fluvoxamin, olanzapin, mianserin, imipramin, ondansetron.
- léky působící na kardiovaskulární systém: lidokain, mexilatin, propafon, propranolol, triamteren, verapamil, warfarin.
- ostatní: takrin, paracetamol, fenacetin, pefloxacin, teofylin.

Kromě toho mohou **aktivitu CYP1A2 zvýšit** muskulurní habitus, **káva**, grilované maso, kouření, mužské pohlaví a snížit obézní habitus, alkohol, grepový džus, onemocnění jater, ženské pohlaví, těhotenství.

Za zmínku stojí i závislost dávky kofeinu a jeho účinku (například pražená káva obsahuje 70-130 mg/150 ml, instantní káva 50-70 mg/150 ml, čaj sáčekový 30-50 mg/150 ml, Coca-Cola 45 mg/360 ml, Pepsi-Cola 38 mg/260 ml). (Grundmann, 2001)

Tabulka č. 11: Dávky, hladiny a účinek kofeinu. (Zdroj: Grundmann, 2001)

Dávka	C _{max}	Účinek
1 mg/kg (cca 1 šálek kávy)	1-2 mg/l	Bdělost
5-8 mg/kg (5-8 šáleků kávy)	8-10 mg/l	Úzkost, stimulace dýchání, kardiovaskulární účinky, zvýšená diuréza, zvýšená žaludeční sekrece
15 mg/kg (1 g)	30-50 mg/l	Psychotické syndromy
5-10 g		Smrtelná dávka

2.4.16 Warfarin

Warfarin je perorální antikoagulans, patří do skupiny antagonistů vitamínu K. Mechanismem účinku je ovlivnění (ireverzibilní inhibice) vitamín K epoxid reduktázy a vitamín K reduktázy, což jsou dva hlavní enzymy v metabolismu vitamínu K. Warfarin je racemickou směsí dvou aktivních enantiomerů. S forma je 3-7x účinnější, jejího metabolismu se účastní CYP3A4 a CYP1A2, R forma je metabolizována CYP2C9. Ustálené hladiny je dosaženo přibližně za týden. Warfarin inhibuje syntézu koagulačních faktorů II, VII a X a antikoagulačně účinných proteinů C, S a proteinu Z.

Léčba warfarinem a vykazuje **významnou interindividuální i intraindividuální variabilitu**. Účinek a dávka jsou ovlivněny vrozenými dispozicemi každého jedince (polymorfismy genů, které se podílejí na metabolismu warfarinu a vitamínu K) a řadou faktorů získaných. K získaným faktorům patří klinický stav (souběžné choroby), **stravovací návyky** a současně užívané léky či **doplňky stravy**.

V **potravě** hraje důležitou roli **obsah vitamínu K**, jehož příjem by měl být u osob užívajících kumarinové deriváty dle posledních doporučení **co nejstabilnější**. Současně je nutné se vyvarovat řady doplňků stravy, které mohou tuto léčbu významně ovlivňovat a vyvolat krvácivé projevy i bez ovlivnění laboratorních parametrů. (Matýšková, 2010; Suchý, 2006)

Tabulka č. 12: Mechanismus ovlivnění warfarinizace. (Zdroj: Matýšková, 2010)

Gastrointestinální trakt	Ovlivnění střevní mikroflóry (např. antibiotiky) Absorpce antikoagulancia (antacida, přípravky obsahující Zn, Mg, Fe)
Distribuce	Vytěsnění z vazby na albumin
Interference s metabolismem vitamínu K	Obsah vitamínu K v potravě a doplňcích stravy Obsah kumarinů
Biotransformace v játrech	Enzymová indukce (např. brokolice, růžičková kapusta) Enzymová inhibice
Ovlivnění jiných částí hemostázy	Např. salicyláty

Stravování při užívání warfarinu se věnuje velká pozornost. Dokonce vznikla „**warfarinová dieta**“, která zahrnovala potravu se sníženým množstvím vitamínu K. Dieta doporučuje vynechat potraviny s vysokým obsahem vitamínu K (listová a košťálová zelenina, jako je špenát, hlávkový salát, brokolice, květák, kyselé zelí, zelí, ale i růžičková kapusta, pažitka, petrželová nať, dále pak sójové boby, sójová mouka, fazole mungo) a omezit potraviny se středním obsahem vitamínu K, což v praxi **vedlo často k zákazu veškeré zeleniny a ovoce**. Mohou být i významné sezónní rozdíly v obsahu vitamínu K v zelenině. (Matýšková, 2010; Pechan, 2008)

Vitamín K je nezbytný pro život, pro kostní metabolismus, zřejmě i pro prevenci srdečních onemocnění. V poslední době se prokázalo, že **pravidelný příjem vitamínu K je nezbytný pro stabilní hodnoty INR**. Navíc jsou lidé s nedostatečným příjmem vitamínu K výrazně citlivější i na jeho malé zvýšení. Při plánování požitého množství vitamínu K je třeba také zohledňovat rozdíly v jeho dostupnosti: 100 mikrogramů syntetického vitamínu K 1 odpovídá 300 mikrogramům z brokolice a až cca 800 mikrogramům ze špenátu, tj. cca 200 g zeleniny. Nejvýznamnějším zdrojem vitamínu K 2 v potravě jsou sýry, na účinnost warfarinu však nemají výraznější vliv. Výrazný vliv má NATTO (tradiční japonské jídlo ze sójových bobů), větší množství suší nebo užívání žvýkacího tabáku. Vysoký obsah je také v rostlinných olejích. (Matýšková, 2010)

Salicyláty mohou zvýšit riziko krvácení u osob léčených warfarinem, protože mohou vytěsnit warfarin z vazby na plazmatické bílkoviny. Obsahuje je bříza, topol, vrba bílá, tužebník jilmový, ploštičník hroznovitý, prvosenka vyšší, jahody, ostružiny a další ovoce.

Riziko krvácení mohou zvyšovat i **potraviny s protidestičkovým působením**, např. ananas, borůvka, cibule, česnek, *Ginkgo biloba*, hřebíček, kopretina, řimbaba, kurkuma, rybí olej, olej ze lněného semínka, papája, paprika, srdečník obecný, tužebník, zázvor, zelený čaj.

Některé potraviny jsou **ve velkém množství přímo kontraindikované**: *Ginkgo biloba*, česnek. Neznámým mechanismem ovlivňuje účinnost warfarinu i ženšen.

Předpokládá se, že warfarinizaci mohou ovlivnit i vitamíny ve vyšší dávce: vitamin C více než 500 mg/den, pravděpodobně i vysoké dávky vitamínu A, D a E.

Změny INR mohou být způsobeny také vlivem potravy na metabolismus warfarinu prostřednictvím **CYP3A4** (tento enzym **inhibují flavonoidy obsažené v grapefruitu, echinacea, heřmánek, vilcacora, naopak ho indukuje třezalka**), **CYP2C9** (**inhibuje ho *Ginkgo biloba*, ipraflavon - derivát sóji, vitamín A**). Dosud ne zcela jasným způsobem **zvyšuje INR brusinková šťáva a brusinky, snižuje sójové mléko. I malé množství alkoholu**, pokud je užíváno pravidelně, může vést ke zvýšení INR. Účinek warfarinu může navíc zvýšit česnek, andělíka čínská, papája, šalvěj a snížit ženšen.

Kumariny (aromatické sloučeniny, které chrání rostliny proti hmyzu) jsou **obsaženy v řadě rostlin** (např. mrkev, petržel, jahody, meruňky, tomka vonná, koriandr, tabák, arnika, vanilka, anýz, heřmánek, jetel, komonice, koňský kaštan, kořen lékořice a libečku, mučenka, pískavice, routa vonná) (Matýšková, 2010; Rudolf, 2010).

Tabulka č. 13: Klinicky významné interakce warfarinu s léčivými rostlinami. (Zdroj: Lékové interakce v roce 2021 - 1. část)

Zvyšují riziko nežádoucích účinků	Snižují účinek léčiva
Pelyněk pravý, heřmánek pravý, jinan dvojlaločný, konopí seté, kustovnice čínská, rozchodnice růžová, šalvěj červenokořená, tamaryšek čínský, broskvoň obecná, déhel čínský, dýně (<i>Cucurbita pepo</i>), lékořice lysá, serenoa plazivá, sója luštinatá, světlice barvířská	Třezalka tečkovaná, brokolice, máta peprná, špenát setý (a jiná zelenina s obsahem vitamínu K), ženšen americký

Jak tedy postupovat?

Před zavedením léčby warfarinem je nezbytné pacienty řádně poučit o účinnosti, rizicích a opatřeních při této léčbě.

Nemocný by neměl výrazněji měnit složení potravy, měl by ale dbát na co nejpestřejší složení a jíst vždy od každého typu jídla spíše menší množství. Měl by důsledně dbát na **co nejstabilnější příjem vitamínu K** (doporučováno 100-150 µg/den). Teprve v případě, že se objeví problémy s nedostatečnou účinností warfarinu, je vhodné znovu stravování projít a zkontrolovat veškeré další léky a potraviny a doplňky stravy, které užívá, a zvažovat jejich možný účinek. (Matýšková, 2010; Pechan, 2008)

2.4.17 Doplnky stravy a chemoterapie

Onkologická léčiva mají obvykle nízký terapeutický index. Mnohá cytostatika jsou podávána ve vysokodávkových režimech, v maximálních pacientem tolerovaných dávkách. I malé změny systémové expozice mohou vést ke zvýšení toxicity léčivé látky. (Kozáková et al., 2018)

Téměř 30 % pacientů užívá doplňky stravy a fytofarmaka během systémové onkologické léčby, často v potenciálně nebezpečných kombinacích. Zvláštní opatření je třeba u:

- třešalky tečkované, která např. snižuje expozici aktivnímu metabolitu irinotekanu až o 42 %
- grapefruitu, šťávy z pomela, sevillského pomeranče a karamboly; závažnost interakcí léčivých látek při konzumaci grapefruitové šťávy: stupeň 3 pro etoposid, sunitinib, stupeň 4 pro fentanyl, stupeň 5 pro vinflunin, laapatinib, docetaxel, stupeň 6 pro everolimus. Karambolin, který se nachází v karambole, je nefrotoxin.
- granátového jablka – interference s warfarinem
- *Ginkgo biloba* – neovlivňuje inhibitory aromatázy a tamoxifen, interaguje s platinovými deriváty, antracykliny a alkylačními látkami
- ploštičnicku hroznatého – oblíbený u pacientek s karcinomem prsu. Může zvyšovat toxicitu doxorubicinu a docetaxelu, interferuje s tamoxifenem
- vodilky kanadské – součást čajů na zažívací obtíže. Prodlužuje QTc interval, hrozí arytmiie při současném užívání setronů
- ženšenu pravého – popsána interakce s imatinibem. Třeba vysadit 7 dní před operací z důvodu zvýšeného rizika krvácení. (Pozor na interakce při onkologické léčbě, 2019)

Během léčby cytostatiky a radioterapie se nedoporučuje doplňky stravy obsahující **antioxidanty** užívat. Jejich antioxidační efekt by působil proti prooxidačnímu účinku onkologické léčby, kdy se vlivem určitých metabolických pochodů při cytostatické léčbě vytvářejí aktivní kyslíkové radikály, které ničí nádorové buňky. Doplnky stravy lze naopak doporučit po ukončení aktivní cytostatické léčby. (Voláková, 2012)

Většina doplňků stravy nemá podklad v kontrolovaných klinických studiích a často není prozkoumána farmakokinetika účinných látek, a tudíž **nelze vyloučit lékové interakce**. Proto je vhodné se při probíhající onkologické léčbě potenciálně potentním doplňkům stravy spíše vyhnout. (Doplňky stravy u onkologických pacientů, 2023)

Pokud je u onkologického pacienta na chemoterapii zvažována léčba přírodními přípravky, je doporučeno s ohledem na výrazný interakční potenciál cytostatické léčby upřednostnit registrované fytofarmakum (které má deklarovanou kvalitu, účinnost a bezpečnost) před doplňkem stravy. (Vranová et al., 2021)

V Asii se dlouhodobě užívají k léčbě různých onemocnění houby Reishi a Coriolus, v poslední době i k léčbě nádorových onemocnění. Jejich hlavními aktivními složkami jsou polysacharidy a triterpeny. Obsahují také beta-glukany a další látky. (Neuwirthová et al., 2020)

S ohledem na interakci s antiagregační léčbou se doporučuje vysazovat extrakty z asijských hub alespoň týden před plánovaným chirurgickým zákrokem. (Neuwirthová et al., 2020)

Leskokorka lesklá, Reishi, Ling-Zhi (*Ganoderma lucidum*)

Je to dřevokazná houba, sbírá se plodnice. Obsahuje triterpenoidní sloučeniny (např. kyselina ganoderová, ganodermová, lucidenová), polysacharidy (např. glukany, heteropolysacharidy), různé aminokyseliny, proteiny, steroly (např. beta-sitosterol), Mg, Zn, Fe.

U **triterpenoidů** byly prokázány antibakteriální, antifungální a antivirové účinky. Protialergické účinky jsou dané inhibicí uvolňování histaminu z žírných buněk. Jsou to antioxidanta a hepatoprotektiva.

Polysacharidy aktivují imunitní systém, snižují nežádoucí účinky chemoterapie a radioterapie. *Ganoderma* zvyšuje účinky hypotenziv (např. sartanů, amlodipinu) a antiagregačních léčiv (např. warfarin, ibuprofen, diklofenak, naproxen). (Potužák, 2014)

Také jiný zdroj uvádí, že je třeba opatrnosti při použití Reishi u pacientů léčených imunosupresivou, protinádorovými léčivy, protidestičkovými a antiagregačními látkami, antidiabetiky a antihypertenzivy. (Milosavljevic et al., 2023)

Ve studii na potkanech bylo zjištěno, že polysacharidy obsažené v *Ganoderma lucidum* (GLP) by mohly inhibovat CYP1A2, CYP3A4 a CYP2D6 (ve studii zvyšovaly hladiny kofeinu, tolbutamidu a midazolamu). (Zhang et al., 2019)

Outkovka pestrá, Coriolus, Yun Zhi, Kawaratake (*Coriolus versicolor* nebo *Trametes versicolor*)

V současné době není k dispozici jako doplněk stravy určený pro člověka. V Číně se používá jako imunoterapeutikum. Obsahuje mnoho složek: polysacharid K (PSK), polysacharidový peptid (PSP). Coriolus není vhodný pro pacienty s autoimunitními chorobami, po transplantaci kostní dřevě a během imunosupresivní terapie. Coriolus dokáže zmírnit imunosupresi, která doprovází chemoterapii, a to bez rizika postižení ledvinných anebo jaterních funkcí. Zlepšuje tak snášenlivost onkologické léčby. (Neuwirthová et al., 2020)

U myši Coriolus po jednorázovém i opakovaném podání signifikantně zvyšoval maximální plazmatické koncentrace (T_{max}) tamoxifenu bez ovlivnění plochy pod křivkou. (Razmovski-Naumovski et al., 2022)

Ostropestřec mariánský (*Silybum marianum*)

Má dlouholetou tradici v medicíně hlavně v léčbě jaterních nemocí. Hlavní účinnou složkou je komplex flavonolignanů, **silymarin**. Mechanismus účinku je založen na silném antioxidačním působení. Užívání může být přínosné při zvládání nežádoucích účinků chemoterapie. Klinické studie ukazují prospěšnost u hepatotoxicity a poškození kůže a sliznic po radioterapii. Nicméně u silymarinu byla prokázána inhibice několika izoenzymů cytochromu P-450 a inhibice některých ABC transportérů. (Frassová et al., 2017)

Třezalka tečkovaná (silný induktor CYP3A4, induktor CYP2C9) ovlivňuje řadu tyrozinkinázových inhibitorů (např. imatinib, sunitinib, erlotinib) a snižuje účinek irinotekanu.

Grapefruity a některé citrusy inhibují střevní CYP3A4 a P-gp a také CYP2A6, CYP2A9, CYP2A6.

Echinacea indukuje CYP1A2 a CYP3A4, tj. interaguje s léčbou tyrozinkinázovými inhibitory, cyklofosfamidem, etoposidem, taxany a vinkaalkaloidy.

Česnek prostřednictvím ovlivnění CYP3A4 může snížit clearance docetaxelu, snižuje aktivitu CYP2E1, a tím ovlivňuje metabolismus dakarbazinu. (Kozáková et al., 2018)

2.4.18 Jak se orientovat v potenciálních lékových interakcích

Existují desítky tisíc potenciálních lékových interakcí. Nedá se předpokládat, že by si je lékař nebo lékárník mohli zapamatovat. Proto je přínosné v ambulancích a nemocnicích používat počítačové programy sloužící jako kompendia lékových interakcí. Přehled kompendií:

- Lexicomp Drug Interactions (USA)
- Medscape Drug Interaction Checker (USA)
- Drugs.com (Drug Interaction Checker, Nový Zéland)
- Janusmed Interactions (Švédsko)
- ORCA (Operational Classification of Drug Interactions)
- Databáze lékových interakcí Drug Agency (ČR) (Farmakoterapeutické informace, 03/2022)

Pro pacienty je důležitým zdrojem informací také příbalová informace přiložená v krabičce s lékem, kde jsou známé interakce s potravinami, včetně doplňků stravy, vždy uvedeny.

3. Praktická část

3.1 Cíl

Cíle práce byly zvoleny tři.

Prvním cílem bylo zmapovat, čím a v jakém množství osoby v domácím prostředí zapíjejí léčivé přípravky. Výsledek byl porovnán s nedávným průzkumem provedeným v nemocnicích. Sledovala jsem i množství nápoje použitého k zapití.

Druhým cílem bylo zmapovat, do jaké míry si je populace vědoma možných interakcí mezi léčivými přípravky a jídlem, pitím a doplňky stravy.

Třetím cílem bylo najít v databázi Ambulance klinické farmakologie VFN zajímavé kazuistiky k tomuto tématu a stručně je popsat.

3.2 Hypotéza

1. Nápoje používané k zapíjení léčivých přípravků v nemocnici a v domácím prostředí se liší, v domácím prostředí se častěji používá k zapití léčivého přípravku voda.
2. Většina populace si není vědoma možné interakce léčivých přípravků s jídlem, pitím a doplňky stravy.
3. Ženy i muži s vysokoškolským vzděláním jsou si signifikantně více vědomi možných interakcí léčiv s potravinami disponujícími významným interakčním potenciálem (grepového džusu, černého čaje, zeleného čaje, čaje z třezalky tečkované a *Ginkgo biloba*) než jiné skupiny respondentů.

3.3 Metody tvorby dat, výzkumný soubor, praktický průběh realizace

Pro zmapování situace byla zvolena metoda anonymního sběru dat pomocí dotazníkového šetření. **Dotazník** byl vytvořen v systému Formuláře Google. Obsahoval otázky ohledně užívání léků, jejich zapíjení (druh nápoje a používané množství) a zda si respondenti uvědomují možné interakce léčivých přípravků s jídlem, pitím a doplňky stravy. Minimální požadovaný počet respondentů byl stanoven na 100. Šetření probíhalo od 1. 7. 2024 až do 11. 7. 2024, kdy byl dotazník uzavřen, protože byl dosažen a překročen plánovaný počet respondentů.

Pro respondenty jsem připravila odkaz v podobě QR kódu, po jehož načtení se v prohlížeči na mobilním telefonu či tabletu zobrazil online dotazník. V případě e-mailové korespondence byl součástí zprávy přímo odkaz na dotazník. Symbolickou odměnou pro respondenty byl při osobním kontaktu přívěšek vytištěný na 3D tiskárně. Se žádostí o vyplnění dotazníku jsem oslovila své známé (laiky v oboru medicíny a nutriční terapie), náhodné spolucestující na cestě do práce, rodiče dětí na příměstském táboře apod.

Za účelem doplnění tématu o kazuistiky byly vybrány **případy z klinické praxe**, které byly vyhledány v databázi Ambulance klinické farmakologie VFN.

3.4 Metody analýzy dat

Získané výsledky z individuálních dotazníků byly shrnuty, v případě potřeby vyjádřeny v procentech a pro většinu otázek byly odpovědi pro lepší názornost znázorněny rovněž graficky.

Byly porovnány výsledky podle získaných demografických údajů.

Získané odpovědi „ano“ ohledně interakce léčivých přípravků s grapefruitovým džusem, zeleným čajem, černým čajem, čajem z třezalky tečkované a *Ginkgo biloba* byly porovnány a vyhodnoceny

pomocí Mann-Whitneyho testu, přičemž hladina významnosti byla zvolena 0,05. Podrobné údaje týkající se statistického vyhodnocení jsou přílohou této práce.

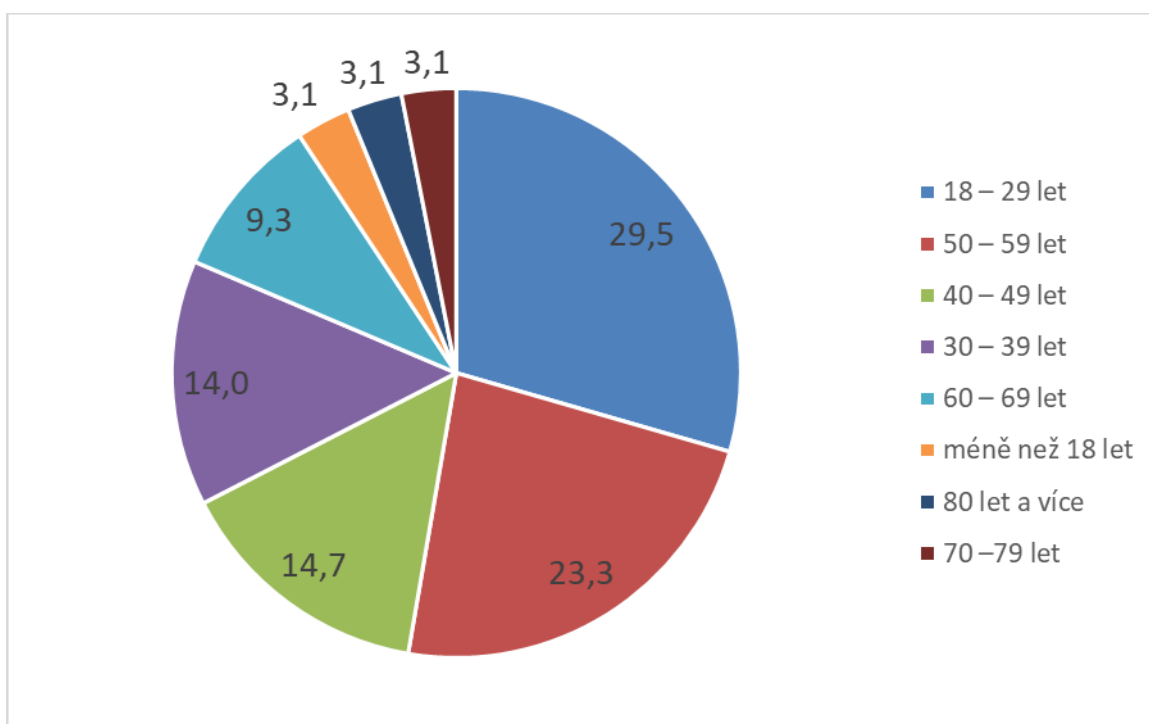
3.5 Výsledky

Podařilo se získat odpovědi od **129 respondentů**.

Složení podle pohlaví: 82 žen (63,6 %) a 47 mužů (36,4 %).

Věkové rozložení respondentů je uvedeno v grafu č. 2

Graf č. 2: Věkové zastoupení respondentů v procentech

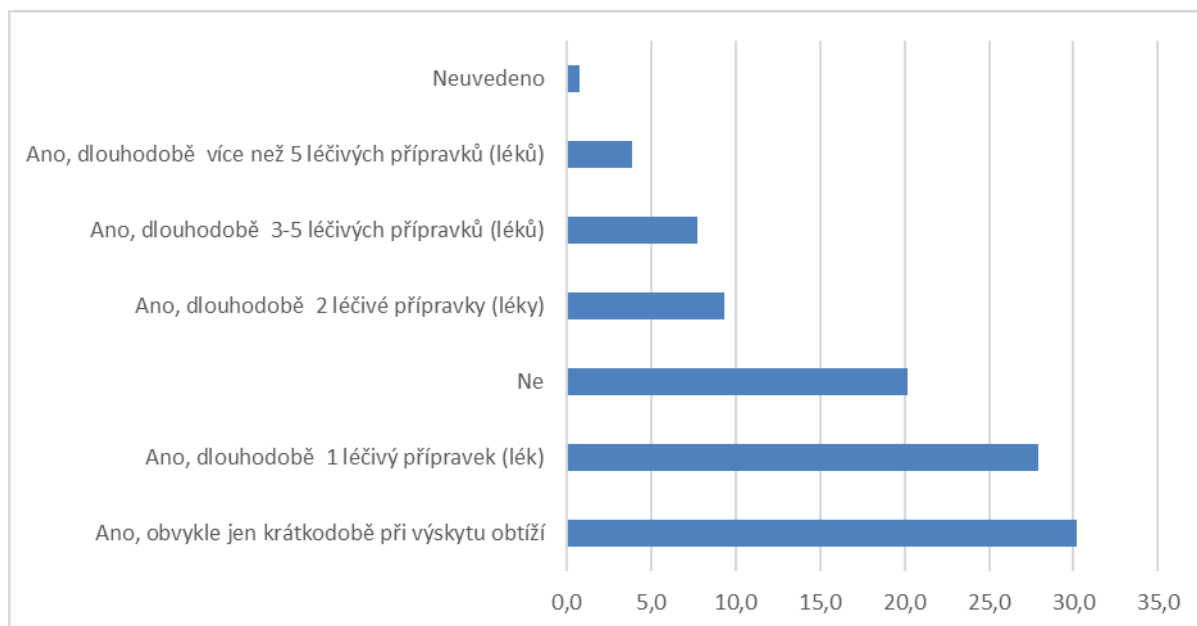


Nejvíce respondentů bylo ve věku 18-29 let (38 osob, tj. 29,5 %), následovala skupina ve věku 50-59 let (30 osob, tj. 23,3 %). Odpovědělo 19 osob (14,7 %) ve věku 40-49 let a 12 osob (9,3 %) ve věku 60-69 let. Po 4 respondentech (3,1 %) bylo ve skupinách méně než 18 let, 70-79 let a 80 let a více.

Středoškolské **vzdělání** mělo 83 osob (64,3 %), vysokoškolské 41 osob (31,6 %) a základní 5 osob (3,9 %).

V další otázce jsem se ptala na **užívání léčivých přípravků**. Odpovědi jsou v grafu č. 3.

Graf č. 3: Užívané léčivé přípravky (vyjádření v %)

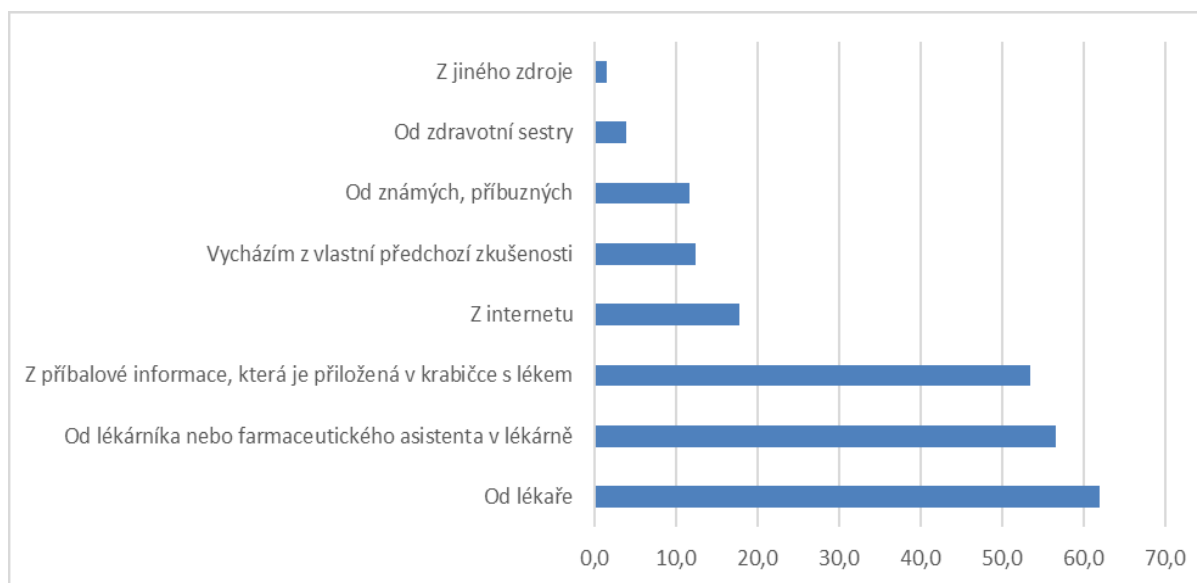


Alespoň 1 léčivý přípravek užívá dlouhodobě 48,9 % respondentů, 3-5 léčivých přípravků užívá 10 respondentů (7,8 %) a více než 5 léčivých přípravků 5 osob (3,9 %). Na tuto otázku 1 respondent neodpověděl.

Doplňky stravy neužívá 33 (25,6 %) respondentů, krátkodobě 43 (33,3 %) respondentů a 52 (40,3 %) užívá doplňky stravy dlouhodobě.

Nejčastěji získávají respondenti **informace o správném užívání léčivého přípravku** od lékaře, poté v lékárně od lékárníka nebo farmaceutického laboranta a třetím nejčastějším zdrojem je příbalová informace. Detailní informace viz graf č. 4.

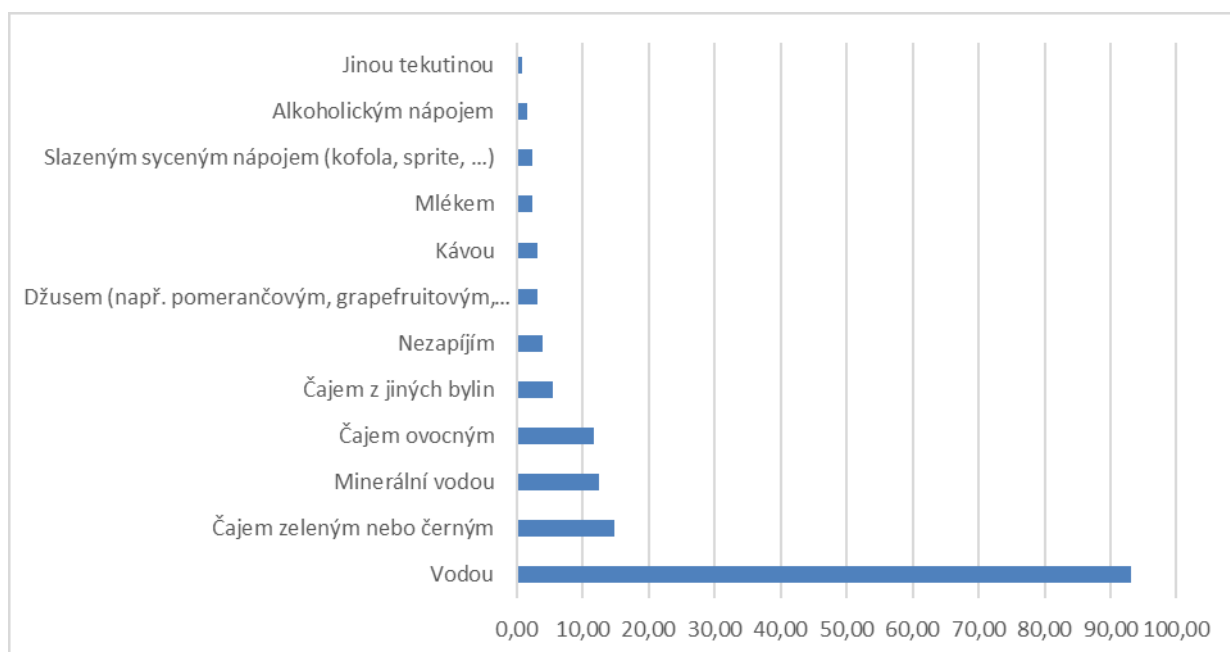
Graf č. 4: Odkud získáváte nejčastěji informace o správném užívání léčivého přípravku (vyjádření v %)



Většina respondentů se domnívá, že dostává **dostatečné informace o správném užívání léčivých přípravků** (44,2 % odpovědělo „ano“, 45,7 % „spíše ano“). Naopak „spíše ne“ odpovědělo 7 % (9 osob) respondentů a „ne“ 2,3 % (3 osoby).

V otázce **Čím zapijíte léčivé přípravky** bylo možné vyznačit i více odpovědí. 120 respondentů (93,0 %) uvedlo jako jeden z nápojů užívaných k zapití léků vodu, 19 osob (14,7 %) uvedlo čaj černý nebo zelený. Následovalo 16 osob (12,4 %), které zapíjejí léčivé přípravky minerální vodou. Kávou zapíjejí léčivé přípravky 4 osoby (3,1 %) a stejný počet ovocným džusem. Další údaje jsou uvedené v grafu č. 5.

Graf č. 5: Čím zapijíte léčivé přípravky (možno označit více odpovědí, vyjádřeno v %)



Zapíjení léků jen vodou uvedlo 79 respondentů (61 %). Z toho:

34 osob (43 %) uvedlo 1-2 loky (nejnutnější množství)

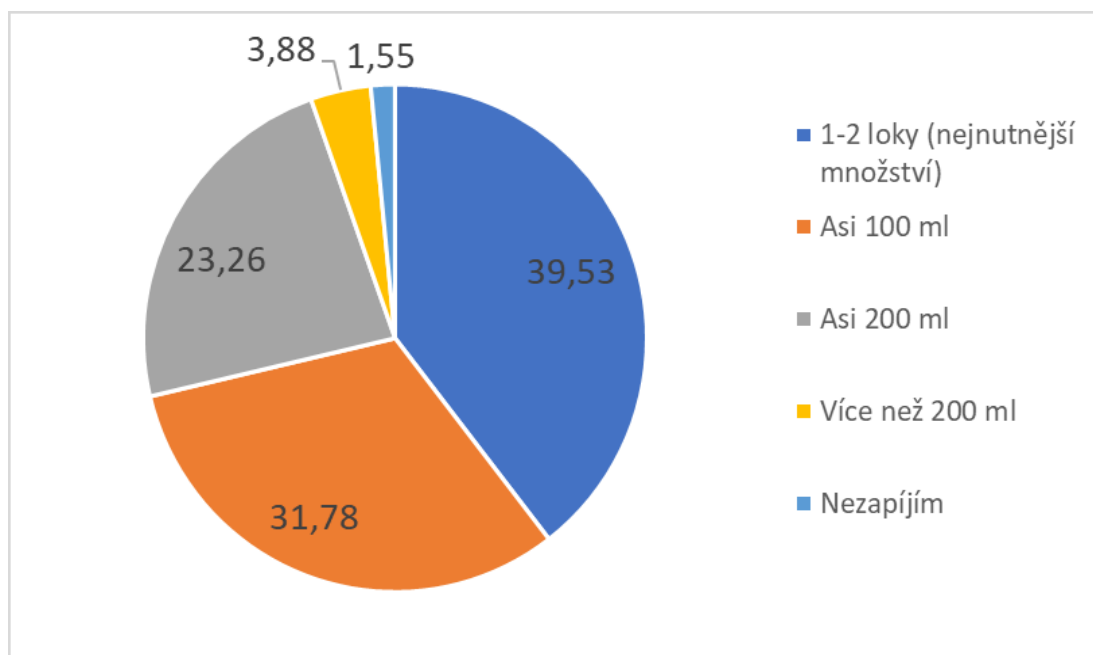
26 osob (téměř 33 %) uvedlo 100 ml

17 osob (téměř 22 %) uvedlo 200 ml

2 osoby (2,5 %) uvedly více než 200 ml.

Množství tekutiny, kterou respondenti léčivé přípravky zapíjejí je znázorněné v grafu č. 6.

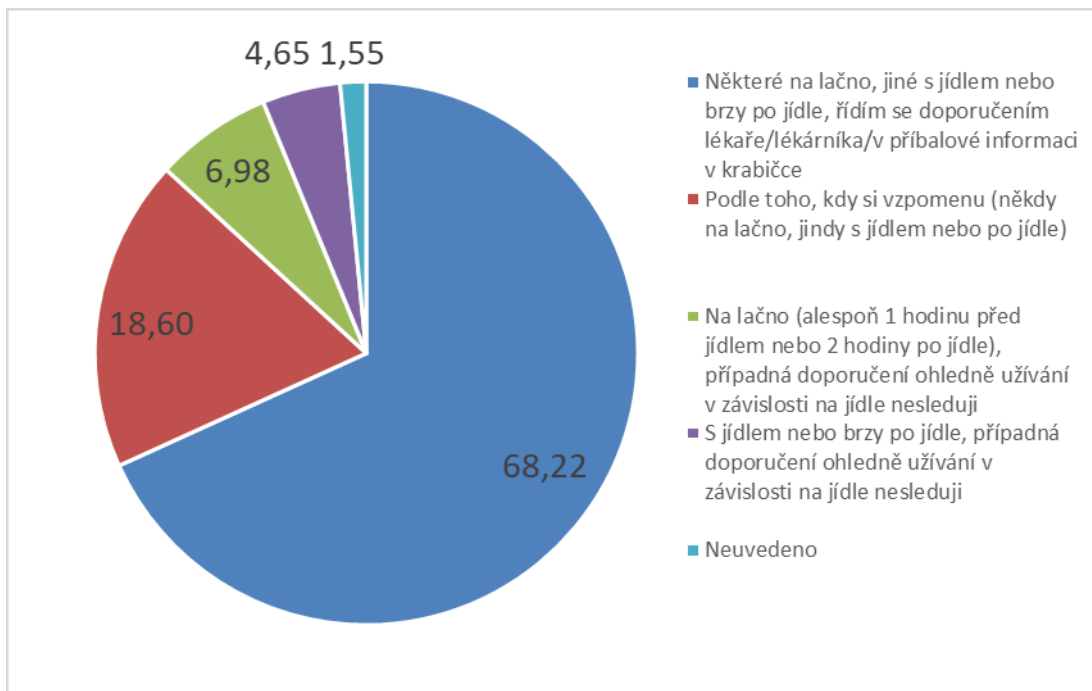
Graf č. 6: Jakým množstvím nápoje zapíjíte léčivé přípravky (vyjádření v %)



Obecně je množství menší než doporučené (200-250 ml). Léčivé přípravky v dotazníkové šetření zapíjí 1-2 loky (nejnutnějším množstvím tekutiny) 39,5 % (51 osob), 31,8 % (41 osob) uvedlo 100 ml, 200 ml a více než 200 ml uvedlo 27,2 % (30 + 5 osob). 2 osoby léky nezapíjí vůbec.

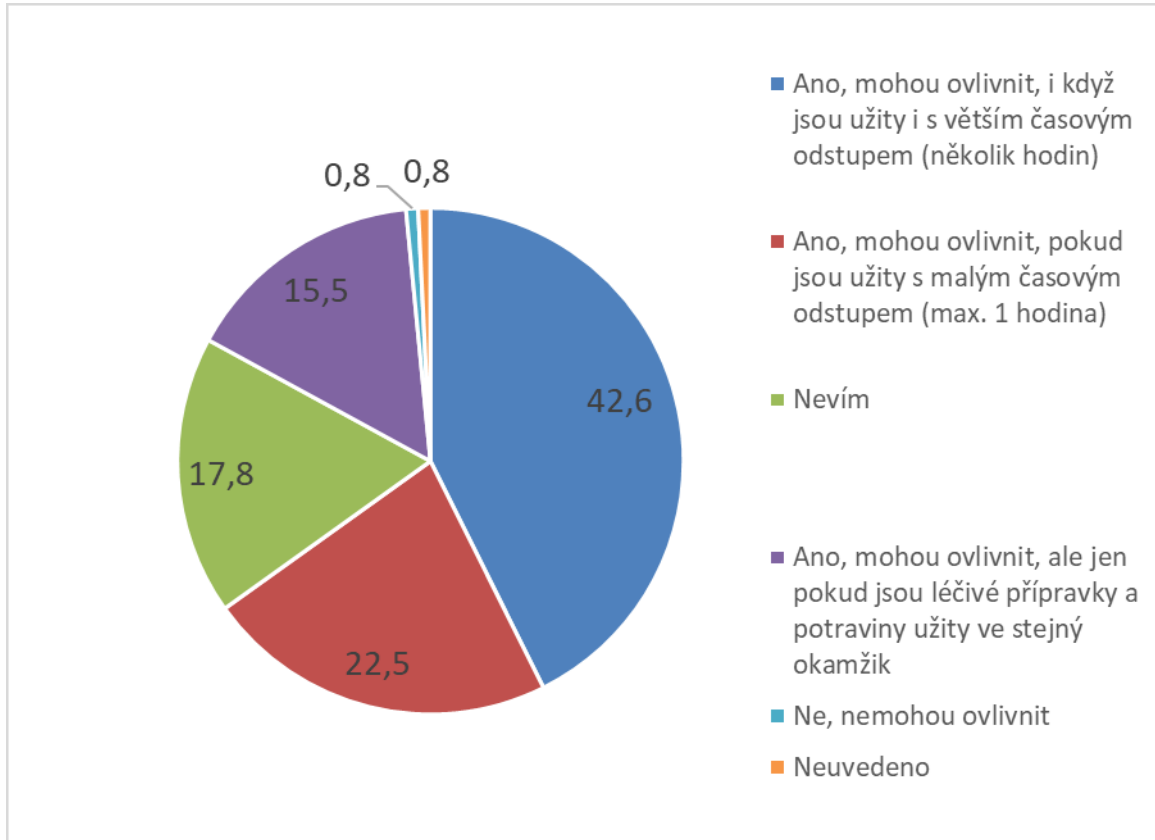
Většina respondentů se řídí **užíváním léků ve vztahu k jídlu** dle doporučení lékaře/lékárníka/v příbalové informaci (88 osob; 68,2 %). Naopak 24 osob (18,6 %) užívá léky podle toho, jak si vzpomene (někdy na lačno, jindy s jídlem nebo po jídle).

Graf č. 7: Užívání léčivých přípravků v závislosti na jídle (vyjádření v %)



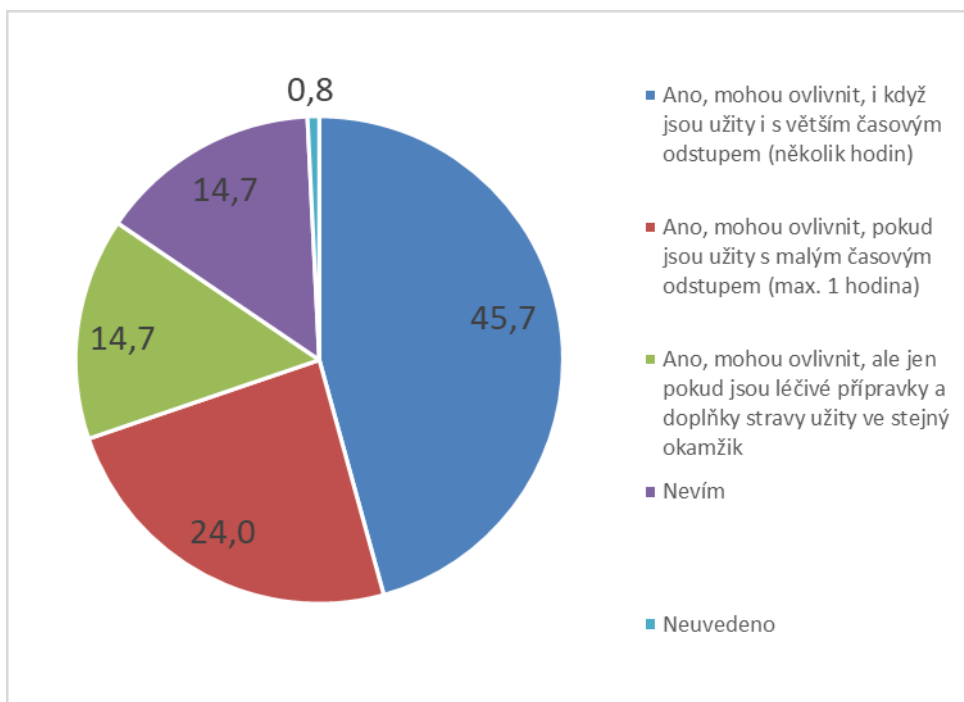
Většina respondentů 80,6 % (104 osob) si je vědoma toho, že některé potraviny mohou ovlivnit účinek léčivých přípravků.

Graf č. 8: Mohou některé potraviny ovlivnit účinek léčivých přípravků



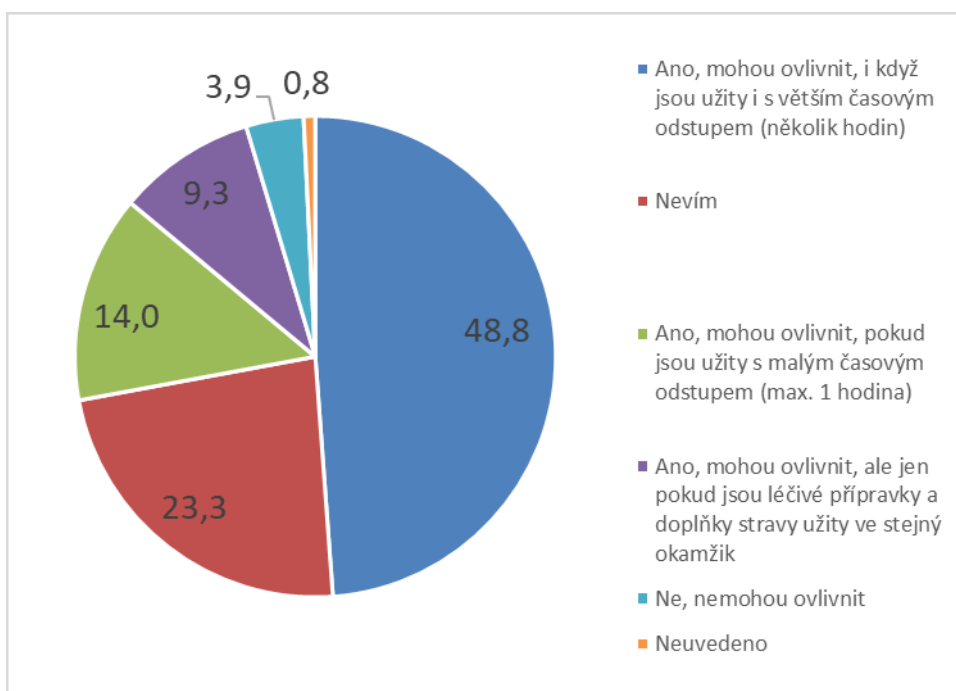
Rovněž většina respondentů 94,5 % (109 osob) si je vědoma toho, že některé nápoje mohou ovlivnit účinek léčivých přípravků.

Graf č. 9: Mohou některé nápoje ovlivnit účinek léčivých přípravků (vyjádření v %)



U doplňků stravy si myslí, že některé mohou ovlivnit účinek léčivých přípravků 72,1 % (93 osob) respondentů.

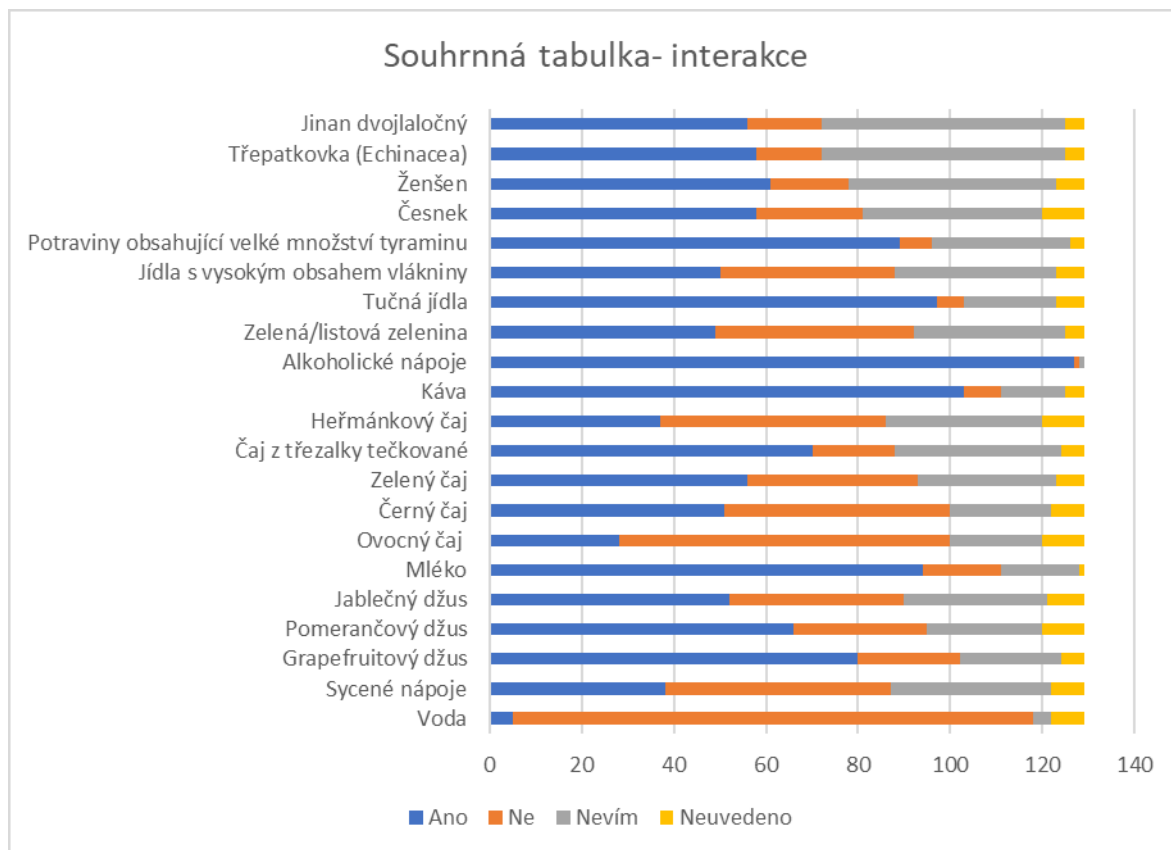
Graf č. 10: Mohou některé doplňky stravy ovlivnit účinek léčivých přípravků (vyjádření v %)



V další části byly uvedeny nápoje a potraviny a respondenti měli uvést, zda se domnívají že mohou ovlivnit účinnost některých léčivých přípravků. Odpovědi mohly být následující:

- Ano
- Ne
- Nevím.

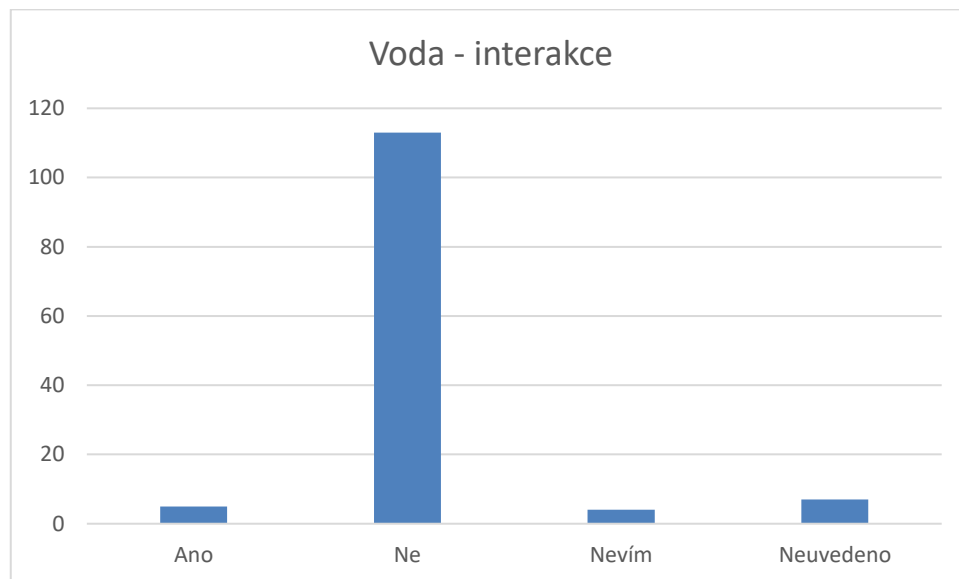
Graf č. 11: Souhrnné vyjádření odpovědí ohledně konkrétních interakcí (počet jednotlivých odpovědí)



Výsledky pro jednotlivé potraviny jsou uvedeny graficky (sloupce znázorňují počty odpovědí) a pod grafy jsou tabulky s počty odpovědí a jejich vyjádřením v %. Procenta jsou vypočítána z celkového počtu respondentů, tj. 129.

U vody 113 osob správně uvedlo, že neovlivňuje účinnost léčivých přípravků. Poměr mezi jednotlivými odpověďmi je uvedený v grafu č 12.

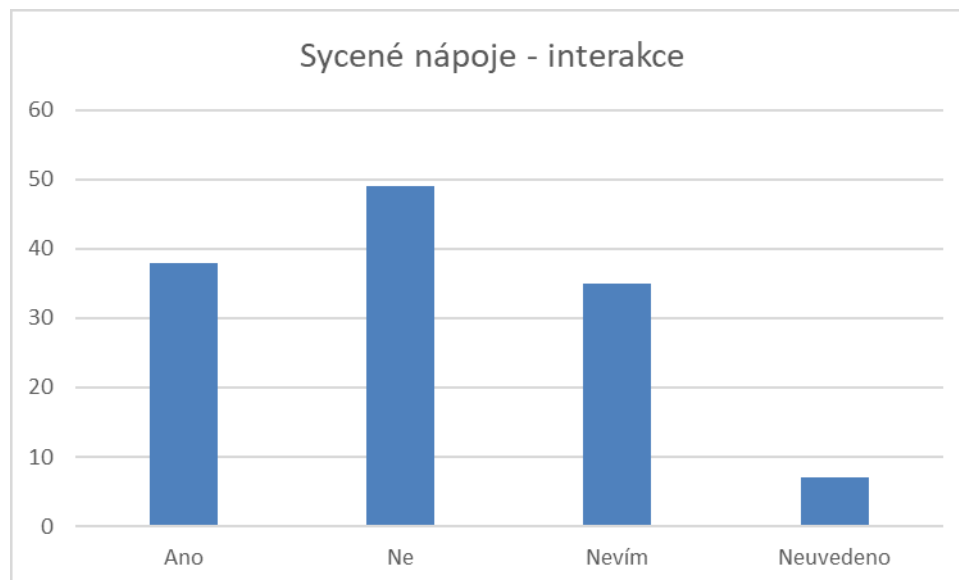
Graf č. 12. Může voda ovlivnit účinnost některých léčivých přípravků



počet	5	113	4	7
%	3,9	87,6	3,1	5,4

Pro sycené nápoje byl výsledek téměř vyrovnaný, viz graf č. 13.

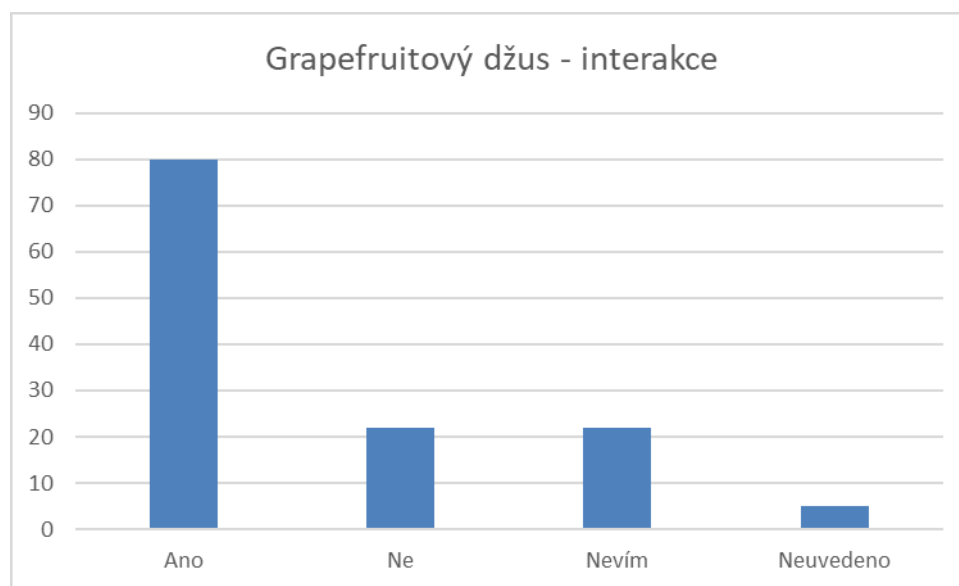
Graf č. 13: Mohou sycené nápoje ovlivnit účinnost některých léčivých přípravků



počet	38	49	35	7
%	29,5	38,0	37,1	5,4

Jaké byly odpovědi ohledně interakcí grapefruitového džusu, který je významným inhibitorem CYP3A4 a P-gp, vidíme v grafu č. 14. Celých 62 % respondentů si je vědoma interakčního potenciálu.

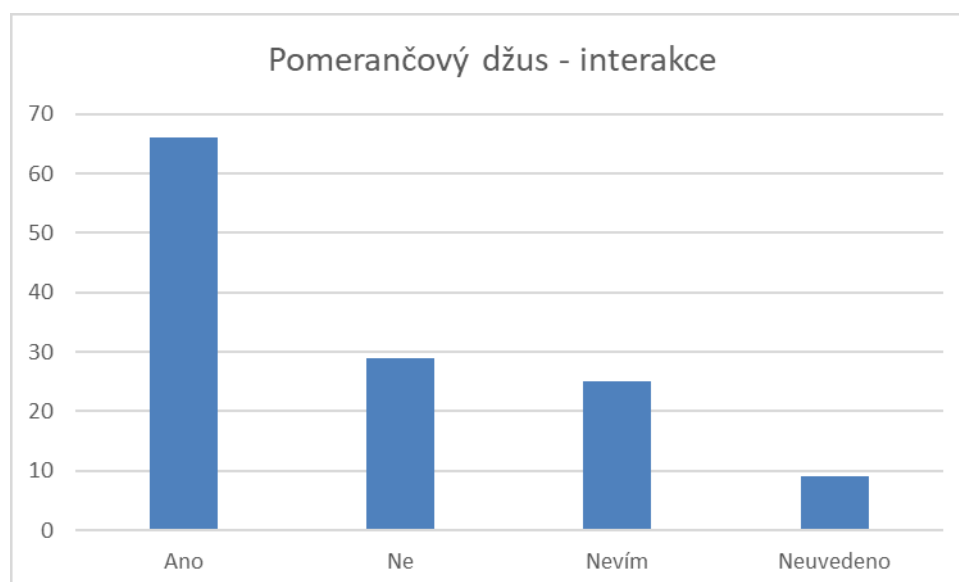
Graf č. 14: Může grapefruitový džus ovlivnit účinnost některých léčivých přípravků



počet	80	22	22	5
%	62,0	17,0	17,0	3,9

Výsledek u pomerančového džusu již není tak dobrý. Zde si je vědomo možné interakce 51 % respondentů. Myslím si, že pomerančový džus se u nás konzumuje určitě častěji než grepový, který v takové oblibě není.

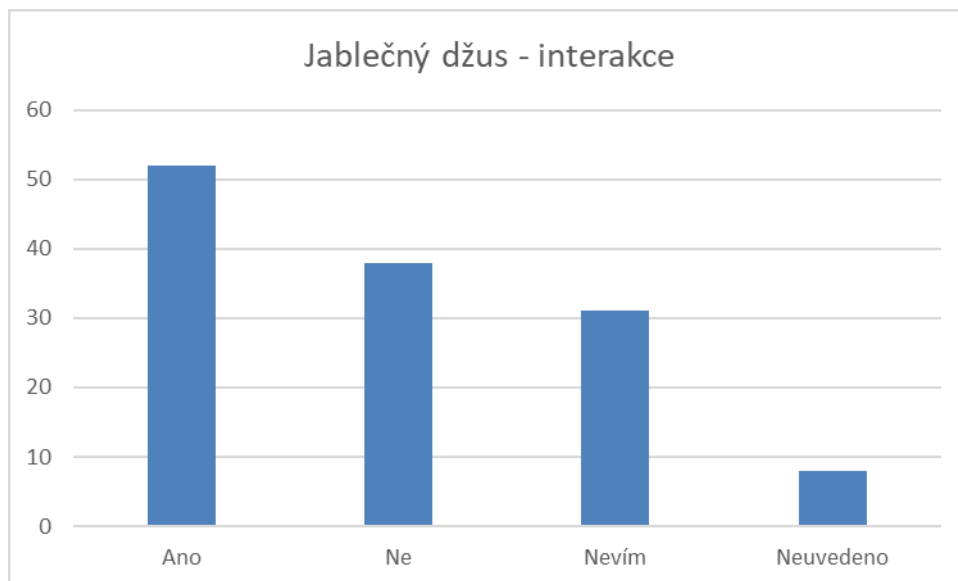
Graf č. 15: Může pomerančový džus ovlivnit účinnost některých léčivých přípravků



počet	66	29	25	9
%	51,2	22,5	19,4	7,0

Graf č. 16 zobrazuje výsledky pro jablečný džus, který je u nás velmi oblíbený. 40 % respondentů si bylo vědomo možné interakce, 24 % odpovědělo, že neví.

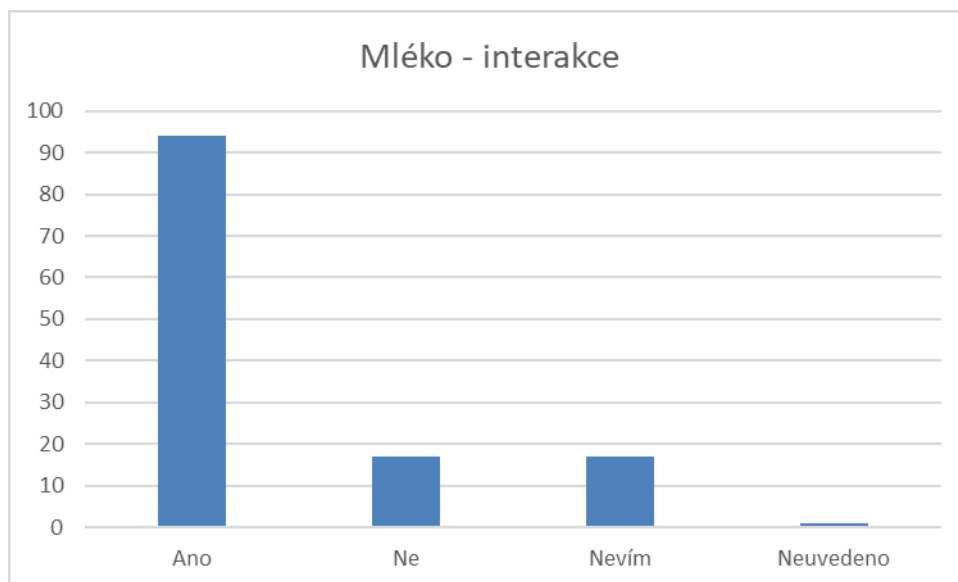
Graf č. 16: Může jablečný džus ovlivnit účinnost některých léčivých přípravků



počet	52	39	31	8
%	40,3	29,5	24,0	6,2

Informace ohledně možné interakce léčivých přípravků s mlékem je historicky známá dobře (ano odpovědělo téměř 73 % osob). Nicméně v teoretické části dle Suchopára dnes jediné dostupné perorální tetracyklinové antibiotikum, doxycyklin, s mlékem příliš neinteraguje.

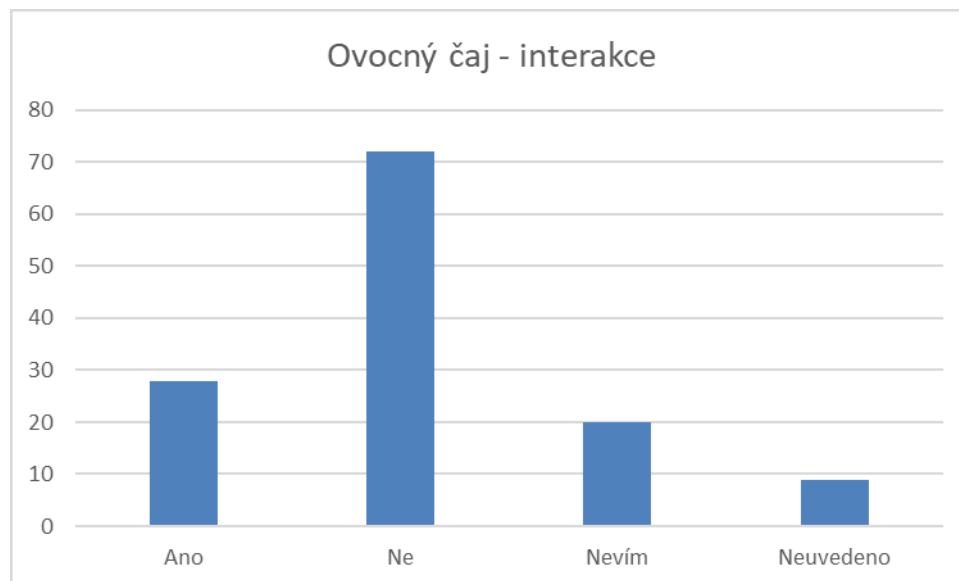
Graf č. 17: Může mléko ovlivnit účinnost některých léčivých přípravků



počet	94	17	17	1
%	72,9	13,2	13,2	0,8

U ovocného čaje je třeba posoudit, zda je jedná o aromatizovaný černý/zelený čaj nebo opravdu čaj z ovoce a podle toho možnost interakce posuzovat.

Graf č. 18: Může ovocný čaj ovlivnit účinnost některých léčivých přípravků

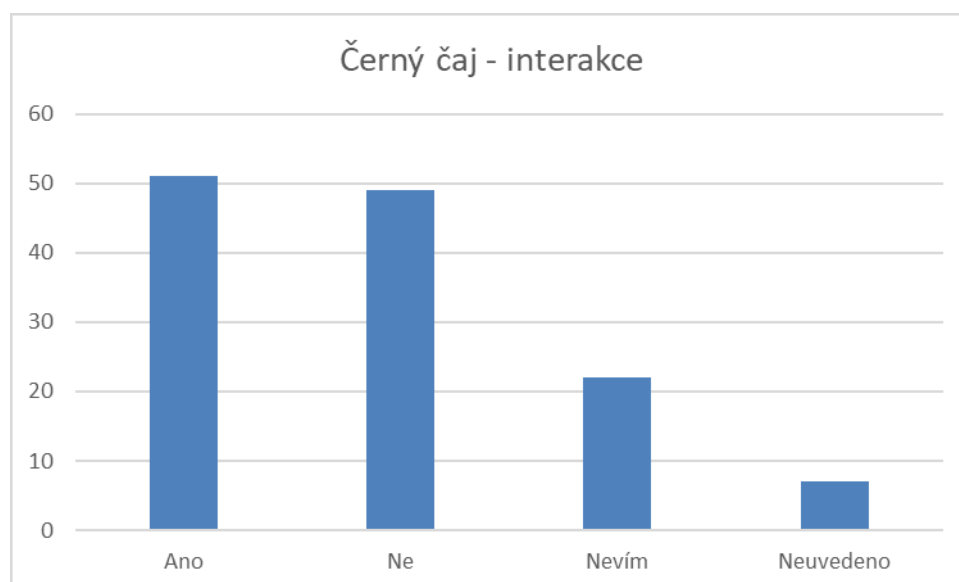


počet	28	72	20	9
%	21,7	55,8	15,5	7,0

Interakce černého i zeleného čaje jsou poměrně významné, jak je popsáno v teoretické části.

U černého čaje je procento respondentů, kteří si jsou vědomi možné interakce (téměř 40 %) a kteří interakci negují (38 %), vyrovnané a je zde určitě třeba populaci o možné interakci více informovat.

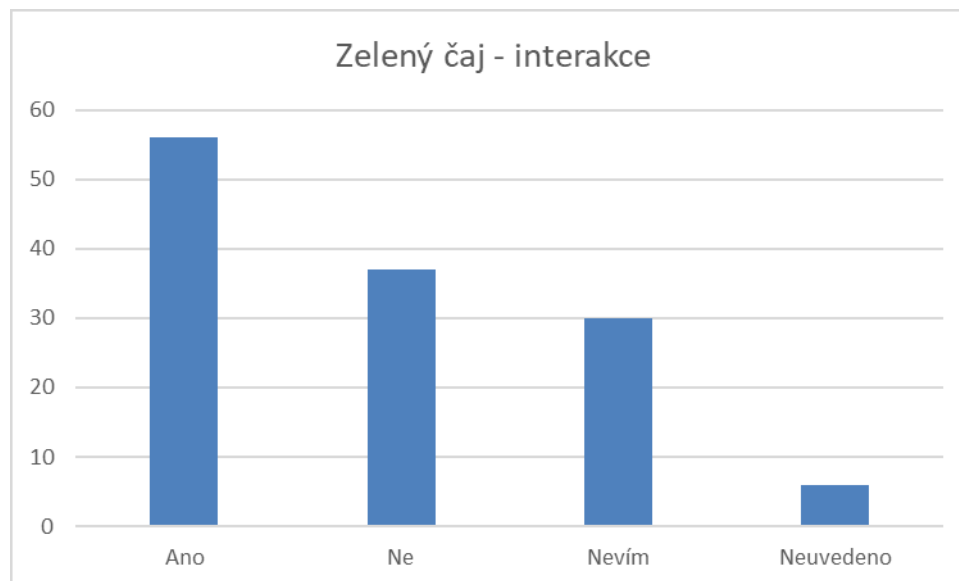
Graf č. 19: Může černý čaj ovlivnit účinnost některých léčivých přípravků



počet	51	49	22	7
%	39,5	38,0	17,0	5,4

U zeleného čaje si je vědomo možných interakcí vyšší procento respondentů, než u černého (43 %). O možné interakci neví téměř 29 % respondentů.

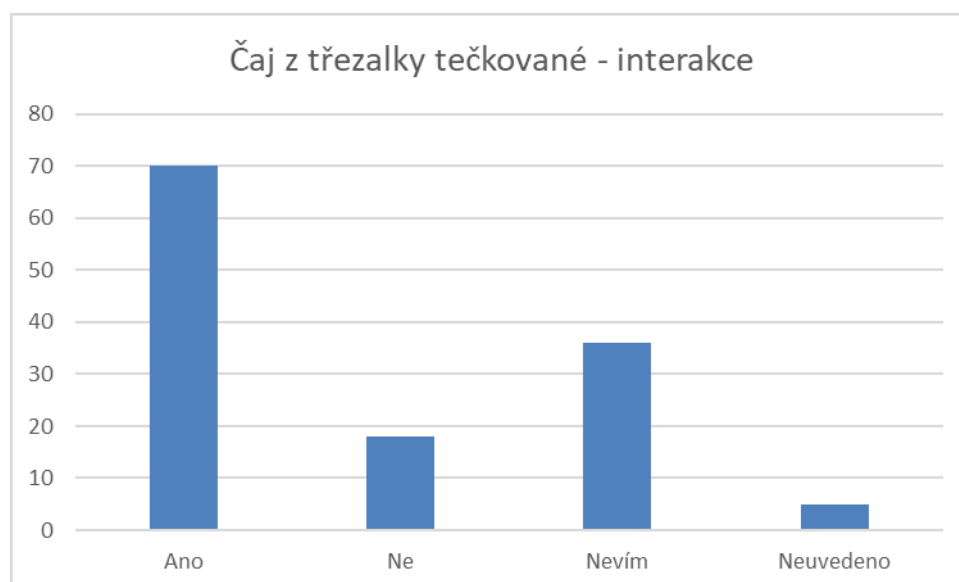
Graf č. 20: Může zelený čaj ovlivnit účinnost některých léčivých přípravků



počet	56	37	30	6
%	43,4	28,7	23,3	4,7

Významným interakčním potenciálem disponuje třezalka tečkovaná, která je silným induktorem CYP3A4, který je odpovědný za metabolismus více než 73 léčiv. Indukční vliv má i na P-glykoprotein. Důležitá je také inhibice CYP2D6. Možnosti interakce si je vědomo 54 % respondentů, 28 % neví a 14 % možnou interakci vyloučilo.

Graf č. 21: Může čaj z třezalky tečkované ovlivnit účinnost některých léčivých přípravků

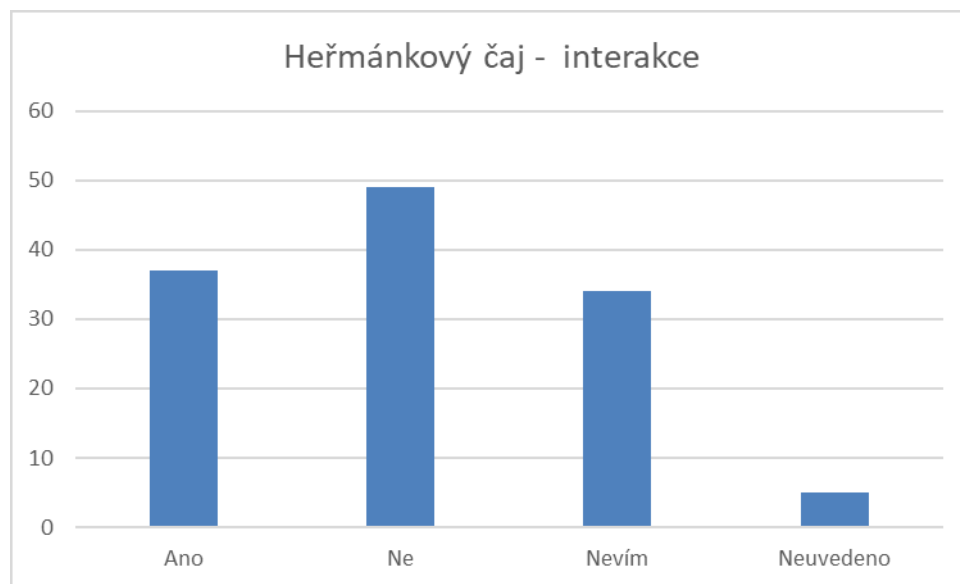


počet	70	18	36	5
%	54,3	14,0	28,0	3,9

Heřmánekový čaj byl zařazen do dotazníku s ohledem na svou interakci s warfarinem.

O možné interakci s nějakým léčivým přípravkem neví 38 % respondentů, zatímco jen necelých 29 % je o možné interakci informováno.

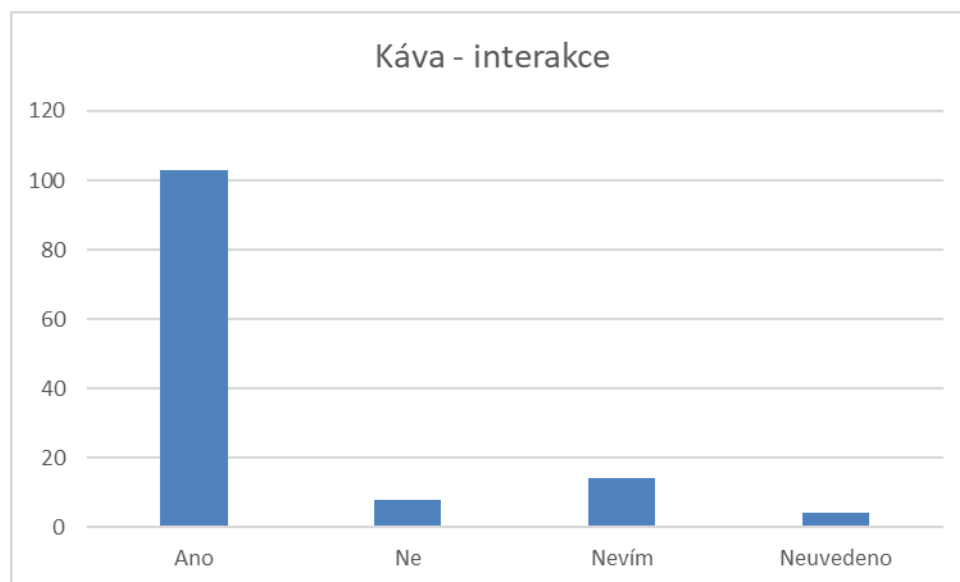
Graf č. 22: Může heřmánekový čaj ovlivnit účinnost některých léčivých přípravků



počet	37	49	34	9
%	28,7	38,0	26,4	7,0

Interakci léků s kávou předpokládá téměř 80 % respondentů.

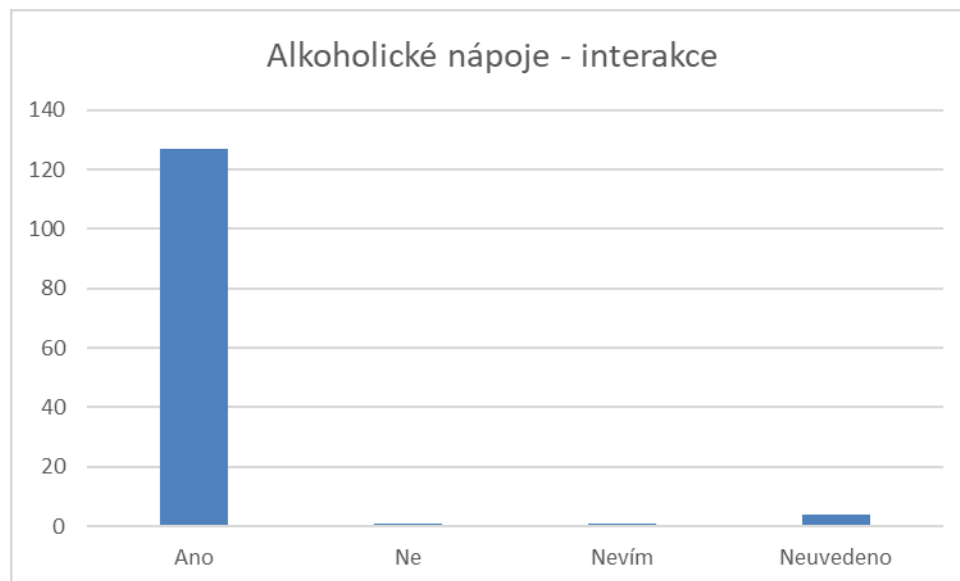
Graf č. 23: Může káva ovlivnit účinnost některých léčivých přípravků



počet	103	8	14	4
%	79,9	6,2	10,9	3,1

Interakce léčivých přípravků s alkoholem si je vědomo téměř 99 % respondentů. To je dobře, protože v teoretické části je možných interakcí uvedeno hodně.

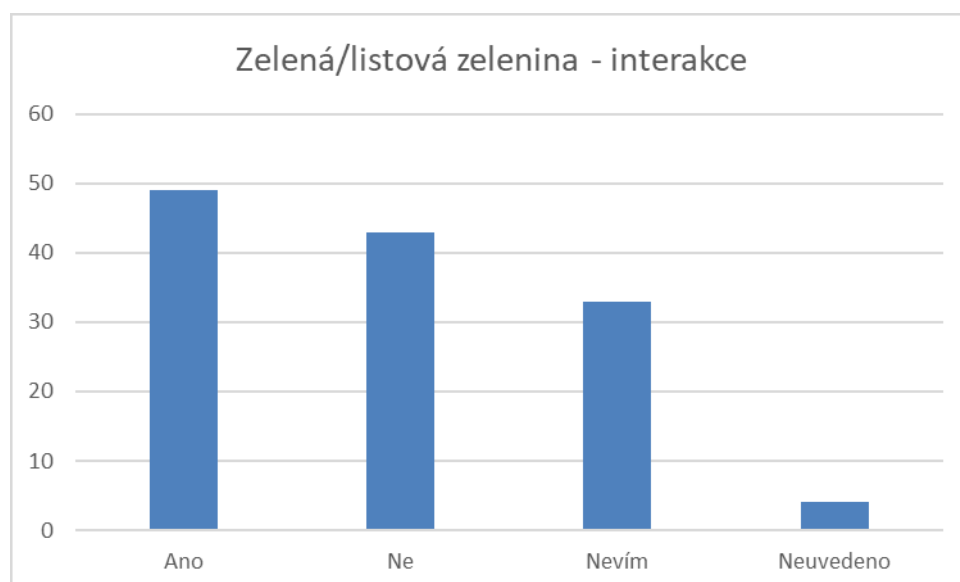
Graf č. 24: Mohou alkoholické nápoje ovlivnit účinnost některých léčivých přípravků



počet	127	1	1	098
%	98,5	0,8	0,8	0,0

Zelená/listová zeleniny byla do dotazníku opět přidána hlavně s ohledem na warfarin, možné interakce si je vědomo 38 % respondentů, možnou interakci neguje 33 % a že neví uvedlo téměř 26 % respondentů.

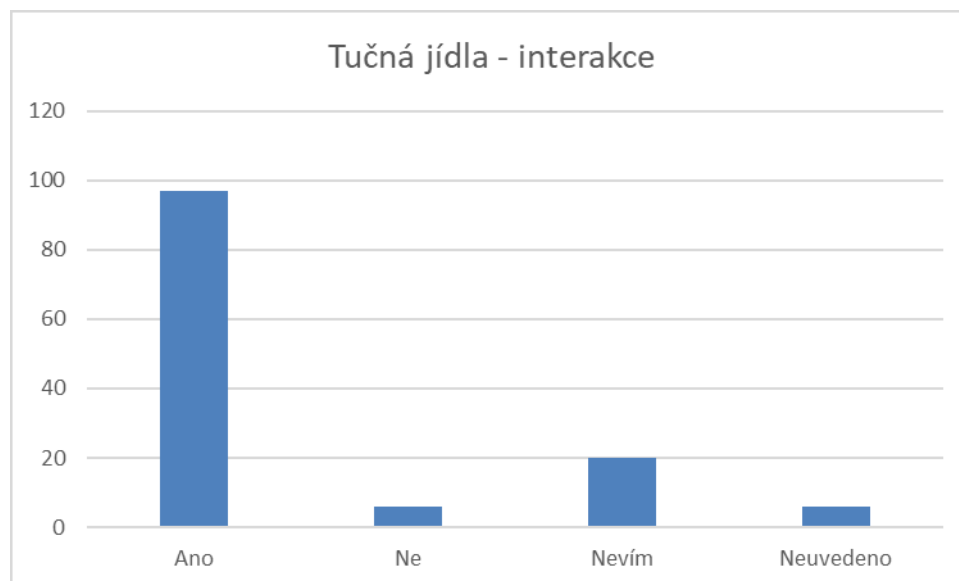
Graf č. 25: Může zelená/listová zelenina účinnost některých léčivých přípravků



počet	49	43	33	4
%	38,0	33,3	25,6	3,1

Potrava s vysokým obsahem tuku má význam např. u cytotoxických látek. Proto se pro snížení variability plazmatických koncentrací má většina těchto látek užívat s jídlem nebo po jídle. Překvapivě zde možnost interakce uvedlo téměř 75 % respondentů.

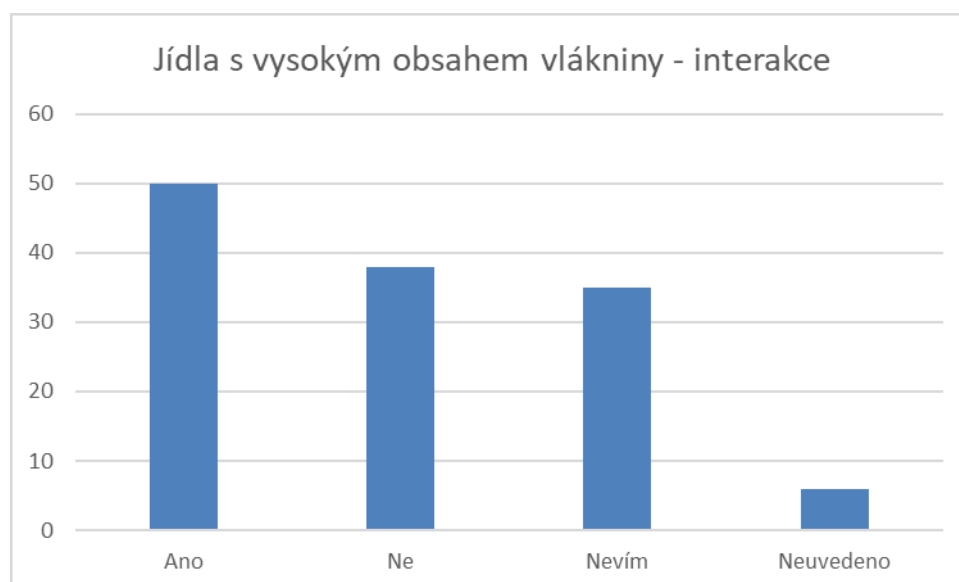
Graf č. 26: Mohou tučná jídla ovlivnit účinnost některých léčivých přípravků



počet	97	6	20	6
%	75,2	4,7	15,5	4,7

Potrava s vysokým obsahem vlákniny obecně snižuje vstřebávání léčivých látek ve střevě. Možnost vzájemného působení zde uvedlo necelých 39 % respondentů.

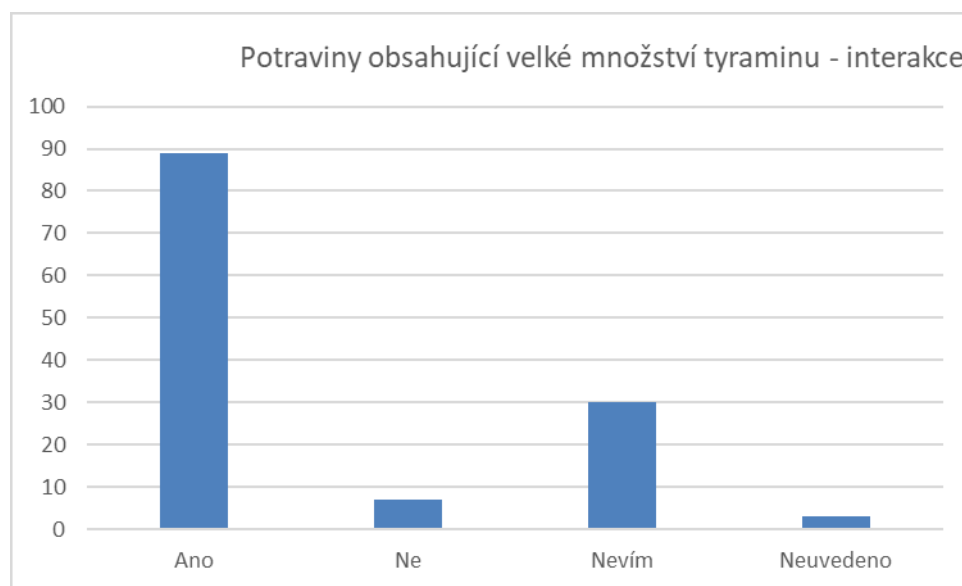
Graf č. 27: Mohou jídla s vysokým obsahem vlákniny ovlivnit účinnost některých léčivých přípravků



počet	50	38	35	6
%	38,8	29,5	27,1	4,7

Potrava s velkým množstvím tyraminu se nemá konzumovat u pacientů léčených pro depresivní poruchu inhibitory monoaminooxidázy. Interakce by se obávalo 67 % respondentů.

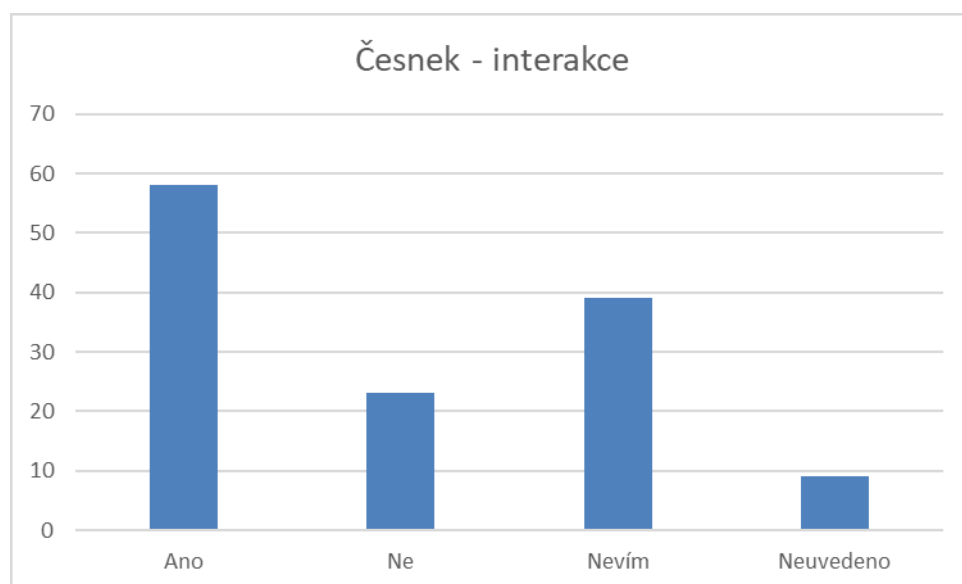
Graf č. 28: Může potrava s velkým množstvím tyraminu ovlivnit účinnost některých léčivých přípravků



počet	89	7	30	3
%	67,0	5,4	23,3	2,3

Česnek byl zařazen do dotazníku hlavně s ohledem na interakci s warfarinem a ovlivnění isoenzymu CYP3A4. Možné interakce si je vědomo 45 % respondentů.

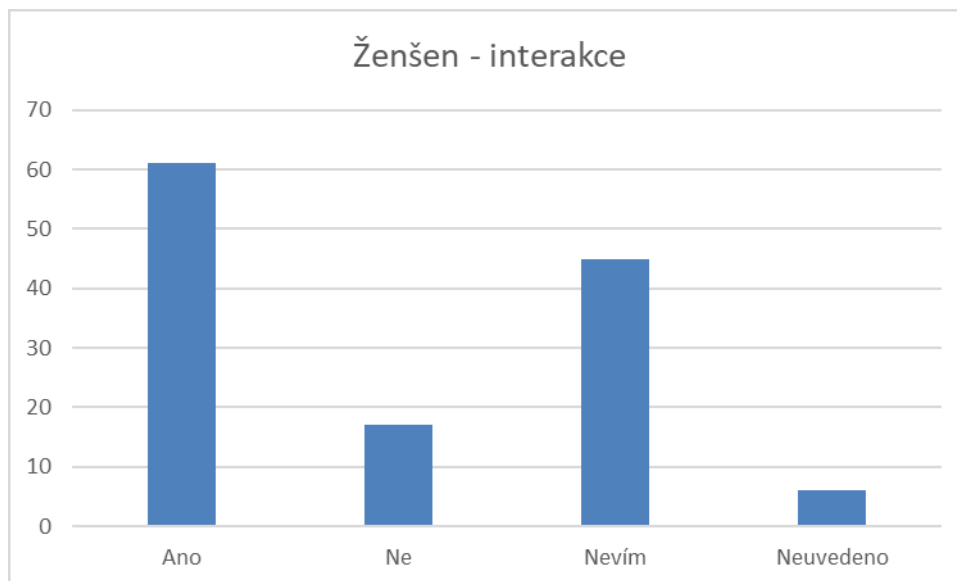
Graf č. 29: Může česnek ovlivnit účinnost některých léčivých přípravků



počet	58	23	39	9
%	45,0	17,9	30,2	7,0

U ženšenu jsou také popsány mnohé interakce s léčivými přípravky, například s warfarinem, digoxinem, diuretiky. 47 % respondentů si je vědomo možné interakce.

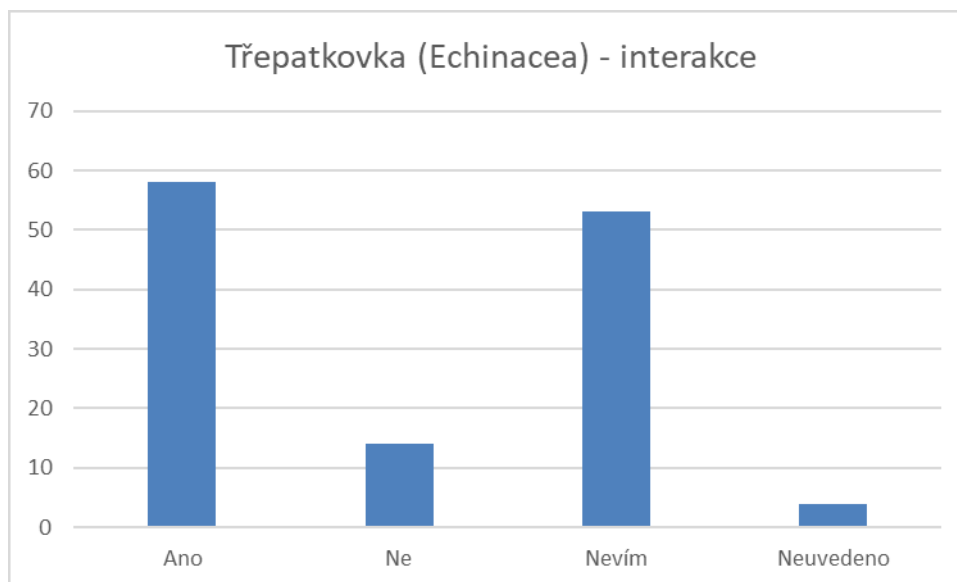
Graf č. 30: Může ženšen ovlivnit účinnost některých léčivých přípravků



počet	61	17	45	6
%	47,3	13,2	34,9	4,7

Echinaceu nemají užívat pacienti s autoimunitními chorobami nebo léčení imunosupresivy (cyklosporin, methotrexát). Působí inhibičně na enzymy CYP3A. Možné interakce si je vědomo 45 % respondentů, téměř stejný počet respondentů (41 %) neví.

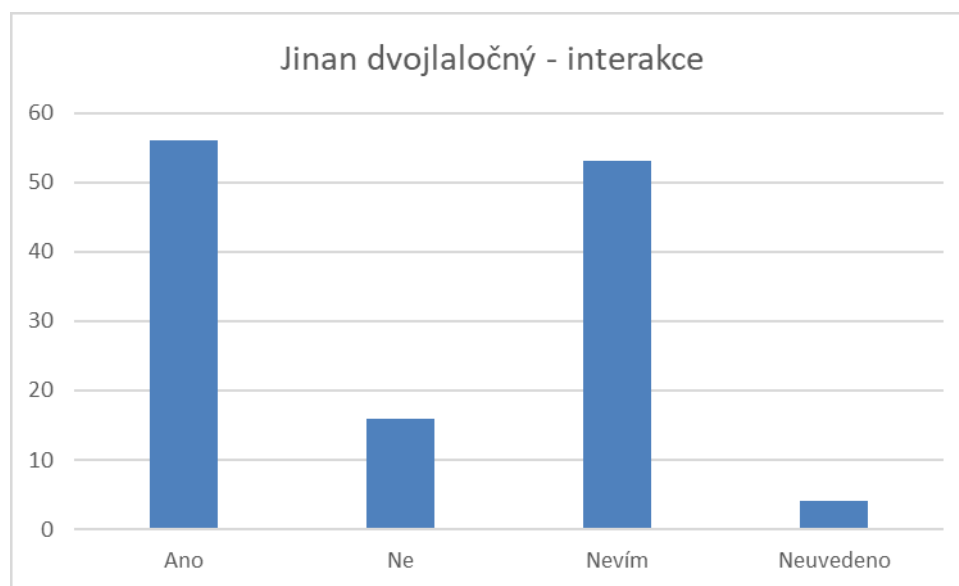
Graf č. 31: Může třepatkovka (*Echinacea*) ovlivnit účinnost některých léčivých přípravků



počet	58	14	53	4
%	45,0	10,9	41,0	3,1

Jinan dvojlaločný byl do dotazníku zařazený opět s ohledem na interakci s warfarinem, kde jsou zdokumentovány fatální případy krvácení. Zvýšené krvácení se může objevit i při současném užívání diklofenaku a ibuprofenu, klopidogrelu, cilostazolu, tiklopidinu.

Graf č. 32: Může jinan dvojlaločný ovlivnit účinnost některých léčivých přípravků



počet	56	16	53	4
%	43,4	12,4	41,1	3,1

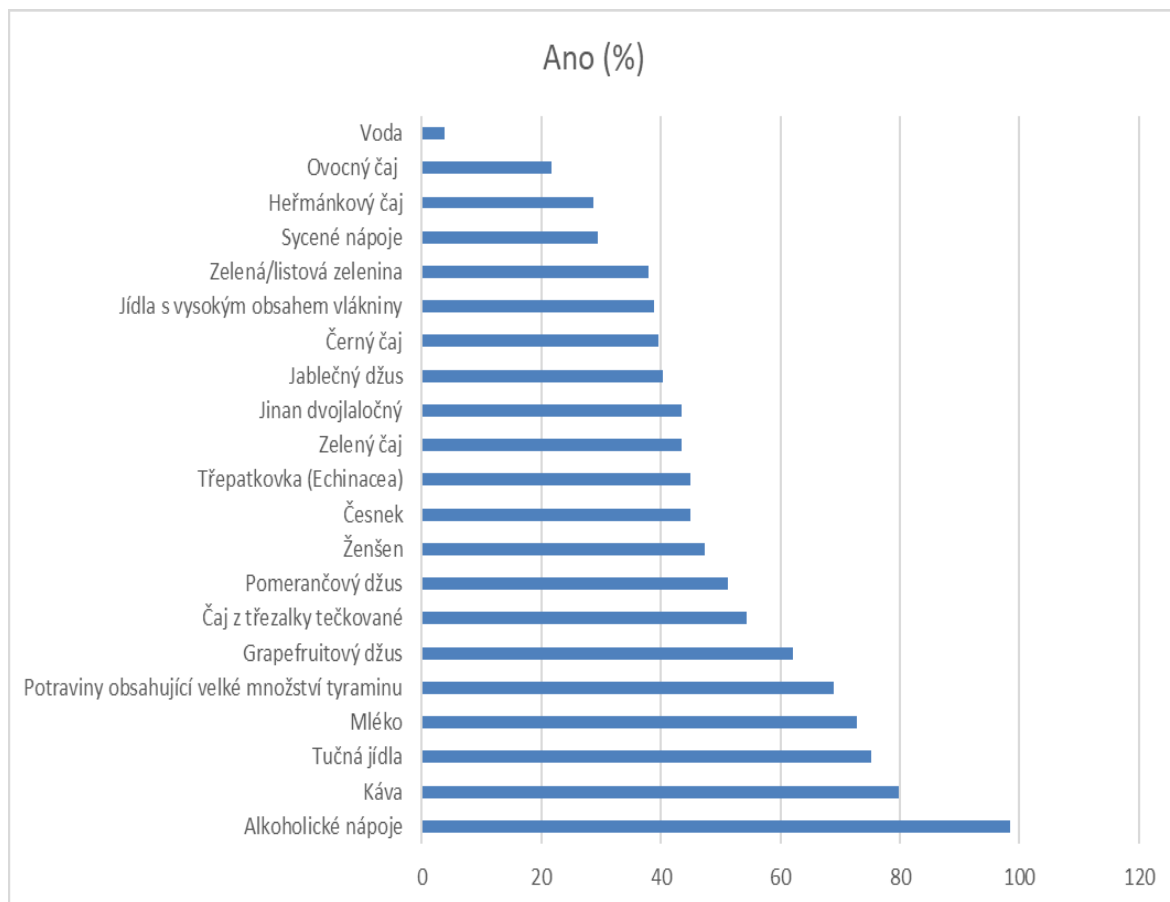
Možnosti interakce si je vědomo 43 % respondentů, poměrně vysoké procento, 41 %, neví.

Odpovědi respondentů ohledně možných interakcí jsem ještě dále zpracovala se zaměřením na procentuální zastoupení odpovědí v těchto kategoriích:

- Může dojít k interakci s nějakým léčivým přípravkem.
- Nevědí, zda může dojít k interakci s nějakým léčivým přípravkem.
- Domnívají se, že nemůže dojít k interakci s nějakým léčivým přípravkem.

V následujícím grafu jsem porovnála **odpovědi ano, tj. že uvedená potravin/nápoj mohou ovlivnit účinnost nějakého léčivého přípravku**. Odpovědi u jednotlivých potravin jsou vyjádřeny jako % ze všech 129 odpovědí a jsou seřazené ve vzestupném pořadí.

Graf č. 33: Procentuální zastoupení odpovědi „ano“ u možné interakce



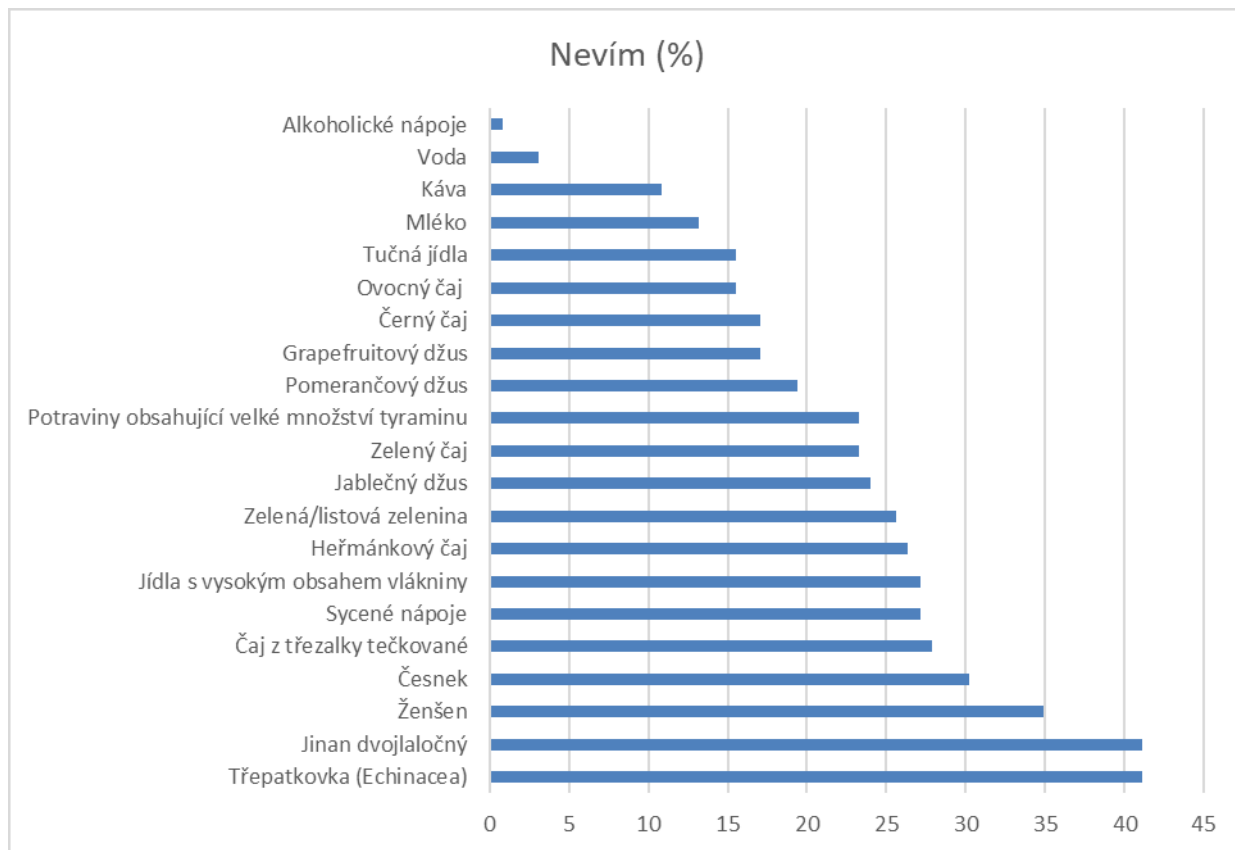
Je s podivem, že v horní polovině s nižším interakčním potenciálem dle respondentů se umístily heřmánkový, ale hlavně zelený (43 %) a černý čaj (40 %). To koresponduje s vysokým procentem osob, které tímto čajem léky zapíjejí. V tomto průzkumu to bylo 14,7 % (v průzkumu provedeném v nemocnicích dokonce 97,1 %). Další komentář k tomuto faktu je uvedený v diskuzi.

Naopak nejnižší příčky a tedy největší interakční potenciál dle respondentů obsadily alkoholické nápoje a káva, o kterých většina populace určitě ví, že to nejsou vhodné nápoje pro zapití léčivých přípravků.

V dolní polovině se umístil grapefruitový a pomerančový džus, kde respondenti předpokládají možnou interakci v 62 % resp. 51 %. Tomu odpovídá i informace s dotazu ohledně zapíjení léčivých přípravků, kde těmito nápoji zapíjení léčivých přípravků uvedlo 3,1 % respondentů.

Dále jsem připravila graf, na kterém je vidět, kde byli respondenti nejvíce nerozhodní. Odpovědi u jednotlivých potravin jsou vyjádřeny jako % ze všech 129 odpovědí a jsou seřazené ve vzestupném pořadí.

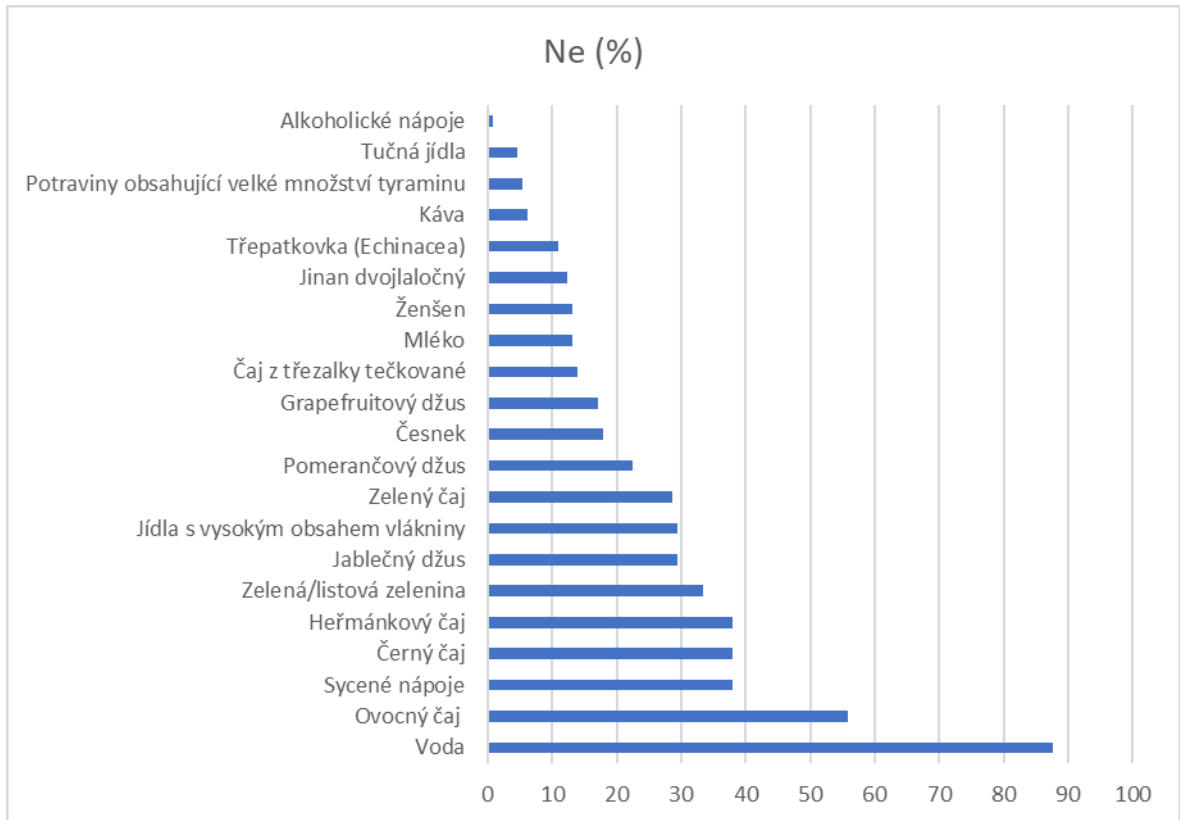
Graf č. 34: Procentuální zastoupení odpovědi „nevím“ u možné interakce



Čelní příčky obsadila *Echinacea* (41 %), jinan dvojlaločný (41 %), ženšen (35 %), česnek (30 %) a třezalka tečkovaná (30 %).

V předposledním grafu jsem chtěla zdůraznit potraviny, kde respondenti odpověděli „ne“, tj. nedomnívají se, že by tyto potraviny mohly s nějakými léčivými přípravky interagovat. Odpovědi u jednotlivých potravin jsou vyjádřeny jako % ze všech 129 odpovědí a jsou seřazené ve vzestupném pořadí.

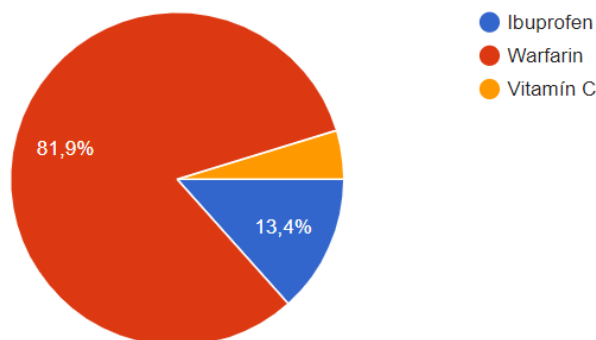
Graf č. 35: Procentuální zastoupení odpovědi „ne“ u možné interakce



U černého i heřmánkového čaje odpovědělo 38 % respondentů, že by interakci s nějakým léčivým přípravkem neočekávali. U zeleného čaje interakci neočekává téměř 30 % respondentů.

Poslední otázka v dotazníku se týkala léčivého přípravku, při jehož užívání je důležité dodržovat doporučené složení potravy. Většina, 104 osob (81,9 %), uvedla správně warfarin.

Graf č. 36: Který léčivý přípravek je typickým příkladem léčivého přípravku, při jehož užívání je velmi důležité dodržovat doporučené složení potravy



Vybrané kazuistiky

Kazuistika 1

Žena, iniciály MM, 52 let, adenokarcinom prsu, po ablaci prsu a radioterapii.

Farmakoterapie: Letmylan (letrozol), Zoladex 1x/měsíc (goserelin), Lyrica (pregabalin)

Pacientka se ptá, zda může užívat na klimakterické obtíže doplněk stravy ze sóji.

Rozbor:

Letrozol je indikovaný k léčbě pacientek s karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory, k vyloučení stimulačního účinku estrogenů, je to inhibitor aromatázy. U žen v postmenopauze vznikají estrogeny především působením enzymu aromatázy na nadledvinkové androgeny, primárně na androstendion a testosteron, které jsou tímto enzymem konvertovány na estron a estradiol. Potlačení biosyntézy estrogenů v periferních tkáních a nádorové tkáni samotné je proto možné dosáhnout specifickou inhibicí enzymu aromatázy. (Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), 2024f)

Doplněk stravy ve sóji: působí antagonisticky při podávání tamoxifenu a inhibitorů aromatázy.

Doporučení: Antagonistické působení letrozolu a doplňku stravy ze sóji. Pacientce doplněk stravy ze sóji nelze doporučit. Pro řešení klimakterických obtíží u pacientky s hormonálně dependentním nádorem lze doporučit antidepresiva a/nebo antiepileptika s náladu stabilizujícím účinkem.

Kazuistika 2

Žena, iniciály TK, věk 70 let. Užívá warfarin jako prevenci tromboembolických komplikací při fibrilaci síní. Nyní se u ní dostavila „menstruace“. Hodnoty INR neznámé. Při odebrání farmakologické anamnézy včetně dotazu na užívané doplňky stravy zjištěno, že k vylepšení kognitivních funkcí dostala od dcery doplněk stravy obsahující *Ginkgo biloba*, který užívá asi 3 týdny.

Rozbor:

Warfarin je nepřímé antikoagulans.

Informace z SmPC Warfarin Orion, bod 4.5:

Přípravky přírodní medicíny **mohou bud' potencovat účinek warfarinu**, např. **ginko (*Ginkgo biloba*)**, česnek (*Allium sativum*), andělíka čínská (*Angelica sinensis* obsahuje kumariny), papája (*Carica papaya*) nebo šalvěj (*Salvia miltiorrhiza*, snižuje eliminaci warfarinu), nebo mohou účinek warfarinu snižovat, např. ženšen (*Panax spp.*). Účinek warfarinu může být snížen i při současném užívání rostlinných přípravků z třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*). Je to kvůli indukci enzymů metabolizujících léky, způsobené třezalkou. Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou se proto nesmí kombinovat s warfarinem. Indukční účinek může přetrvávat až po dobu 2 týdnů po ukončení léčby třezalkou tečkovanou. Pokud pacient již užívá třezalku tečkovanou, proveďte kontrolu INR a ukončete užívání třezalky. Důkladně monitorujte INR, jelikož po vysazení třezalky se může zvýšit. Dávka warfarinu může vyžadovat úpravu. Doplnky stravy musí být při léčbě warfarinem užívány s opatrností. (Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), 2024g)

Doporučení: Vysadit doplněk stravy obsahující *Ginkgo biloba*.

Kazuistika 3

Žena, iniciály MK, 54 let, užívá Aurorix 300 mg (meklobemid). Stěžuje si na tachykardie, tlaky v hlavě, časté červenání obličeje, návaly, bolesti hlavy, bušení srdce, kolísavý a často vysoký tlak krve, nespavost a pocit neklidu.

Rozbor:

Meklobemid je antidepresivum, inhibitor monoaminoxidázy.

Informace z SmPC přípravku Aurorix: „Obecně není nutné při léčbě moklobemidem dodržovat zvláštní dietní omezení. Protože se u některých pacientů může vyskytovat přecitlivělost na tyramin, všem pacientům by mělo být doporučeno, aby se vyhnuli konzumaci velkého množství potravy bohaté na tyramin.“

Informace z PIL přípravku: „Přípravek AURORIX s jídlem a pitím. Možnost ovlivnění přípravku AURORIX tyraminem, který je obsažen ve starých a velmi uzrálých sýrech, je malá, ale přesto byste se měl(a) konzumaci nadměrného množství starých a velice uzrálých sýrů (jako jsou např. syrečky).“ (Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), 2024h)

Pacientku bohužel na tuto problematiku neupozornil ani lékař, ani vydávající lékárník. Příbalovou informaci si nepřečetla.

Doporučení: Vynechat potraviny s vysokým obsahem tyraminu. Vynechat uzralé sýry. Vysoké množství tyraminu je obsažené v potravinách fermentovaných, prošlých, prezrálých, zkažených, sušených, ale také v potravinách obsahujících bakterie. Nejvyšší obsah je v potravinách obsahujících: výtažky z droždí, masové výtažky, malinový džem. Dále také zralé avokádo, kysané zelí, luštěniny – výrobky ze sóji, čočka, fazole. Játra, zvěřina, uzené maso a uzeniny. (Viz teoretická část)

Poznámka: Pacientka nebyla zcela ochotná tuto dietu dodržovat. Moklobemid vysazen, nasazen vortioxetin.

Kazuistika 4

Žena, iniciály DS, 73 let, karcinom prsu, terapie: Trozel (letrozol).

Na léčbu depresivní poruchy jí lékař nabídl Triticco (trazodon), to žena odmítla a chtěla by zkusit bylinky, konkrétně třezalku tečkovanou.

Rozbor:

Letrozol – informace z SmPC přípravku Trozel: „Metabolizmus letrozolu je částečně zprostředkován CYP2A6 a CYP3A4.“ (Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), 2024ch)

Třezalka tečkovaná je významným induktorem CYP3A4, viz teoretická část.

Doporučení: třezalku tečkovanou nelze doporučit při léčbě letrozolem. Pacientce byl doporučen kozník, máta a meduňka, které tuto interakci nemají.

Kazuistika 5

Muž, iniciály AN, 50 let, léčený pro epilepsii přípravkem Lamictal (lamotrigin). Zhoršení stavu, opakované epileptické záchvaty. Hladiny lamotriginu neměřitelné, přestože tvrdí, že medikaci užívá. Při detailní anamnéze se dozvídáme, že pije bylinkové směsi s třezalkou.

Rozbor:

Lamictal je dle SmPC indikovaný k přídatné léčbě nebo monoterapii epilepsie s parciálními a generalizovanými záchvaty. V bodě 4.5 je uvedeno, že za metabolismus lamotriginu jsou odpovědné enzymy UGT a cytochrom P-450 3A4. (Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), 2024i)

Třezalka tečkovaná je významným induktorem CYP3A4, viz teoretická část. To je důvodem neměřitelných hladin lamotriginu při současném užívání s třezalkou tečkovanou.

Doporučení: Vysadit bylinné směsi s třezalkou tečkovanou.

Poznámka: Po dvou týdnech od vysazení třezalky tečkované se již koncentrace lamotriginu nacházela v terapeutickém rozmezí.

Kazuistika 6

Žena, iniciály AM, věk 45 let, invazivní karcinom prsu v plánu adjuvantní chemoterapie: AC – T (doxorubicin, cyklofosfamid – paklitaxel)

Dlouhodobě léčena pro úzkosti snad i depresivní stavy antidepresivy – Cipralex.

Pacientka přichází ke konzultaci o užívání doplňků stravy při probíhající chemoterapii: čínské houby - coriolus, reishi, kurkuma, ostropestřec

Rozbor:

Doxorubicin - dle SmPC (Doxorubicin medac) je doxorubicin hlavním substrátem cytochromu P450 CYP3A4 a CYP2D6 a P-glykoproteinu (P-gp). (Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), 2024j)

Cyklofosfamid - dle SmPC (Cyclophosphamide Accord) různé izoenzymy CYP přispívají k biologické aktivaci cyklofosfamidů, včetně CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 a 3A4, 2B6, ve kterých vykazuje nejvyšší aktivitu 4-hydroxyláza. Detoxikace se provádí především prostřednictvím glutathion-S-transferáz (GSTA1, GSTP1) a alkoholdehydrogenázy (ALDH1, ALDH3). (Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), 2024k)

Paklitaxel - dle SmPC (Paclitaxel Ebewe). Metabolismus paklitaxelu je částečně katalyzován izoenzymy CYP2C8 a CYP3A4 cytochromu P-450. Pacientům na současné terapii s inhibitory proteázy se má paklitaxel podávat opatrně (Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), 2024l)

Coriolus: dokáže zmírnit imunosupresi, která doprovází chemoterapii, a to bez rizika poškození ledvinných nebo jaterních funkcí.

Reishi: Ve studii na potkanech bylo zjištěno, že polysacharidy obsažené v *Ganoderma lucidum* (GLP) by mohly inhibovat CYP1A2, CYP3A4 a CYP2D6.

Kurkuma – obsahuje kurkumin, ovlivňuje CYP 2C, 2D, 3A, BCRP.

Ostropestřec – obsahuje silymarin: byla prokázána inhibice několika izoenzymů cytochromu P-450 a inhibice některých ABC transportérů.

Potenciálně závažné lékové interakce:

doxorubicin x Reishi (CYP3A4, CYP2D6) x kurkuma (CYP2D) x sylimarin (inhibitor CYP)
cyclofosamid x Reishi (CYP3A4) x kurkuma (CYP2C, CYP3A) x sylimarin (inhibitor CYP)
paklitaxel x kurkuma (CYP2C) x Reishi (CYP3A4) x sylimarin (inhibitor CYP)

Doporučení:

Coriolus - zlepšuje tak snášenlivost onkologické léčby. Nicméně aktuálně není dostupný doplněk stravy určený pro užití u člověka.

Reishi – možná interakce s doxorubicinem, cyklofosfamidem i paklitaxelem, nedoporučuji kombinovat s chemoterapií.

Ostropestřec: zvyšuje toxicitu všech 3 cytostatik. Během chemoterapie doporučuji neužívat. Nutno vysadit alespoň 2 dny před chemoterapií a znovu nasadit 3-4 dny po chemoterapii.

Kurkuma: možná interakce, nedoporučuji užívat, případně užít stejný režim jako u ostropestřce.

3.6 Diskuze

Prostřednictvím anonymního dotazníku bylo naplánováno získat odpovědi od minimálně 100 respondentů. Což se podařilo a dotazníkové šetření bylo uzavřeno s celkovým počtem 129 odpovědí. Věkové rozložení respondentů pokrývalo všechny věkové skupiny, téměř 33 % bylo do 29 let, 29 % bylo ve věku 30-49 let, 23 % ve věku 50-59 let a zbylých 16 % ve věku 60 let a více. Nejvyšší stupeň dosaženého vzdělání byl u více než poloviny osob (64 %) středoškolský, vysokoškolsky bylo vzděláno 32 % respondentů.

Alespoň jeden léčivý přípravek užívá dlouhodobě 64 (48,9 %) respondentů. Doplnky stravy užívalo krátkodobě 43 osob a dlouhodobě 52 osob. To je poměrně velké množství, které skýtá možný interakční potenciál. Doplnky stravy neužívá necelých 26 % respondentů.

Informace o léčivém přípravku získávají respondenti nejčastěji od lékaře (jako zdroj jej uvedlo 80 osob, tj. 62 %), lékárníka nebo farmaceutického laboranta (uvedlo 73 osob, tj. 56,6 %) a z příbalové informace v krabičce (uvedlo 69 osob, tj. 53,5 %). Všechny tyto tři zdroje jsem očekávala, protože jsou odborně kvalifikované a jsou na přímé cestě léku k pacientovi. Výrazně nižší procento osob (17,8 %, tj. 23 osob) uvedlo, že informace získává nejčastěji na internetu. Dá se z toho předpokládat, že informace získaná od lékaře, v lékárně nebo v příbalové informaci nebyla dle mínění těchto osob dostačující, a proto hledali ještě další zdroj. Nicméně drtivá většina respondentů (89,9 %) uvedla, že jejich finální informace o správném užívání léčivých přípravků je dostačující.

Další otázka se týkala toho, čím respondenti léčivé přípravky zapíjejí. V dotazníkovém šetření, kde bylo možné zadat i více odpovědí, uvedlo 120 osob (93 %) jako nápoj užívaný někdy k zapíjení léků vodu (některé odpovědi obsahovaly kombinaci odpovědí). Jen vodou zapíjí léky 79 respondentů, tj. 61 %. Zeleným nebo černým čajem někdy zapíjí léky 19 osob (14,7 %).

Porovnála jsem tyto údaje s výstupem šetření provedeného v nemocnicích společností DrugAgency v roce 2024. Pro přehlednost jsem výsledky dala do tabulky. V obou případech bylo možné vybrat více možností nápoje používaného k zapíjení léčivých přípravků.

Tabulka č. 14: Zapíjení léků

Nápoj, kterým se zapíjejí léky	Nemocnice	Dotazníkový průzkum mimo nemocnici
Voda	32,4 %	93,0 %
Čaj (zelený nebo černý)	97,1 %	14,7%
Minerální voda	26,5 %	12,4 %

Už na první pohled je vidět, že mimo nemocnici je výrazně častěji uváděn jako nápoj pro zapíjení léků voda. Naopak v nemocnicích je nejčastěji užívaným nápojem pro zapití léků čaj. Rozdíly u všech uvedených nápojů jsou statisticky významné, na hladině významnosti $p < 0,05$. Ukazuje to na velký problém se zapíjením léků hlavně v nemocnicích. Myslím si, že příčin je několik:

Čaj (většinou černý) je v nemocnici nápoj, který je obvykle nabízený ve dvou variantách, slazený a neslazený. Při hospitalizaci je to první věc, která se v konvici objeví na stolku (pokud má osoba problémy s pohybem jakéhokoli rázu) a vlastně obvykle jediný nápoj, který si můžete na chodbě natočit do skleničky nebo hrnečku. Je stále po ruce.

Pokud má pacient problémy s hybností (krátkodobé i dlouhodobé), tak nemusí zvládnout dojít si koupit jiný nápoj do kiosku v nemocnici. Stejně může mít problém si balenou vodu i donést. Pro osobu po operaci nebo s omezenou hybností může být obtížné s 1,5 litrovou lahví vody manipulovat a malých např. 0,5 litrových lahví by bylo potřeba velké množství.

Ne každému může donést a donese návštěva vhodný nápoj na zapití léků, tj. balenou vodu.

Kohoutkovou vodu si velká většina z nás doma natočí, ale v nemocnici? Tam to obvykle z hygienických důvodů neuděláme.

Viditelně je zde mnoho prostoru na zlepšení. Pacienty je třeba poučit, čím a jak léky zapíjet a také jim vhodný nápoj nějak zprostředkovat. Poučení by mohlo být součástí administrativy při příjmu do nemocnice, stejně jako je nutriční screening. Stačila by krátká edukace v 1-2 větách provedená zdravotní sestrou. Na chodbě by bylo možné umístit například plakát (barevný, názorný, s obrázky): „Čím zapíjet léky? Ideálním a doporučeným nápojem na zapití léků je čistá voda, která neovlivní účinek zapíjeného léku. Doporučené množství je alespoň 200 ml.“ K dispozici by mohly být velké barely s vodou (obsahují 18,9 litrů) na oddělení, a to buď zdarma v rámci stravovací jednotky nebo za nějakou přijatelnou úplatu. Nechodícím pacientům by bylo ovšem třeba tuto vodu alespoň pro zapíjení léků nabídnout a donést.

Informace ohledně správného zapíjení léčivých přípravků by mohla být šířena formou krátkých reklamních spotů v televizi, v rozhlasu nebo alespoň v čekárnách lékařů, kde už dnes můžeme vidět různá vzdělávací a reklamní videa. Zde by bylo možné také umístit obdobné plakáty jako v nemocnici. Zadavatelem by mohl být nejlépe Státní ústav pro kontrolu léčiv nebo Ministerstvo zdravotnictví.

V dotazníkovém šetření měli respondenti také odpovědět, **jakým množstvím nápoje léčivé přípravky zapíjejí**. Téměř 40 % respondentů odpovědělo, že léčivé přípravky zapíjí jen nejnutnějším množstvím nápoje, které bylo specifikováno jako 1-2 loky. Necelých 32 % uvedlo množství tekutiny používané k zapití léčivých přípravků 100 ml. S ohledem na to, že doporučené množství je 200-250 ml, jsou 1-2 loky opravdu málo a i zde je potřeba pacienty řádně poučit, nejlépe jako součást již výše zmíněné reklamní kampaně a edukace.

Téměř 70 % respondentů uvedlo, že léčivé přípravky užívá ve vztahu k jídlu dle doporučení lékaře/lékárníka/v příbalové informaci. Necelých 19 % užívá léky podle toho, kdy si vzpomenou. U těchto je třeba alespoň kladně ohodnotit, že léčivý přípravek vůbec užijí.

V předposlední otázce v dotazníkovém šetření měli respondenti hodnotit, zda se domnívají, že uvedené potraviny včetně nápojů a rostlinných přípravků obsažených v doplňcích stravy mohou ovlivnit účinek některých léčivých přípravků. Ptala jsem se tedy na **možné interakce**.

Při obecném dotazu na interakce je situace poměrně dobrá: 80,6 % respondentů si myslí, že účinek některých léčivých přípravků mohou ovlivnit některé potraviny, 94,5 % některé nápoje a 72,1 % některé doplňky stravy.

Při dotazech na konkrétní potraviny již odpovědi nebyly v tak vysokém procentu správné. Nejvíce možných interakcí přisoudili respondenti alkoholickým nápojům, kávě, tučným jídlům a mléku. Grapefruitový džus ohodnotilo jako nápoj s možnou interakcí 62 % respondentů, pomerančový džus 51 % respondentů. Je vidět, že se možnost interakce ovocných džusů již pomalu dostává do povědomí populace. Jen necelých 40 % respondentů si je vědomo možné interakce černého čaje a 43 % zeleného čaje.

Nejvíce odpovědí nevím, tj. nevíce nejistí, byli respondenti u třepatkovky, jinanu dvojlaločného a ženšenu, které jsou často obsaženy v doplňcích stravy. Varování ohledně možné interakce jsou obsažena v příbalových informacích léčivých přípravků. Příbalové informace jsou ovšem čím dál tím delší a tak se informace o významné interakci může přehlédnout. Myslím si, že např. u doplňků stravy se složkami s významným interakčním potenciálem by bylo užitečné nastavit povinnost upozorňovat na možné interakce na obalu doplňku stravy. Dnes je třeba v textech pro doplňky stravy používat schválená zdravotní a výživová tvrzení, která jsou dostupná ve formě tabulek. K dané „problematické“ složce by stačilo jen přidat povinnost uvést varování ohledně interakcí a upozornění, že pokud osoba užívá nějaké léčivé přípravky, má se dříve než začne užívat tento doplněk stravy poradit s lékařem nebo lékárníkem, zda je kombinace vhodná. Např. „Pokud užíváte nějaké léčivé přípravky, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem, než začnete tento doplněk stravy užívat.“

U kterých potravin respondenti vzájemné působení s některými léčivy neočekávají? U černého čaje, heřmánkového čaje, zelené/listové zeleniny neočekává interakci 30-40 % respondentů, u zeleného čaje téměř 30 %. To opět koresponduje s již výše uvedeným nápojem používaným pro zapíjení léků a s potřebou pacienty řádně poučit o stravování při užívání warfarinu.

Hledala jsem, zda existuje nějaká závislost ohledně správných odpovědí na možné interakce na pohlaví a dosaženém vzdělání – pro zhodnocení jsem vybrala odpovědi na interakci s grepovým džusem, s černým a zeleným čajem, s čajem z třezalky tečkované a s *Ginkgo biloba*.

U černého a zeleného čaje a *Ginkgo biloba* nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl závislý na pohlaví nebo vzdělání. U grapefruitového džusu ženy s vysokoškolským vzděláním odpověděly statisticky významně více „ano“ než ženy se středoškolským nebo základním vzděláním a také více než celá skupina mužů. U čaje z třezalky tečkované vyšlo více statisticky významných rozdílů, např. ženy odpověděly více „ano“ než muži, ženy s vysokoškolským vzděláním více než muži atd. Žádné obecně platné pravidlo odhaleno nebylo.

Je potěšující, že na otázku, u kterého léčivého přípravku je velmi důležité dodržovat doporučené složení stravy, odpovědělo téměř 82 % respondentů, že se jedná o warfarin.

Diskuse k vybraným kazuistikám. Je správné, když pacienti, kteří užívají léčivé přípravky, konzultují svůj záměr začít brát nějaký doplněk stravy s odborníkem na lékové interakce. Tato konzultace, minimálně v lékárně, by se měla stát pravidlem pro předcházení možných interakcí. Takto se první pacientka, která je léčena letrozolem dozvěděla, že doplněk stravy ze sóji, který působí antagonisticky, nelze doporučit.

Ve druhé kazuistice pacientka doplněk stravy nekonzultovala s odborníkem. Při léčbě warfarinem začala pro zlepšení kognice užívat *Ginkgo biloba*, které může účinek warfarinu potencovat. Dostavily se u ní krvácivé komplikace, které se projevíly jako menstruace. To jen podtrhává situaci, že se předepisující lékař musí pacientů opakovaně ptát, jaké doplňky stravy užívají, protože

mohou být zdrojem významných lékových interakcí, zvláště u antiagregační léčby a chemoterapie u onkologických pacientů.

U inhibitorů monoaminoxidázy je třeba dbát na složení stravy a nejlépe vynechat/případně omezit množství potravin s vysokým obsahem tyraminu. Pacienti by na to měli být upozorněni nejlépe už předepisujícím lékařem, dále při výdeji léčivého přípravku v lékárně a informaci by si potvrdili případným pročtením příbalové informace.

Osobně si myslím, že upozornění na významné interakce by mělo být i na krabicice léčivého přípravku. Např. ve formátu: „Pozor na interakce s jinými léčivými přípravky/potravinami/doplňky stravy. Poradte se s lékařem nebo lékárníkem.“ Obdobně jako se uvádí u léčivých přípravků, které mohou ovlivnit pozornost. „Přípravek může nepříznivě ovlivnit činnost vyžadující zvýšenou pozornost.“ Pomohlo by i důrazné upozorňování na významné interakce předepisovaného léčivého přípravku lékařem a poté při výdeji lékárníkem. Lékaři by se měli ptát svých pacientů nejen na užívané léčivé přípravky, ale i na doplňky stravy. Pak by bylo možné více potenciálních interakcí zachytit.

Obdobně by mohla být legislativou zakotvená povinnost uvádět na krabíčkách doplňků stravy s velkým interakčním potenciálem, jak již byl diskutováno výše.

Zvláštní pozornost si zaslouží třezalka tečkovaná a čaje, resp. extrakty z ní (často jako doplněk stravy ve formě kapek, tobolek nebo tablet). Třezalka tečkovaná je významným induktorem CYP3A4, který se účastní metabolismu velkého množství léků. To vede k oslabení účinku léčivých přípravků nebo k jejich neúčinnosti (pokud nejsou podávány ve formě pro-drug, pak je účinek silnější a projeví se nežádoucí účinky až toxicita).

3.7 Závěr

U většiny léčivých přípravků (léků) nehraje jejich užití v souvislosti s potravou významnou roli, někde může užití s potravou snižovat dráždění trávicího traktu. Důležité je užívání léků ve vztahu k jídlu vždy ve stejnou dobu. Jsou léky, které je třeba užívat **na lačno**, tj. jednu hodinu před jídlem nebo alespoň 2 hodiny po jídle (např. levothyroxin, takrolimus). Nebo naopak **s jídlem nebo po jídle** tj. 30 minut po zahájení konzumace nebo bezprostředně po konzumaci jídla (např. rivaroxaban). V anonymním dotazníkovém šetření téměř 70 % respondentů uvedlo, že léčivé přípravky užívá ve vztahu k jídlu dle doporučení lékaře/lékárníka/v příbalové informaci.

Studie při vývoji léků jsou prováděny se **zapíjením léků 200-250 ml vody**. Je třeba dbát na to, čím jsou léčivé přípravky zapíjeny. Naprosto nevhodné jsou čaje či ovocné šťávy. Cílem této práce bylo zjistit, čím jsou zapíjeny léčivé přípravky mimo prostředí nemocnic a jakým množstvím nápoje. V anonymním dotazníkovém šetření, ve kterém bylo možné zvolit více odpovědí, uvedlo 120 osob (93 %) vodu jako nápoj užívaný k zapíjení léků. Jen vodou zapíjí léky 79 respondentů, tj. 61 %. Zeleným nebo černým čajem zapíjí léky 19 osob (14,7 %). Zde je signifikantní rozdíl oproti průzkumu provedenému v nemocnicích, podle kterého vodu používá 32,4 % a čaj 97,1 % respondentů. Hypotéza se potvrdila, situace mimo nemocnici se naštěstí signifikantně liší a pacienti k zapití léčivého přípravku ve velké míře používají vodu. I tak je zde velký prostor pro vzdělávací reklamní kampaň na širokou veřejnost mimo nemocnice (v ambulantní sféře, v lékárnách, ve sdělovacích prostředcích) i v nemocnicích formou krátkých televizních spotů a reklamních plakátů. Přínosné by bylo zařazení krátké edukace v nemocnicích, v ambulantní sféře a i v lékárnách.

Mnohé **potraviny a doplňky stravy** mohou ovlivnit účinek léků. Druhým cílem této práce bylo zmapování povědomí o možné interakci některých potravin/nápojů/doplňků stravy. Patří sem například třezalka tečkovaná, grapefruitová šťáva, jinan dvojlaločný (*Ginkgo biloba*). Vliv může mít i nadměrný přísun vlákniny (např. *Psyllium*), která snižuje vstřebávání léků podaných perorálně

(ústí). Výsledky poskytly informace o znalostech některých interakcí a ukázaly, že je zde poměrně velký prostor pro zlepšení. Při obecném dotazu na možné interakce léčivých přípravků s některými potravinami/nápoji/doplňky stravy by případnou interakci očekávalo 80,6 %/94,5 % /72,1 % respondentů. Při dotazu na konkrétní interakci se očekávané kladné odpovědi pohybovaly v širokém rozmezí od 98,5 % pro alkoholické nápoje po 28,7 % pro heřmánkový čaj. Mnohým interakcím by bylo možné předejít, kdyby se na užívané doplňky stravy lékaři i lékárníci více ptali a v případě potřeby by na interakce pacienty upozorňovali. Pomohlo by též upozornění na krabičce s léčivými přípravky a doplňky stravy s velkým interakčním potenciálem. V odpovědích týkajících se interakcí nebyl nalezený žádný vzorec prolínající se otázkami s ohledem na pohlaví nebo dosažené vzdělání. Hypotéza, že ženy i muži s vysokoškolským vzděláním si jsou signifikantně více vědomi možných interakcí léčivých přípravků s potravinami se nepotvrdila.

Situaci s lékovými interakcemi v klinické praxi popisuje 6 kazuistik z databáze Ambulance klinické farmakologie VFN (třetí cíl byl naplněn). Kazuistiky dokumentují fakt, že je vždy lepší se na existenci možné interakce léčivého přípravku s potravinami (včetně doplňků stravy) zeptat odborníka, než se poté potýkat s nežádoucím účinkem touto interakcí způsobeným.

Lékem, při jehož užívání je složení stravy obzvláště důležité, je **warfarin**. Při jeho užívání se doporučuje stabilní příjem potravin obsahujících vitamín K. I zde je prostor ke zlepšení edukace pacientů, jak lékařem, tak lékárníkem, a to i s ohledem na pacienty často užívané doplňky stravy. Vhodná by byla i edukační videa, která by pacient mohl doma nebo v čekárně v klidu shlédnout. U lékaře i v lékárně je spěch a pacient ve stresu si toho moc nezapamatuje.

Interakcí potravin s léčivy je nepřehledné množství a není v lidských silách si je všechny pamatovat. Zdravotničtí pracovníci k tomuto účelu mohou v klinické praxi využívat různá kompendia lékových interakcí, a to nejlépe ve formě softwarových aplikací. Jejich využívání však dosud není patřičně rozšířeno.

4. Seznam použitých zdrojů

- BRIGUGLIO, Matteo; HRELIA, Silvana; MALAGUTI, Marco; SERPE, Loredana; CANAPARO, Roberto et al. 2018. *Food bioactive compounds and their interference in drug pharmacokinetic/pharmacodynamic profiles*. Online. *Pharmaceutics*. Vol. 10, no. 4, s. 277. ISSN 1999-4923. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040277>. [cit. 2024-06-01].
- BULTAS, Jan. Farmakogenetika, účinek léku a lékové interakce. *Remedia*. 2005, **15**(2), 115-119. ISSN 0862-8947. Dostupné také z: <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2005/2-2005/Farmakogenetika-ucinek-leku-a-lekove-interakce/e-9n-9K-bz.magarticle.aspx>
- DENG, Jianyuan; ZHU, Xiao; CHEN, Zongmeng; FAN, Chun Ho; KWAN, Him Shek et al., 2017. A Review of Food–Drug Interactions on Oral Drug Absorption. Online. *Drugs (New York, N.Y.)*, Vol. 77, no. 17, s. 1833-1855. ISSN 0012-6667. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0832-z>. [cit. 2024-06-11].
- Doplňky stravy u onkologických pacientů: Co má smysl doporučit a před čím varovat? *Practicus*. 2023, **22**(2), 31-32. ISSN 1213-8711. Dostupné také z: <http://www.practicus.eu/file/9377ef4214d03109e6b7240607a6eac3/148/Practicus2023-02-br.pdf>
- EDUKAFARM, 2004. *Lékové interakce - skrytá hrozba*. Online. EDUKAFARM: Vzdělávání v oblasti "OTC" a "RX" léčiv. 20. 11. 2004. Dostupné z: <http://www.edukafarm.cz/c456-lekove-interakce-skryta-hrozba>. [cit. 2024-07-12].
- FRASSOVÁ, Z. a Jana RUDÁ KUČEROVÁ. Ostropestřec mariánský (*Silybum marianum*) jako podpůrný fytotherapeutický prostředek v onkologii. *Klinická onkologie*. 2017, **30**(6), 426-432. ISSN 0862-495X. Dostupné z: <https://doi.org/10.14735/amko2017426>
- GRUNDMANN, Milan. Interakce léků s potravou. 1. *Interní medicína pro praxi*. 2000, **2**(7), 350-351. ISSN 1212-7299
- GRUNDMANN, Milan. Interakce léků s potravou. 2. *Interní medicína pro praxi*. 2000, **2**(9), 446-447. ISSN 1212-7299.
- GRUNDMANN, Milan. Lékové interakce s kofeinem 1. *Interní medicína pro praxi*. 2001, **3**(4), 187-188. ISSN 1212-7299. Dostupné také z: <https://www.solen.cz/pdfs/int/2001/04/12.pdf.E>
- HOLÝ, Jiří a Marie PEŠKOVÁ. Lékové interakce - aktuálně a prakticky. *Kardiologická revue – Interní medicína*. 2020, **22**(3), 103-107. ISSN 2336-288x. Dostupné také z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2020-3-25/lekove-interakce-aktualne-a-prakticky-125137>
- HONZÁK, Radkin. Možné interakce nejčastěji užívaných herbálních prostředků. *PsychoSom* [online]. 2017, **15**(2) [cit. 2024-06-25]. ISSN 1214-6102. Dostupné z: <http://www.psychosom.cz>
- CHEN, Mei Ling; LESKO, Lawrence a WILLIAMS, Roger L., 2001. Measures of exposure versus measures of rate and extent of absorption. Online. *Clinical pharmacokinetics*. Vol. 40, no. 8, s. 565-572. ISSN 0312-5963. Dostupné z: <https://doi.org/10.2165/00003088-200140080-00001>. [cit. 2024-06-10]

CHOCENSKÁ, Eva. Doplnky stravy při léčbě onkologických onemocnění. *Interní medicína pro praxi*. 2012, **14**(2), 85-86. ISSN 1212-7299. Dostupné také z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2012/02/11.pdf>

KOUSALOVÁ, Lucie; BARANOVÁ, Jana a ANZENBACHER, Pavel. Lékové interakce na úrovni cytochromů P450 - Část 1. Interakce na úrovni CYP3A4. *Klinická farmakologie a farmacie*, 2003, roč. 17, č. 3-4, s. 151-157. ISSN: 1212-7973.

KOZÁKOVÁ, Šárka, Roman GONĚC, Jitka RYCHLÍČKOVÁ a Jan JUŘICA. Nejčastější lékové interakce u protinádorových léčiv. *Onkologie*. 2018, **12**(6), 283-286. ISSN 1802-4475. Dostupné z: <https://doi.org/10.36290/xon.2018.051>

KUŘÍKOVÁ, Blanka, Jiří STRANYÁNEK, Martina PÍŠKOVÁ a Eva ANZENBACHEROVÁ. Vliv vrbovky růžové na metabolismus warfarinu a diklofenaku. *Zdravotnictví a medicína. Sestra*. 2014, **2014**(17), 30. ISSN 2336-2987. Dostupné také z: <https://zdravi.euro.cz/clanky/vliv-vrbovky-ruzove-na-metabolizmus-warfarinu-a-diklofenaku/>

KVĚTINA, Jaroslav a Milan GRUNDMANN. Farmakologické interakce. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2003, **17**(1), 17-21. ISSN 1212-7973. Dostupné také z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2003/01/04.pdf>

Lékové interakce v roce 2021 - 1. část. *Farmakoterapeutické informace*. 2022, 2022(2), 1-4. ISSN 1211-0647. Dostupné také z: <https://www.sukl.cz/sukl/fi-unor-2022>

Lékové interakce v roce 2021 - 2. část. *Farmakoterapeutické informace*. 2022, 2022(3), 1-4. ISSN 1211-0647. Dostupné také z: <https://www.sukl.cz/sukl/fi-brezen-2022>

LIANG, YU, LI, SIQI, CHEN, LIGONG, 2015. The physiological role of drug transporters. Online. *Protein & cell*. Vol. 6, no. 5, s 334-350. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s13238-015-0148-2>. [cit. 2024-07-01].

MATĚJKOVÁ, Miroslava. Dietní opatření při hyperkalemii. *Medicína pro praxi*. 2014, **11**(2), 81-82. ISSN 1214-8687. Dostupné také z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2014/02/08.pdf>

MATÝŠKOVÁ, Miloslava. Warfarin, potrava a potravinové doplňky. *Interní medicína pro praxi*. 2010, **12**(2), 87-91. ISSN 1212-7299. Dostupné také z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2010/02/07.pdf>

Inhibitory monoaminoxidázy se vracují do hry. *Medical tribune*. 2013, **9**(1). ISSN 1214-8911. Dostupné také z: <http://www.tribune.cz/tituly/mtr>

Pozor na interakce při onkologické léčbě. *Medical tribune*. 2019, **15**(9). ISSN 1214-8911. Dostupné také z: <http://www.tribune.cz/tituly/mtr>

MILOSAVLJEVIC, Aleksandra a BARNES, Jo, 2023. Ganoderma lucidum. Online. *Journal of primary health care*. Roč. 15, č. 3, s. 290-292. ISSN 1172-6156. Dostupné z: <https://doi.org/10.1071/HC23105>. [cit. 2024-07-11].

MOULY, Stéphane; LLORET-LINARES, Célia; SELIER, Pierre-olivier; SENE, Damien a BERGMANN, J.-F. Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John's Wort? Online. *Pharmacological research*. 2017, roč. 118, s. 82-92. ISSN 1043-6618. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.09.038>. [cit. 2024-07-07]

MUNTINGH, G., 2011. An overview of interactions between grapefruit juice and drugs. Online. *S Afr Pharm J*. Vol. 78, no. 8, s. 40-45. Dostupné z:

[https://repository.up.ac.za/bitstream/handle/2263/17431/Muntingh_An\(2011\).pdf?sequence=1](https://repository.up.ac.za/bitstream/handle/2263/17431/Muntingh_An(2011).pdf?sequence=1)

NEUWIRTHOVÁ, Jana, Břetislav GÁL, Pavla URBÁNKOVÁ a Pavel SMILEK.

Imunostimulační a protinádorový účinek extraktů z Reishi a Coriolu na úrovni klinických studií a stav jejich zavedení do praxe. *Klinická onkologie*. 2020, **33**(6), 426-434. ISSN 0862-495X.

Dostupné také z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/klinicka-onkologie/2020-6-8/imunostimulacni-a-protinadorovy-ucinek-extraktu-z-reishi-a-coriolu-na-urovni-klinickyh-studii-a-stav-jejich-zavedeni-do-praxe-125202>

NICHOLLS, Glynis a Kuresh YODIM. Drug Transporters: Volume 1: Role and Importance in ADME and Drug Development. *RSC Drug Discovery Series* No. 54. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2016. ISBN 978-1-78262-069-3.

PECHAN, Lydie. Omezovat konzumaci zeleniny při léčbě warfarinem a ethylbiskumacetátem? *Interní medicína pro praxi*. 2008, **10**(12), 581-582. ISSN 1212-7299.

Dostupné také z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2008/12/10.pdf>

PRAŠKO, Ján a Hana PRAŠKOVÁ. Farmakoterapie deprese. *Psychiatrie pro praxi*. 2006, **7**(5), 214-224. ISSN 1213-0508. Dostupné také z:

<https://www.psychiatriepropraxi.cz/pdfs/psy/2006/05/04.pdf>

PROKEŠ, Michal. Interakce léků s alkoholem. *Florence*. 2006, **2**(9), 40-41. ISSN 1801-464X.

PROKEŠ, Michal. Přehled odborných studií vyhledávajících lékové interakce a rizikové kombinace léků v preskripci lékařů. *Revizní a posudkové lékařství. Listy revizního lékařství*. 2009, **12**(1), 3-15. ISSN 1214-3170. Dostupné také z:

<https://www.prolekare.cz/casopisy/listy/2009-1/prehled-odbornych-studii-vyhledavajicich-lekove-interakce-a-rizikove-kombinace-leku-v-preskripci-lekaru-5223>

PROKEŠ, Michal. Silvestrovské téma – alkohol a léky. *Medical tribune*. 2012, **8**(26), A7. ISSN 1214-8911. Dostupné také z: <http://www.tribune.cz/tituly/mtr/archiv/495>

RAZMOVSKI-NAUMOVSKI, Valentina; KIMBLE, Benjamin; LAURENTI, Daunia; NAMMI, Srinivas; NORIMOTO, Hisayoshi et al., 2022. Polysaccharide Peptide Extract From Coriolus versicolor Increased T_{max} of Tamoxifen and Maintained Biochemical Serum Parameters, With No Change in the Metabolism of Tamoxifen in the Rat. Online. *Frontiers in pharmacology*. Vol. 13, s. 857864-857864. ISSN 1663-9812. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.857864>. [cit. 2024-07-09].

RODRIGUEZ, Veronika, 2024. Skrytý problém českých nemocnic: zapíjení léků čajem. Někdy pak nemusí zabrat, objevily se i závažné případy. Online. *Lidovky*. ISSN 1213-1385. Dostupné z:

https://www.lidovky.cz/domov/nemocnice-caj-leky-nevhodne-zapijeni-zdravotnici-pacienti-problemy-skody.A240410_200051_ln_domov_lvot [cit. 2024-04-11]

RUDOLF, Kamil a Josef MALÝ. Co by měl lékárník vědět o lékových interakcích a nežádoucích účincích kardiovaskulární terapie. *Praktické lékařství*. 2010, **6**(5), 240-243. ISSN 1801-2434.

Dostupné také z: <http://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2010/05/06.pdf>

SAITO, Mitsuo; HIRATA-KOIZUMI, Mutsuko; MATSUMOTO, Mariko; URANO, Tsutomu a HASEGAWA, Ryuichi, 2015. Undesirable effects of citrus juice on the pharmacokinetics of drugs: Focus on recent studies. Online. *Drug safety*. Vol. 28, no. 8, s. 677-694. ISSN 0114-5916.

Dostupné z: <https://doi.org/10.2165/00002018-200528080-00003>. [cit. 2024-06-10].

SINGH, Brahma N. a MALHOTRA, Bimal K., 2004. Effects of Food on the Clinical Pharmacokinetics of Anticancer Agents: Underlying Mechanisms and Implications for Oral Chemotherapy. Online. *Clinical Pharmacokinetics*. Vol. 43, no. 15, s. 1127-1156. ISSN 1179-1926. Dostupné z: <https://doi.org/10.2165/00003088-200443150-00005>. [cit. 2024-07-01].

SKÁLOVÁ, Lenka a Iva BOUŠOVÁ. *Metabolismus léčiv a jiných xenobiotik*. Praha: Karolinum, 2011. ISBN 978-80-246-1917-0.

SLÍVA, Jiří a Jitka PATOČKOVÁ. Lékové interakce grapefruitové šťávy a vybraných fytofarmak. *Postgraduální medicína*. 2007, 9(4), 389-394. ISSN 1212-4184.

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV (SÚKL), 2024c. *Abirateron Aristo*. Online. Aktualizace registračních údajů 9. 7. 2024. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0266427. [cit. 2024-06-28].

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV (SÚKL), 2024h. *Aurorix*. Online. Aktualizace registračních údajů 9. 7. 2024. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0267060. [cit. 2024-06-28].

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV (SÚKL), 2024j. *Doxorubicin medac*. Online. Aktualizace registračních údajů 9. 7. 2024. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0158139. [cit. 2024-06-29].

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV (SÚKL), 2024k. *Cyclophosphamide Accord*. Online. Aktualizace registračních údajů 9. 7. 2024. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0279384. [cit. 2024-06-29].

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV (SÚKL), 2024b. *Doxybene*. Online. Aktualizace registračních údajů 9. 7. 2024. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0004014. [cit. 2024-06-28].

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV (SÚKL), 2024d. *Furorese*. Online. Aktualizace registračních údajů 9. 7. 2024. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0056807. [cit. 2024-06-28].

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV (SÚKL), 2024e. *Furosemid Slovakofarma*. Online. Aktualizace registračních údajů 9. 7. 2024. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0266427. [cit. 2024-06-28].

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV (SÚKL), 2024i. *Lamictal*. Online. Aktualizace registračních údajů 9. 7. 2024. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0237781. [cit. 2024-06-29].

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV (SÚKL), 2024f. *Letmylan*. Online. Aktualizace registračních údajů 9. 7. 2024. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0268952. [cit. 2024-06-28].

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV (SÚKL), 2024l. *Paclitaxel Ebewe*. Online. Aktualizace registračních údajů 9. 7. 2024. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0191732. [cit. 2024-06-28].

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV (SÚKL), 2024a. *Pyera*. Online. Aktualizace registračních údajů 9. 7. 2024. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0272979. [cit. 2024-06-28].

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV (SÚKL), 2024ch. *Trozel*. Online. Aktualizace registračních údajů 9. 7. 2024. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0138852. [cit 2024-06-28].

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV (SÚKL), 2024g. *Warfarin Orion*. Online. Aktualizace registračních údajů 9. 7. 2024. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0094113. [cit 2024-06-28].

SUCHOPÁR, Josef, 2019. *Interakce léčiv a nápojů*. Online prezentace. Olomouc: Interakční akademie DrugAgency, 12. dubna 2019. Dostupné z: https://www.solen.cz/incpdfs/inf-990001-0000_10_004.pdf. [cit. 2024-06-12].

SUCHOPÁR, Josef, Michal PROKEŠ a Štěpán SUCHOPÁR. Lékové interakce s potravou, jejími složkami a nápoji. *Farmakoterapeutická revue*. 2019, 4(3), 419-430. ISSN 2533-6878.

SUCHÝ, David. Lékové interakce warfarinu s běžně používanými léčivy a potravinovými doplňky. *Praktické lékárenství*. 2006, (6), 268-269. ISSN 1801-2434. Dostupné také z: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2006/06/06.pdf>

SVĚTLÍK, Svatopluk, Karolína HRONOVÁ a Ondřej SLANAŘ. Fenotypizace enzymů podílejících se na metabolismu léčiv. *Česká a slovenská farmacie*. 2012, 61(3), 115-126. ISSN 1210-7816. Dostupné také z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-farmacie/2012-3-10/fenotypizace-enzymu-podilejicich-se-na-metabolizmu-leciv-38555>

SYCHROVÁ, Alice. Rostlinné přípravky a jejich lékové interakce v běžné ambulantní praxi. *Medicína pro praxi*. 2021, 18(4), 266-273. ISSN 1214-8687. Dostupné z: <https://doi.org/10.36290/med.2021.045>

SYCHROVÁ, Alice. Rostlinné přípravky a jejich lékové interakce v běžné ambulantní praxi. *Medicína pro praxi*. 2021, 18(4), 266-273. ISSN 1214-8687. Dostupné z: <https://doi.org/10.36290/med.2021.045>

ŠMÍDOVÁ, Zuzana. Histamin a tyramin v potravě a jejich vliv na zdraví. *Výživa a potraviny*. 2018, 73(5), 118-121. ISSN 1211-846X.

TESAŘ, Ondřej, Veronika MĚRKOVÁ, Martin DOSEDĚL a Josef MALÝ. Potrava jako důležitá součást maximalizace účinku a minimalizace rizik farmakoterapie - absorpce a gastrointestinální tolerance. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2020, 34(3), 108-115. ISSN 1212-7973. Dostupné z: <https://doi.org/10.36290/far.2020.020>

TŮMOVÁ, Lenka a Jana BAJEROVÁ. *Hypericum perforatum* - interakce s ostatními léky (II). *Praktické lékárenství*. 2006a, (3), 145-146. ISSN 1801-2434. Dostupné také z: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2006/03/11.pdf>

TŮMOVÁ, Lenka a Jana BAJEROVÁ. *Hypericum perforatum*: interakce s ostatními léky. *Praktické lékárenství*. 2006b, (1), 28-30. ISSN 1801-2434. Dostupné také z: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2006/01/08.pdf>

TWEEDIE, D; POLLI, J W; BERGLUND, E Gil; HUANG, S M; ZHANG, L et al., 2013. Transporter Studies in Drug Development: Experience to Date and Follow-Up on Decision Trees From the International Transporter Consortium. Online. *Clinical pharmacology and therapeutics*. Vol. 94, no. 1, s. 113-125. ISSN 0009-9236. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.77>. [cit. 2024-06-25].

- VOLÁKOVÁ, Jindřiška. Farmaceutická péče o pacienty s onkologickým onemocněním – nežádoucí účinky. *Praktické lékárenství*. 2012, **8**(6), 275-278. ISSN 1801-2434. Dostupné také z: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2012/06/06.pdf>
- VOLNÝ, Tomáš. Interakce s třezalkou. *Časopis českých lékárníků*. 2011, **83**(10), 30. ISSN 1211-5134.
- VRANÍKOVÁ, Barbora a Jan GAJDZIOK. Biologická dostupnost léčiva a možnosti jejího ovlivňování. *Česká a slovenská farmacie*. 2015, **64**(1-2), 7-13. ISSN 1210-7816. Dostupné také z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-farmacie/2015-1-2-1/biologicka-dostupnost-leciva-a-moznosti-jejeho-ovlivnovani-52403>
- VRANOVÁ, Vilma a Jan ŠALOUN. Fytofarmaka v onkologické léčbě - 1. díl. *Onkologie*. 2021, **15**(5), 247-251. ISSN 1802-4475. Dostupné také z: https://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-202105-0007_fytofarmaka_v_onkologicke_lecbe_-_1_dil.php
- WENKE, Maxmilián. *Farmakologie: učebnice pro lékařské fakulty*. 2. vyd. Praha: Avicenum, 1990. Učebnice pro lékařské fakulty. ISBN 80-201-0028-8.
- WILLIAMS, L; DAVIS, J; LOWENTHAL, D., 1993. The influence of food on the absorption and metabolism of drugs, *Medical Clinics of North America*, Vol. 77, no. 4, s. 815-829, ISSN 0025-7125. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)30226-7](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)30226-7).
- YANG, Xiao-xia; HU, Ze-ping; DUAN, Wei; ZHU, Yi-zhun a ZHOU, 2016. Shu-feng. Drug-Herb Interactions: Eliminating Toxicity with Hard Drug Design. Online. *Current pharmaceutical design*. Vol. 12, no. 35, s. 4649-4664. ISSN 1381-6128. Dostupné z: <https://doi.org/10.2174/138161206779010440>. [cit. 2024-07-11]
- ZHANG Meng, Xia LUO, Bing DENG, Bihua MA, Liming. Evaluating the effect of Ganoderma lucidum polysaccharides on five cytochrome P450 isozymes with cocktail probe drugs in rats by LC-MS/MS. 2019. Online. *Journal of pharmaceutical research*. ISSN 2573-962X. Dostupné z: <https://doi.org/10.33140/jpr.04.01.05>. [cit. 2024-07-23].

5. Přílohy

5.1 Dotazník

Dotazník k diplomové práci

Údaje v dotazníku budou anonymně použity pro diplomovou práci ve studijním programu Výživa dospělých a dětí na téma Interakce léků s potravinami. Dotazník obsahuje 15 otázek
Děkuji za Vaši ochotu a čas.



1. Pohlaví:

- Muž
- Žena
- Jiné



2. Věková kategorie:

- méně než 18 let
- 18 – 29 let
- 30 – 39 let
- 40 – 49 let
- 50 – 59 let
- 60 – 69 let
- 70 – 79 let
- 80 let a více



3. Vaše nejvyšší dosažené vzdělání:

- Základní
- Středoškolské
- Vysokoškolské



4. Užíváte nějaký **léčivý přípravek** (lék) na recept nebo volně prodejný?

- Ne
- Ano, obvykle jen krátkodobě při výskytu obtíží
- Ano, dlouhodobě 1 léčivý přípravek (lék)
- Ano, dlouhodobě 2 léčivé přípravky (léky)
- Ano, dlouhodobě 3-5 léčivých přípravků (léků)
- Ano, dlouhodobě více než 5 léčivých přípravků (léků)

5. Užíváte nějaký **doplňěk stravy**? Doplňěk stravy je koncentrovaný zdroj vitamínů, minerálů nebo jiných látek upravený např. do tobolek, tablet, extraktu v lahvičce s kapátkem apod.

- Ne
- Ano, krátkodobě, při výskytu obtíží
- Ano, dlouhodobě



6. Informace o **správném užívání** léčivého přípravku (léku) získáváte nejčastěji (můžete označit více odpovědí):

- Od lékaře
- Od lékárníka nebo farmaceutického asistenta v lékárně
- Od zdravotní sestry
- Z příbalové informace, která je přiložená v krabičce s lékem
- Od známých, příbuzných
- Vycházím z vlastní předchozí zkušenosti
- Z internetu
- Z jiného zdroje
- Správné užívání léků neřeším

7. Domníváte se, že dostáváte dostatečné informace o správném užívání léčivých přípravků (léků) od zdravotnických pracovníků nebo při výdeji v lékárně?

- Ano
- Spíše ano
- Spíše ne
- Ne



8. Čím zapijíte léčivé přípravky (léky) (můžete označit více odpovědí)?

- Nezapíjím
- Vodou
- Minerální vodou
- Slazeným syceným nápojem (kofola, sprite, ...)
- Džusem (např. pomerančovým, grapefruitovým, jablečným...)
- Čajem ovocným
- Čajem zeleným nebo černým
- Čajem z třezalky

- Čajem z jiných bylin
- Mlékem
- Kávou
- Alkoholickým nápojem
- Jinou tekutinou

9. Jakým množstvím nápoje léčivé přípravky (léky) zapijíte?

- Nezapíjím
- 1-2 loky (nejnutnější množství)
- Asi 100 ml
- Asi 200 ml
- Více než 200 ml

⋮

10. Jak užíváte léčivé přípravky (léky) v závislosti na jídle?

- Některé na lačno, jiné s jídlem nebo brzy po jídle, řídím se doporučením lékaře/lékárníka/v příbalové infor...
- Na lačno (alespoň 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle), případná doporučení ohledně užívání v zá...
- S jídlem nebo brzy po jídle, případná doporučení ohledně užívání v závislosti na jídle nesleduji
- Podle toho, kdy si vzpomenu (někdy na lačno, jindy s jídlem nebo po jídle)

11. Myslíte si, že některé **potraviny** mohou ovlivnit účinek léčivých přípravků (léků)?

- Ano, mohou ovlivnit, ale jen pokud jsou léčivé přípravky a potraviny užity ve stejný okamžik
- Ano, mohou ovlivnit, pokud jsou užity s malým časovým odstupem (max. 1 hodina)
- Ano, mohou ovlivnit, i když jsou užity i s větším časovým odstupem (několik hodin)
- Ne, nemohou ovlivnit
- Nevím

12. Myslíte si, že některé **nápoje** mohou ovlivnit účinek léčivých přípravků (léků)?

- Ano, mohou ovlivnit, ale jen pokud jsou léčivé přípravky a doplňky stravy užity ve stejný okamžik
- Ano, mohou ovlivnit, pokud jsou užity s malým časovým odstupem (max. 1 hodina)
- Ano, mohou ovlivnit, i když jsou užity i s větším časovým odstupem (několik hodin)
- Ne, nemohou ovlivnit
- Nevím

⋮

13. Myslíte si, že některé **doplňky stravy** mohou ovlivnit účinek léčivých přípravků (léků)?

- Ano, mohou ovlivnit, ale jen pokud jsou léčivé přípravky a doplňky stravy užity ve stejný okamžik
- Ano, mohou ovlivnit, pokud jsou užity s malým časovým odstupem (max. 1 hodina)
- Ano, mohou ovlivnit, i když jsou užity i s větším časovým odstupem (několik hodin)
- Ne, nemohou ovlivnit
- Nevím



14. U uvedených potravin a nápojů označte, zda si myslíte, že mohou ovlivnit účinnost některých léčivých přípravků (léků):

	Ano	Ne	Nevím
Voda	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sycené nápoje (sycené ...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Grapefruitový džus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pomerančový džus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Jablečný džus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mléko	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Ovocný čaj	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Černý čaj	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zelený čaj	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Čaj z třezalky tečkované	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Heřmánkový čaj	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Káva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alkoholické nápoje (nap...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zelená / listová zelenina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tučná jídla	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Jídla s vysokým obsahe...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Potraviny obsahující vel...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Česnek	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ženšen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Třepatkovka (Echinacea)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Jinan dvojlaločný (Ginkg...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

⋮

15. Typickým příkladem léčivého přípravku (léku), při jehož užívání je velmi důležité dodržovat doporučené složení potravy je:

- Ibuprofen
- Warfarin
- Vitamín C

5.2 Shrnutí odpovědí

Věkové kategorie	Počet	Procenta
18 – 29 let	38	29,5
50 – 59 let	30	23,3
40 – 49 let	19	14,7
30 – 39 let	18	14,0
60 – 69 let	12	9,3
méně než 18 let	4	3,1
80 let a více	4	3,1
70 – 79 let	4	3,1

Vzdělání	počet	procenta
Středoškolské	83	64,3
Vysokoškolské	41	31,8
Základní	5	3,9

Užívání léčivých přípravků	počet	%
Ano, obvykle jen krátkodobě při výskytu obtíží	39	30,2
Ano, dlouhodobě 1 léčivý přípravek (lék)	36	27,9
Ne	26	20,2
Ano, dlouhodobě 2 léčivé přípravky (léky)	12	9,3
Ano, dlouhodobě 3-5 léčivých přípravků (léků)	10	7,8
Ano, dlouhodobě více než 5 léčivých přípravků (léků)	5	3,9
Neuvedeno	1	0,8

Užívání doplňků stravy	počet	%
Ano, dlouhodobě	52	40,3
Ano, krátkodobě, při výskytu obtíží	43	33,3
Ne	33	25,6
Neuvedeno	1	0,8

Zdroj informací o správném užívání léčivých přípravků	počet	%
Od lékaře	80	62,0
Od lékárníka nebo farmaceutického asistenta v lékárně	73	56,6
Z příbalové informace, která je přiložená v krabičce s lékem	69	53,5
Z internetu	23	17,8
Vycházím z vlastní předchozí zkušenosti	16	12,4
Od známých, příbuzných	15	11,6
Od zdravotní sestry	5	3,9
Z jiného zdroje	2	1,6

Dostatečnost informace o správném užívání	počet	%
Spíše ano	59	45,7
Ano	57	44,2
Spíše ne	9	7,0
Ne	3	2,3
Neuvedeno	1	0,8

Čím zapijíte léčivé přípravky	počet	%
Vodou	120	93,0
Čajem zeleným nebo černým	19	14,7
Minerální vodou	16	12,4
Čajem ovocným	15	11,6
Čajem z jiných bylin	7	5,4
Nezapíjím	5	3,9
Džusem (např. pomerančovým, grapefruitovým, jablečným...)	4	3,1
Kávou	4	3,1
Mlékem	3	2,3
Slazeným syceným nápojem (kofola, sprite, ...)	3	2,3
Alkoholickým nápojem	2	1,6
Jinou tekutinou	1	0,8

Množství nápoje k zapití léků	počet	%
1-2 loky (nejnutnější množství)	51	39,5
Asi 100 ml	41	31,8
Asi 200 ml	30	23,3
Více než 200 ml	5	3,9
Nezapíjím	2	1,6

Užívání léčivých přípravků ve vztahu k jídlu	počet	%
Některé na lačno, jiné s jídlem nebo brzy po jídle, řídím se doporučením lékaře/lékařníka/v příbalové informaci v krabičce	88	68,2
Podle toho, kdy si vzpomenu (někdy na lačno, jindy s jídlem nebo po jídle)	24	18,6
Na lačno (alespoň 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle), případná doporučení ohledně užívání v závislosti na jídle nesleduji	9	7,0
S jídlem nebo brzy po jídle, případná doporučení ohledně užívání v závislosti na jídle nesleduji	6	4,7
neuvedeno	2	1,6

Vliv potravin na účinek léčivých přípravků	počet	%
Ano, mohou ovlivnit, i když jsou užity i s větším časovým odstupem (několik hodin)	55	42,6
Ano, mohou ovlivnit, pokud jsou užity s malým časovým odstupem (max. 1 hodina)	29	22,5
Nevím	23	17,8
Ano, mohou ovlivnit, ale jen pokud jsou léčivé přípravky a potraviny užity ve stejný okamžik	20	15,5
Ne, nemohou ovlivnit	1	0,8
Neuvedeno	1	0,8

Vliv nápojů na účinek léčivých přípravků	počet	%
Ano, mohou ovlivnit, i když jsou užity i s větším časovým odstupem (několik hodin)	59	45,7
Ano, mohou ovlivnit, pokud jsou užity s malým časovým odstupem (max. 1 hodina)	31	24,0
Ano, mohou ovlivnit, ale jen pokud jsou léčivé přípravky a doplňky stravy užity ve stejný okamžik	19	14,7
Nevím	19	14,7
Neuvedeno	1	0,8

Vliv doplňku stravy na účinek léčivého přípravku	počet	%
Ano, mohou ovlivnit, i když jsou užity i s větším časovým odstupem (několik hodin)	63	48,8
Nevím	30	23,3
Ano, mohou ovlivnit, pokud jsou užity s malým časovým odstupem (max. 1 hodina)	18	14,0
Ano, mohou ovlivnit, ale jen pokud jsou léčivé přípravky a doplňky stravy užity ve stejný okamžik	12	9,3
Ne, nemohou ovlivnit	5	3,9
Neuvedeno	1	0,8

5.3 Statistické zpracování

Grapefruitový džus

Grapefruitový džus	Celkový počet odpovědí	Počet odpovědí ano	Procentuální zastoupení odpovědí ano
Všichni	108	67	62,0
Ženy	70	45	64,3
Muži	38	22	57,9
Ženy VŠ	23	19	82,6
Ženy SŠ a základní	47	26	55,3
Muži VŠ	14	8	57,1
Muži SŠ a základní	24	14	58,3

Grapefruitový džus - statistické zpracování							
	Všichni	Ženy	Muži	Ženy VŠ	Ženy SŠ a základní	Muži VŠ	Muži SŠ a základní
Všichni		0,7635915	0,65559744	0,06072782	0,43544738	0,72797204	0,73967209
Ženy	0,7635915		0,51782074	0,10282269	0,33405179	0,62031754	0,60824486
Muži	0,65559744	0,51782074		0,04915863	0,81686884	0,97115809	0,97976774
Ženy VŠ	0,06072782	0,10282269	0,04915863		0,02679192	0,09929876	0,07406026
Ženy SŠ a zákl.	0,43544738	0,33405179	0,81686884	0,02679192		0,91270189	0,81541045
Muži VŠ	0,72797204	0,62031754	0,97115809	0,09929876	0,91270189		0,95768275
Muži SŠ a zákl.	0,73967209	0,60824486	0,97976774	0,07406026	0,81541045	0,95768275	

Na základě výsledků Mann-Whitneyho testu můžeme určit, kdo odpověděl statisticky významně více "ano" v následujících porovnáních:

1. **Muži vs. Ženy VŠ:**
 - Ženy s vysokoškolským vzděláním odpověděly "ano" statisticky významně více než muži. To znamená, že procento odpovědí "ano" je vyšší u žen s vysokoškolským vzděláním ve srovnání s muži.
2. **Ženy VŠ vs. Ženy SŠ a Základní:**
 - Ženy s vysokoškolským vzděláním odpověděly "ano" statisticky významně více než ženy se středoškolským a základním vzděláním. To znamená, že procento odpovědí "ano" je vyšší u žen s vysokoškolským vzděláním ve srovnání s ženami se středoškolským a základním vzděláním.

Černý čaj

Černý čaj	Celkový počet odpovědí	Počet odpovědí ano	Procentuální zastoupení odpovědi ano
Všichni	108	45	41,7
Ženy	70	33	47,1
Muži	38	12	31,6
Ženy VŠ	23	11	47,8
Ženy SŠ a základní	47	22	46,8
Muži VŠ	14	3	21,4
Muži SŠ a základní	24	9	37,5

Černý čaj- statistické zpracování							
	Všichni	Ženy	Muži	Ženy VŠ	Ženy SŠ a základní	Muži VŠ	Muži SŠ a základní
Všichni		0,47428096	0,275744711	0,591574543	0,555334398	0,1476995	0,710902215
Ženy	0,47428096		0,119780521	0,958941333	0,974348127	0,07887913	0,417617083
Muži	0,275744711	0,119780521		0,21143278	0,158132883	0,486078077	0,640403768
Ženy VŠ	0,591574543	0,958941333	0,21143278		0,942361102	0,117531945	0,486638278
Ženy SŠ a zákl.	0,555334398	0,974348127	0,158132883	0,942361102		0,094742152	0,461896574
Muži VŠ	0,1476995	0,07887913	0,486078077	0,117531945	0,094742152		0,319394494
Muži SŠ a zákl.	0,710902215	0,417617083	0,640403768	0,486638278	0,461896574	0,319394494	

Statistické porovnání procentuálního zastoupení odpovědi „ano“ bylo provedeno pomocí Mann-Whitneyho testu. Nicméně, u černého čaje žádné statisticky významné rozdíly (p -hodnota $< 0,05$) nebyly nalezeny mezi žádnými skupinami v této analýze.

Zelený čaj

Zelený čaj	Celkový počet odpovědí	Počet odpovědí ano	Procentuální zastoupení odpovědi ano
Všichni	108	48	44,4
Ženy	70	35	50,0
Muži	38	13	34,2
Ženy VŠ	23	11	47,8
Ženy SŠ a základní	47	24	51,1
Muži VŠ	14	4	28,6
Muži SŠ a základní	24	9	37,5

Zelený čaj - statistické zpracování							
	Všichni	Ženy	Muži	Ženy VŠ	Ženy SŠ a základní	Muži VŠ	Muži SŠ a základní
Všichni		0,47029273	0,27406254	0,77080074	0,45036151	0,26244346	0,5382479
Ženy	0,47029273		0,11736796	0,86123976	0,91309424	0,14653217	0,29446017
Muži	0,27406254	0,11736796		0,29949474	0,1226302	0,71279679	0,80040158
Ženy VŠ	0,77080074	0,86123976	0,29949474		0,80612572	0,26152928	0,48663828
Ženy SŠ a zákl.	0,45036151	0,91309424	0,1226302	0,80612572		0,14420585	0,28494591
Muži VŠ	0,26244346	0,14653217	0,71279679	0,26152928	0,14420585		0,59347228
Muži SŠ a zákl.	0,5382479	0,29446017	0,80040158	0,48663828	0,28494591	0,59347228	

Statistické porovnání procentuálního zastoupení odpovědi „ano“ bylo provedeno pomocí Mann-Whitneyho testu. Nicméně, u zeleného čaje žádné statisticky významné rozdíly (p -hodnota $< 0,05$) nebyly nalezeny mezi žádnými skupinami v této analýze.

Čaj z třezalky tečkované

Čaj z třezalky tečkované	Celkový počet odpovědí	Počet odpovědí ano	Procentuální zastoupení odpovědí ano
Všichni	108	56	51,9
Ženy	70	43	61,4
Muži	38	13	34,2
Ženy VŠ	23	17	73,9
Ženy SŠ a základní	47	26	55,3
Muži VŠ	14	8	57,1
Muži SŠ a základní	24	5	20,8

Statistické zpracování - čaj z třezalky tečkované							
	Všichni	Ženy	Muži	Ženy VŠ	Ženy SŠ a základní	Muži VŠ	Muži SŠ a základní
Všichni		0,21096014	0,06225976	0,05446421	0,69359911	0,71376155	0,00608645
Ženy	0,21096014		0,00720622	0,28262973	0,51404441	0,77116669	0,00065
Muži	0,06225976	0,00720622		0,0029517	0,05420451	0,14201417	0,26615412
Ženy VŠ	0,05446421	0,28262973	0,0029517		0,13808853	0,30623777	0,0003253
Ženy SŠ a zákl.	0,69359911	0,51404441	0,05420451	0,13808853		0,91270189	0,00605424
Muži VŠ	0,71376155	0,77116669	0,14201417	0,30623777	0,91270189		0,02592853
Muži SŠ a zákl.	0,00608645	0,00065	0,26615412	0,0003253	0,00605424	0,02592853	

Statistické porovnání procentuálního zastoupení odpovědi „ano“ bylo provedeno pomocí Mann-Whitneyho testu. Následující páry skupin vykazují statisticky významné rozdíly (p -hodnota $< 0,05$):

1. ****Muži vs. Ženy****: Ženy odpověděly „ano“ statisticky významně více než muži.
2. ****Muži vs. Ženy VŠ****: Ženy s vysokoškolským vzděláním odpověděly „ano“ statisticky významně více než muži.
3. ****Muži vs. Muži SŠ a Základní****: Muži se středoškolským a základním vzděláním odpověděli „ano“ statisticky významně méně než muži.
4. ****Všichni vs. Muži SŠ a Základní****: Muži se středoškolským a základním vzděláním odpověděli „ano“ statisticky významně méně než všichni.
5. ****Ženy vs. Muži SŠ a Základní****: Muži se středoškolským a základním vzděláním odpověděli „ano“ statisticky významně méně než ženy.
6. ****Ženy VŠ vs. Muži SŠ a Základní****: Muži se středoškolským a základním vzděláním odpověděli „ano“ statisticky významně méně než ženy s vysokoškolským vzděláním.
7. ****Muži VŠ vs. Muži SŠ a Základní****: Muži se středoškolským a základním vzděláním odpověděli „ano“ statisticky významně méně než muži s vysokoškolským vzděláním.

Ginkgo biloba

<i>Ginkgo biloba</i>	Celkový počet odpovědí	Počet odpovědí ano	Procentuální zastoupení odpovědí ano
Všichni	108	43	39,8
Ženy	70	30	42,9
Muži	38	13	34,2
Ženy VŠ	23	9	39,1
Ženy SŠ a základní	47	21	44,7
Muži VŠ	14	4	28,6
Muži SŠ a základní	24	9	37,5

Statistické zpracování - <i>Ginkgo biloba</i>							
	Všichni	Ženy	Muži	Ženy VŠ	Ženy SŠ a základní	Muži VŠ	Muži SŠ a základní
Všichni		0,68899017	0,54430354	0,95445878	0,57447945	0,4206827	0,83706625
Ženy	0,68899017		0,38498298	0,75859282	0,84856258	0,32654001	0,65117543
Muži	0,54430354	0,38498298		0,70715	0,3326971	0,71279679	0,80040158
Ženy VŠ	0,95445878	0,75859282	0,70715		0,66697617	0,53217888	0,91948716
Ženy SŠ a zákl.	0,57447945	0,84856258	0,3326971	0,66697617		0,29056076	0,56987193
Muži VŠ	0,4206827	0,32654001	0,71279679	0,53217888	0,29056076		0,59347228
Muži SŠ a zákl.	0,83706625	0,65117543	0,80040158	0,91948716	0,56987193	0,59347228	

Statistické porovnání procentuálního zastoupení odpovědi „ano“ bylo provedeno pomocí Mann-Whitneyho testu. Nicméně, u *Ginkgo biloba* žádné statisticky významné rozdíly (p-hodnota < 0,05) nebyly nalezeny mezi žádnými skupinami v této analýze.

Zapíjení léků – statistické zpracování

Tabulka ukazuje procento, ve kterém jsou léky zapíjány 3 různými tekutinami (bylo možné uvést více možností, proto je součet vyšší než 100 %)

Nápoj, kterým se zapíjejí léky	Nemocnice	Dotazníkový průzkum mimo nemocnici	p-hodnota
Voda	32,40%	93,00%	<0,0001
Čaj	97,10%	14,70%	<0,0001
Minerální voda	26,50%	12,40%	0,0002

5.4 Tabulky pro grafy interakcí z dotazníku

Interakce- odpovědi respondentů	Počet					Procentuální vyjádření			
	Ano	Ne	Nevím	Neuve- deno	Celkem	Ano (%)	Ne (%)	Nevím (%)	Neuve- deno (%)
Voda	5	113	4	7	129	3,9	87,6	3,1	5,4
Sycené nápoje	38	49	35	7	129	29,5	38,0	27,1	5,4
Grapefruitový džus	80	22	22	5	129	62,0	17,1	17,1	3,9
Pomerančový džus	66	29	25	9	129	51,2	22,5	19,4	7,0
Jablečný džus	52	38	31	8	129	40,3	29,5	24,0	6,2
Mléko	94	17	17	1	129	72,9	13,2	13,2	0,8
Ovocný čaj	28	72	20	9	129	21,7	55,8	15,5	7,0
Černý čaj	51	49	22	7	129	39,5	38,0	17,1	5,4
Zelený čaj	56	37	30	6	129	43,4	28,7	23,3	4,7
Čaj z třezalky tečkované	70	18	36	5	129	54,3	14,0	27,9	3,9
Heřmánkový čaj	37	49	34	9	129	28,7	38,0	26,4	7,0
Káva	103	8	14	4	129	79,8	6,2	10,9	3,1
Alkoholické nápoje	127	1	1	0	129	98,5	0,8	0,8	0,0
Zelená/listová zelenina	49	43	33	4	129	38,0	33,3	25,6	3,1
Tučná jídla	97	6	20	6	129	75,2	4,7	15,5	4,7
Jídla s vysokým obsahem vlákniny	50	38	35	6	129	38,8	29,5	27,1	4,7
Potraviny obsahující velké množství tyraminu	89	7	30	3	129	69,0	5,4	23,3	2,3
Česnek	58	23	39	9	129	45,0	17,8	30,2	7,0
Ženšen	61	17	45	6	129	47,3	13,2	34,9	4,7
Třepatkovka (<i>Echinacea</i>)	58	14	53	4	129	45,0	10,9	41,1	3,1
Jinan dvojlaločný	56	16	53	4	129	43,4	12,4	41,1	3,1

Odpověď "ano" v % - seřazeno sestupně	
Alkoholické nápoje	98,5
Káva	79,8
Tučná jídla	75,2
Mléko	72,9
Potraviny obsahující velké množství tyraminu	69,0
Grapefruitový džus	62,0
Čaj z třezalky tečkované	54,3
Pomerančový džus	51,2
Ženšen	47,3
Třepatkovka (<i>Echinacea</i>)	45,0
Česnek	45,0
Zelený čaj	43,4
Jinan dvojlaločný	43,4
Jablečný džus	40,3
Černý čaj	39,5
Jídla s vysokým obsahem vlákniny	38,8
Zelená/listová zelenina	38,0
Sycené nápoje	29,5
Heřmánkový čaj	28,7
Ovocný čaj	21,7
Voda	3,9

Odpověď "ne" v % - seřazeno sestupně	
Voda	8,1
Ovocný čaj	55,8
Sycené nápoje	38,0
Černý čaj	38,0
Heřmánkový čaj	38,0
Zelená/listová zelenina	33,3
Jablečný džus	29,5
Jídla s vysokým obsahem vlákniny	29,5
Zelený čaj	28,7
Pomerančový džus	22,5
Česnek	17,8
Grapefruitový džus	17,1
Čaj z třezalky tečkované	14,0
Mléko	13,2
Ženšen	13,2
Jinan dvojlaločný	12,4
Třepatkovka (<i>Echinacea</i>)	10,9
Káva	6,2
Potraviny obsahující velké množství tyraminu	5,4
Tučná jídla	4,7
Alkoholické nápoje	0,8

Odpověď "nevím" v % - seřazeno sestupně	
Třepatkovka (<i>Echinacea</i>)	41,1
Jinan dvojlaločný	41,1
Ženšen	34,9
Česnek	30,2
Čaj z třezalky tečkované	27,9
Sycené nápoje	27,1
Jídla s vysokým obsahem vlákniny	27,1
Heřmánkový čaj	26,4
Zelená/listová zelenina	25,6
Jablečný džus	24,0
Zelený čaj	23,3
Potraviny obsahující velké množství tyraminu	23,3
Pomerančový džus	19,4
Grapefruitový džus	17,1
Černý čaj	17,1
Ovocný čaj	15,5
Tučná jídla	15,5
Mléko	13,2
Káva	10,9
Voda	3,1
Alkoholické nápoje	0,8