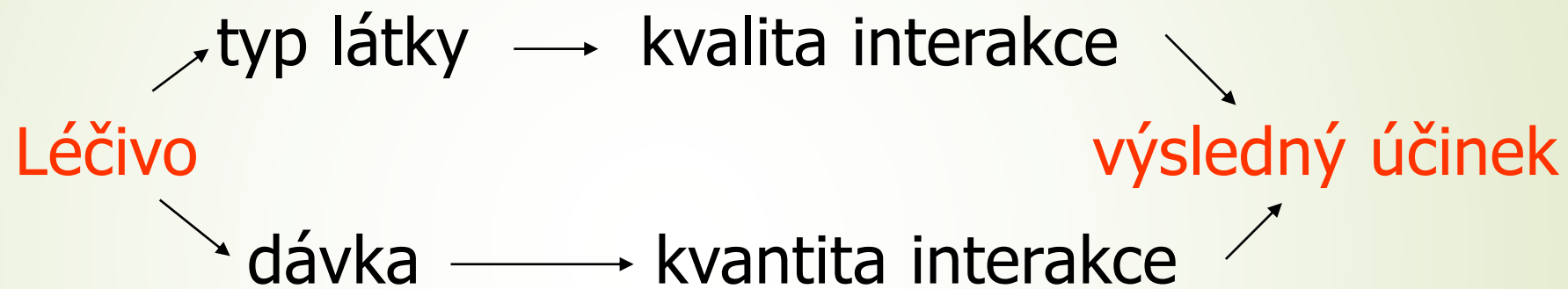




# Interakce léčiv





# Agonisté a antagonisté

**Agonisté** – látky, které aktivují receptory podobně jako endogenní látky

**Antagonisté** – brání účinků endogenních látek a agonistů

Tyto jevy pozorujeme jak na receptorech, tak i u chemických a fyziologických dějů.



# Agonisté a antagonisté

- Plní agonisté
- Parciální agonisté
- Antagonisté

Léčivo může mít nulové účinky (čistý antagonist), nebo jiný stupeň účinku vyšší než nula (parciální agonista až čistý agonista).



# Interakce

Terapeutický i toxický účinek je důsledkem interakcí léčiv s makromolekulami v organismu – receptivní substance a receptor.

Co je tou makromolekulou?



# Interakce

## **Makromolekuly receptorů**

Většina receptorů jsou bílkoviny, struktura polypeptidů je variabilní, specifického tvaru a rozmístění náboje.

Regulační bílkoviny – prostřednictvím nich působí neurotransmitery, hormony,...

Enzymy – mohou být inhibovány nebo aktivovány

Transportní bílkoviny (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPáza, digitálový receptor)

Strukturální intracelulární bílkoviny (tubulin)



# Receptory

## Receptorová heterogenita

Více receptorových podtypů jednoho receptoru v organismu často i v jedné tkáni  
-> relativně malým množstvím regulačních látek může organismus ovlivnit velmi mnoho fyziologických pochodů

Cíl: příprava selektivně působících látek



# Odchytky

- Různé odpovědi v průběhu léčby u pacienta.
- Nežádoucí účinky, alergické reakce, idiosynkrastické reakce
- Hyporeaktivní pacient – oslabená odpověď na léčiva
- Hyperreaktivní pacient – zesílená odpověď na léčiva





# Odchytky

## Hypersenzitivita

zahrnuje alergické nebo jiné imunologicky zprostředkované reakce na léčiva

## Tolerance

rozvíjí se při dlouhodobém podávání léčiva (obvykle klesá odpověď)

## Tachyfylaxe

reaktivita po podání léčiva klesá rychle



Proč k tomu dochází a co je  
podstatou tohoto efektu?



# Odchyly

- Změny v koncentraci léčiva v blízkosti receptoru (dáno farmakokinetickými rozdíly)
- Rozdíly v koncentracích endogenních receptorových ligandů
- Změny v počtu nebo funkci receptorů
- Změny ve složkách odpovědi distálně od receptoru - funkční integrita v cílových buňkách



Interakce



# Interakce

- Synergismus
  - Antagonismus
- 



# Synergismus

- Sumace

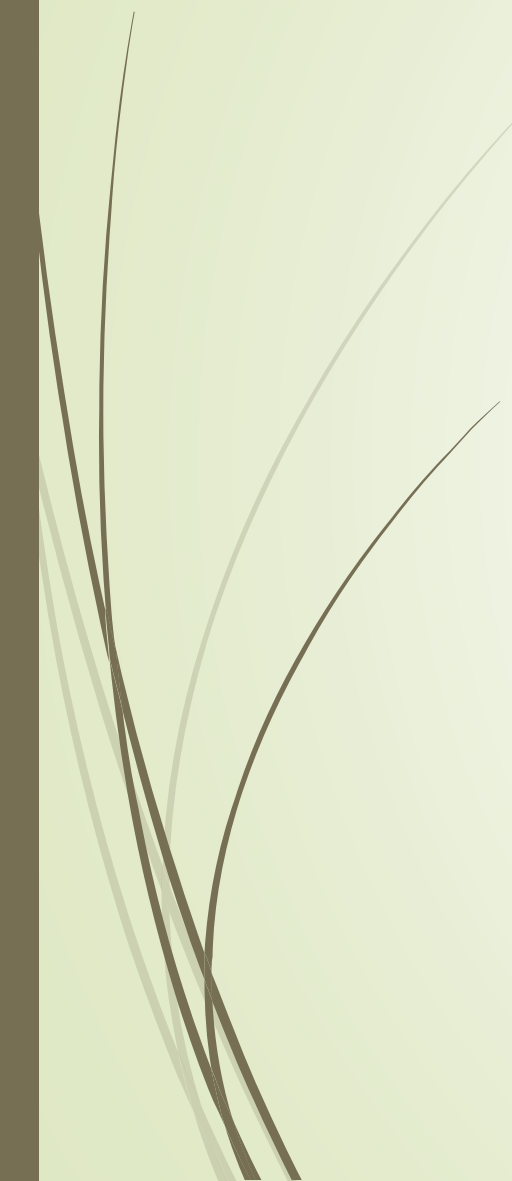
- jednostranná : analgetika anodyna + narkotika
- oboustranná : kombinace cytostatik

- Potenciace

- jednostranná :  $\text{Ca}^{++}$  + digoxin
- oboustranná : digoxin + thiazidová diuretika



# Antagonismus

- farmakologický: ACH + atropin
  - fyziologický: ACH + adrenalin
  - chemický: heparin + protamin sulfát
- 



# Interakce

- Žádoucí
- Záměrné a z terapeutického hlediska výhodné, mohou mít za následek:
  - Zvýšení účinku: např. kombinací cytostatik nebo ATB
  - Snížení účinku: např. při léčbě předávkování antidoty





# Interakce

- Nežádoucí
- Nechtěné a potenciálně značně nebezpečné, mohou mít za následek:
  - Snížení účinku: selhání terapie (nejčastěji jednostrané, event. oboustrané) s eventuálně závažnými následky
    - Např. plicní embolie při selhání antikoagulační léčby, rejekce transplántátu při selhání imunosupresivní léčby, závažné infekční stavy při selhání ATB terapie
  - Zvýšení účinku – navození nežádoucích až ireversibilních toxických účinků



# Interakce

- Následky
  - Banální až život ohrožující
  - Ekonomika
- Zdroje
  - Léčiva
  - OTC léčiva
  - Doplnky stravy
  - Potraviny



# Interakce

- Riziko roste
  - Při kombinaci mnoha léčiv (polyfarmakoterapie vs polypragmázie)
  - Při kombinaci léčiv
    - s úzkou terapeutickou šíří
    - se špatně predikovatelným účinkem
    - ovlivňující biotransformační enzymy
  - Nízký a vysoký věk pacienta
- Velká část interakcí při hospitalizaci – proč?



# Interakce

- ▶ Při hospitalizaci
  - ▶ Nejvyšší frekvence kombinace většího množství léčiv
  - ▶ Zavádění nových farmakoterapeutických přístupů ke stávající terapii
  - ▶ Je častější parenterální aplikace

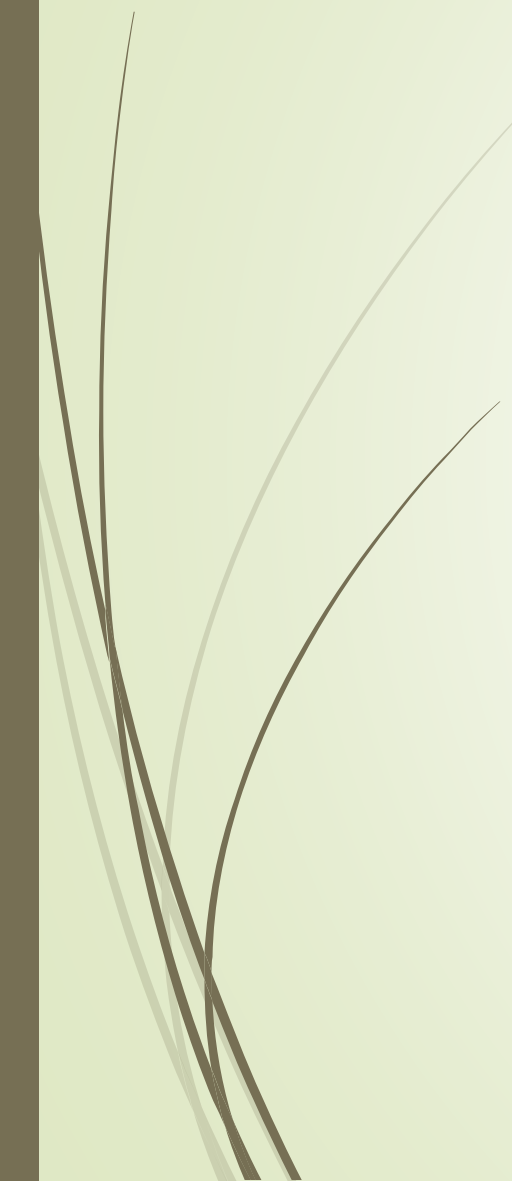


# Interakce - epidemiologie

- Až každá 4.-6. příčina úmrtí
- Odhady (modely) pro ČR: 3000-4000 úmrtí
- Skutečně v ČR hlášeno do 500
  
- 2 % hospitalizovaných celkem (7 % NÚ v nemocnicích)



# Interakce

- Farmaceutické
  - Farmakokinetické
  - Farmakodynamické
- 



# Farmaceutické interakce

- Vzájemné ovlivnění na základě chemických či fyzikálně-chemických interakcí.
- 

# Farmaceutické interakce

- ▶ Před podáním do organismu (= farmaceutické inkompatibility, např. v injekční stříkačce, infuzním roztoku, IPLP příprava léčiv).
  - ▶ V HVLP vyřešeno farmaceutickými technologiemi a chváleno SÚKLEM
    - ▶ Dbejte pokynů pro přípravu/aplikaci roztoků pro parenterální podání – SPC!
    - ▶ Vždy vizuální inspekce před podáním!!!
    - ▶ Např. hydrokortizon inaktivuje heparin či penicilin...často je zodpovědné vehikulum (charakter, pH)
  - ▶ Při IPLP – doporučuje se vycházet z literatury (Prescripciones magistrales, Prescripciones Pharmaceuticae) a event. konzultovat s lékárníkem



# Farmaceutické interakce

- ▶ V místě podání: např. GIT traktu většinou dochází k zabránění či snížení jejich absorpce
  - ▶ Např.  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , či  $\text{Fe}^{3+}$  ionty či antacida je nebo i  $\text{Al}^{3+}$  obsahující při podání s tetracykliny, chinolony!
  - ▶ Adsorpční uhlí (carbo med.), diosmektid – adsorbují na sebe řadu léčiv
  - ▶ Cholestyramin, cholestipol – hypolipidemicky půs. pryskyřice (adsorpce)
  - ▶ Sukralfát – adsorbce, prevence absorpce v žaludku
  - ▶ Antacida – ovlivnění pH, adsorpce
    - ▶ Nutný odstup od současně podávaných léčiv (alespoň 2h)



# Farmakokinetické interakce

- Interakce na úrovni ADME



# Farmakokinetické interakce

- Absorbce
- Ovlivnění míry a/nebo časového průběhu
  - Patří sem i farmaceutické - adsorpce
  - Léčiva ovlivňující motilitu GIT:
    - Snížení projímadly (laxativy), vyšší dávkou prokinetik (zrychlená pasáž GIT, zvláště u léčiv s pomalou a nekompletní absorpcí)
    - Zpomalení absorpce – antimuskarinika zpomalující vyprazdňování žaludku

# Farmakokinetické interakce

## ➤ Distribuce

### ➤ Kompetice o vazbu na plasmatické proteiny

➤ Vytěsnění z vazby u léčiv s velmi vysokou vazbou na plasmatické proteiny (warfarin, salicyláty, perorální antidiabetika)

➤ Většinou je třeba ještě další mechanismus

➤ Warfarin + kys. Acetylsalicylová

➤ Warfarin + fenylobutazon (vytěsnění z vazby + inhibice mtb warfarinu)

➤ Valprotat + fenytoin



# Farmakokinetické interakce

- Distribuce

- Vytěsnění z vazby na tkáňové proteiny: chinidin vytěsňuje digoxin (dále redukuje jeho renální exkreci) – možnost intoxikace digoxinem



# Farmakokinetické interakce

- Metabolismus (biotransformace)
  - Lokalizace - játra, střevní stěna
  - Způsob ovlivnění
    - Indukce: SNÍŽENÍ koncentrací a tedy účinku současně podávaných léčiv – selhání terapie
    - Inhibice: ZVÝŠENÍ koncentrací a tedy účinku současně podávaných léčiv – nežádoucí účinky a toxicita



# Farmakokinetické interakce

- Metabolismus (biotransformace)
  - Časová osa
    - Indukce je většinou pomalejší v nástupu
      - Maximum nástupu za 7-10 dnů
      - Přetrvává dlouhodobě (dny až týdny po vysazení)
    - Inhibice se projevuje rychleji





# Farmakokinetické interakce

- Metabolismus (biotransformace)

- Ovlivněna může být:

- 1. fáze biotransformace

- Majoritně zodpovědný CYP450

- Patrně nejvýznamnější část FK interakcí vůbec

- 2. fáze biotransformace

- Transferázy: UDP-glukuronid či acetyl -transferasa





# Farmakokinetické interakce

- Metabolismus (biotransformace)
  - Ovlivnění cytochromu P450
    - Různé isoformy CYP450
    - Induktory: fenytoin, karbamazepin, barbituráty, rifampicin, griseofulvin, extrakt. z třezalky (*Hypericum perforatum*)
    - Inhibitory: Ketokonazol, erytromycin, chloramfenikol, chinidin, cimetidin...
  - Pozor zejména při terapii: warfarinem, cyklosporinem, p.o. kontraceptivy, antiepileptiky a glukokortikoidy



# Farmakokinetické interakce

- Metabolismus (biotransformace)
  - Ovlivnění UDP- glukuronid transferázy: antiepileptika
    - Indukce: fenytoin, karbamazepin, barbituráty
    - Inhibice: valproát

# Farmakokinetické interakce

<b>Léčivo</b>	<b>Induktor</b>	<b>Efekt</b>
<b>Warfarin</b>	<b>Barbituráty</b>	<b>Snížení antikoag. efektu</b>
<b>HAK</b>	<b>Rifampicin</b>	<b>Těhotenství</b>
<b>Cyclosporin</b>	<b>Antiepileptika</b>	<b>Snížení imunosuprese, nebezpečí odmítnutí</b>
<b>Teofylin</b>	<b>Kouření</b>	<b>Snížení plazmatické koncentrace teofylinu</b>

# Farmakokinetické interakce

## ► Exkrece – zejména renální

- Změna vazby na bílkoviny - ↑ volné frakce - ↑ filtrace - ↑ exkrece

## ► Inhibice tubulární sekrece

- Urikosurikum probenecid snižuje tubulární sekreci některých léčiv, např. penicilinu, původně to mělo mít terapeutický význam)

## ► Thiazidová diuretika navozují relativní depleci $\text{Na}^+$ a tím nepřímo zvyšují reabsorpci $\text{Li}^+$

- Snížená renální clearance  $\text{Li}^+$  – CNS toxicita  $\text{Li}^+$

## ► Inhibice tubulární reabsorpce:

- Snížená reabsorpce sulfonamidů při současném podání kyselých látek (např. vitaminu C) a zvláště kys. acetylsalicylové

# Farmakokinetické interakce

- Exkrece – zejména renální
  - Digoxin + Amiodaron/Verapamil
    - Zvýšení hladiny digoxinu (inhibice tubulární sekrece)
- Digoxin
  - Cholestyramin + digoxin → snížení absorpce
  - Diuretika (thiazidová, furosemid) + digoxin → hypokalémie – zvýšení glykosidové toxicity
  - Indukce/inhibice CYP3A4 – snížení/zvýšení koncentrace digoxinu
  - Indukce/inhibice Pgp – snížení/zvýšení koncentrace digoxinu



# Farmakodynamické interakce

- Snížení nebo zvýšení farmakologického účinku na prostřednictvím ovlivnění téhož či jiného fyziologického systému či biochemické cesty metabolismu endogenních látek.

# Farmakodynamické interakce

- ▶ Warfarin + kys. Acetylsalicylová
  - ▶ Zvýšené riziko krvácení (kys. acetylsalicylová je OTC, možná FK i FD interakce)
- ▶ Diuretika (např. furosemid) + digoxin
  - ▶ Hypokalémie provázející diuretickou léčbu zvyšuje toxicitu digoxinu (zvýšená vaznost na  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPasu}$ )



# Farmakodynamické interakce

- ▶ ACE-inhibitory + kalium šetřící diuretika
  - ▶ ACE-I výrazně zvyšují kalémii navozenou kalium šetřícími diuretiky (např. spironolakton) – riziko hyperkalemie a závažných arytmií
- ▶ Beta-blokátory a verapamil ( $\text{Ca}^{2+}$  blokátor)
  - ▶ Potenciace negativně chronotropního, dromotropního a inotropního účinku: vážná bradykardie až srdeční zástava, manifestace srdečního selhání
- ▶ Beta-blokátory a insulin
  - ▶ Hypoglykemie vznikající po insulinu je maskována beta-blokátorem (projevuje se zvýšeným tonem sympatiku) a prohloubena, protože jsou „vypnuty“ kompenzační mechanismy závislé na sympatiku – možným důsledkem může být náhlý pád hypoglykemického komatu



# Farmakodynamické interakce

- ▶ Látky s centrálně tlumivým účinkem se mohou vzájemně potencovat: benzodiazepiny a H<sub>1</sub>-antihistaminika, obdobně to platí pro sedativní antipsychotika nebo alkohol.
- ▶ Širokospektrá ATB (např. tetracykliny)
  - ▶ zvyšují riziko krvácivých komplikací při léčbě warfarinem (potlačení mikroflóry produkující vit. K ve střevě)
  - ▶ Mohou zvyšovat riziko selhání p.o. kontracepce v důsledku potlačení mikroflóry štěpící vazbu mezi estrogeny a glukuronidovou kys. – snížení enterohepatální cirkulace.
- ▶ Inhibitory monoamino oxidasy
  - S tricyklickými antidepresivy: hypertenzní krize
  - Se selektivní inhibitory vychytávání serotoninu SSRI: serotoninový syndrom



# Prevence interakcí

- Vyhýbání se polypragmazií
  - Redukce množství podávaných léčiv na nezbytné minimum
  - OTC a doplňky stravy jen v nezbytných případech
- Vyhýbání se kombinací s léčivy s výrazným interakčním potenciálem, máme-li k dispozici alternativu
  - Je-li nutné pak pozor na současně podávaná léčiva s vitální indikací či s úzkou terapeutickou šíří
- Monitoring!



# Prevence interakcí

- Využití informací z SPC, popř. specializovaných zdrojů, databází a informačních center
- Antibiotická politika
- Edukace zdravotníků a pacientů



Nikotin



# Nikotin

- Co je to nikotin?
- Kde se absorbuje?
- Jak je v těle distribuován?
- Jak je v těle metabolizován?



# Nikotin

- Alkaloid listů tabáku.
  - Sekundární metabolit rodu *Nicotiana* (*Solanaceae*), *Ricinus communis* (*Euphorbiaceae*) a v čeledi *Arecaceae*.
  - Alkaloid odvozený z kyseliny nikotinové (glycerol a kyselina asparagová).
  - Ornitin → putrescin → N-methylaminobutanal → N-metyl- $\Delta^1$ -pyrolin (a následně + kys. nikotinová) → pyridin-N-methylpyrrolidin



# Nikotin

- Absorpce z dutiny ústní a dýchacích cest
- Snadno prochází membránami (hematoencef.)
- Jaký účinek vyvolává nikotin v organismu?



# Nikotin

- ▶ Selektivní agonista nikotinových cholinergních receptorů.
- ▶ Co ale vyvolává klinicky?





# Nikotin

- Behaviorální působení (inhibice i excitace), pozornost, schopnost učení, bdělost
- Závislost
- Tolerance
  
- CNS: uspokojení, koncentrace, vliv na reakční dobu
- Periferie: tachykardie, zvýšení TK, zvýšení GIT motility



# Nikotin

- Selektivní agonista nikotinových cholinergních receptorů.
- Agonista nikotinového acetylcholinového receptoru (nAChR), který má 8 podtypů
- Pentamerní struktura (5 podjednotek) tvořící iontový kanál pro  $\text{Na}^+$ , případně i pro  $\text{K}^+$  nebo  $\text{Ca}^{2+}$ .
- Vazba nikotinu tedy vede k otevření iontového kanálu tohoto receptoru.
- V CNS jsou tyto receptory lokalizovány především presynapticky a modulují uvolňování neuromediátorů.

➤ Jakých neuromediátorů?



# Nikotin

- Vyvolává
  - Uvolnění dopaminu a jiných neurotransmiterů
  - Stimulace symp. i parasymp. ganglií
  - Inhibici MAO (A+B) – zvýšení dopaminu a noradrenalinu
  - Stimulaci senzoričkých receptorů (mechanoreceptory, chemoreceptory v karotidách,...)



# Nikotin

- Stimulační účinky
- Uvolnění katecholaminů (zvýšení srdeční frekvence, snížení senzitivity na inzulín)
- Zvýšená motilita a sekrece GIT
- Návyková látka (dopamin, GABA, glutamáty)



# Nikotin

- CYP2A6 (polymorfismy)
- Poločas nikotinu: 2 hodniny
- Poločas kotininu: 16 hodin



# CYP2A6



## PM



Kouří méně cigaret



Méně intenzivní závislost (snadnější odvykání)



Nižší bioaktivace nitrosaminů (nižší riziko rakoviny)



# Interakce

## ➤ PAH

- Induktor CYP1A1 – vysoká variabilita
- Induktor CYP1A2 – vysoká variabilita
- 3 balíčky bez filtru = 6–15  $\mu\text{g}$  PAH/den
- Uzení (horký kouř), grilování



# Interakce

- Nikotin

- Substrát pro CYP2A6, CYP2B6 a CYP2E1

- Induktor pro CYP1A2, CYP2B6

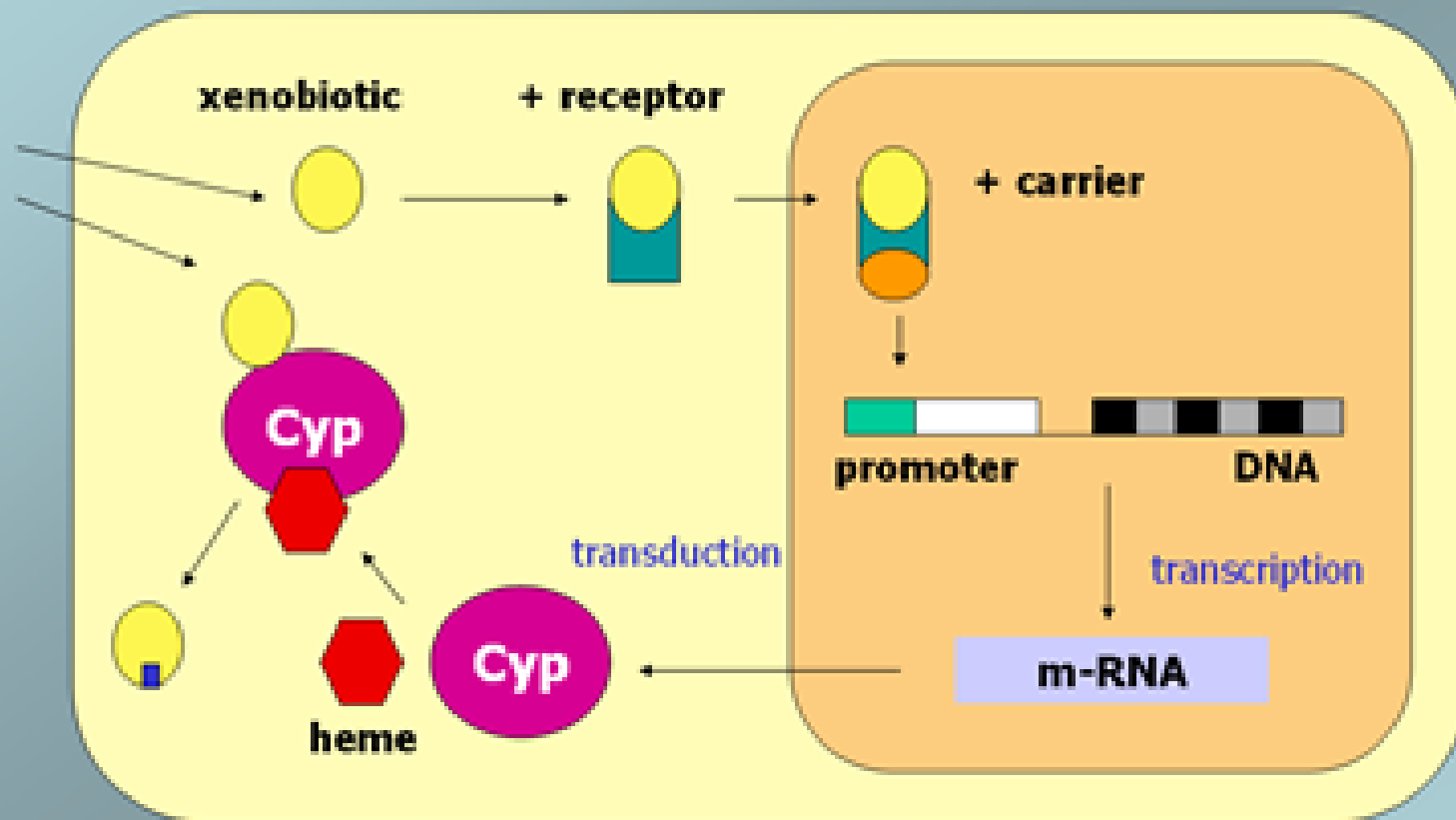




# Substráty CYP

- **CYP1A2** amitriptylin, kofein, clozapin, duloxetin, fluvoxamin, haloperidol, imipramin, olanzapin, ondansetron, paracetamol, propranolol, theophylin, warfarin (R-isomer)
- **CYP2B6** bupropion, clopidogrel, cyclophosphamid, ifosfamid, methadon, nevirapin

## The enzymatic induction



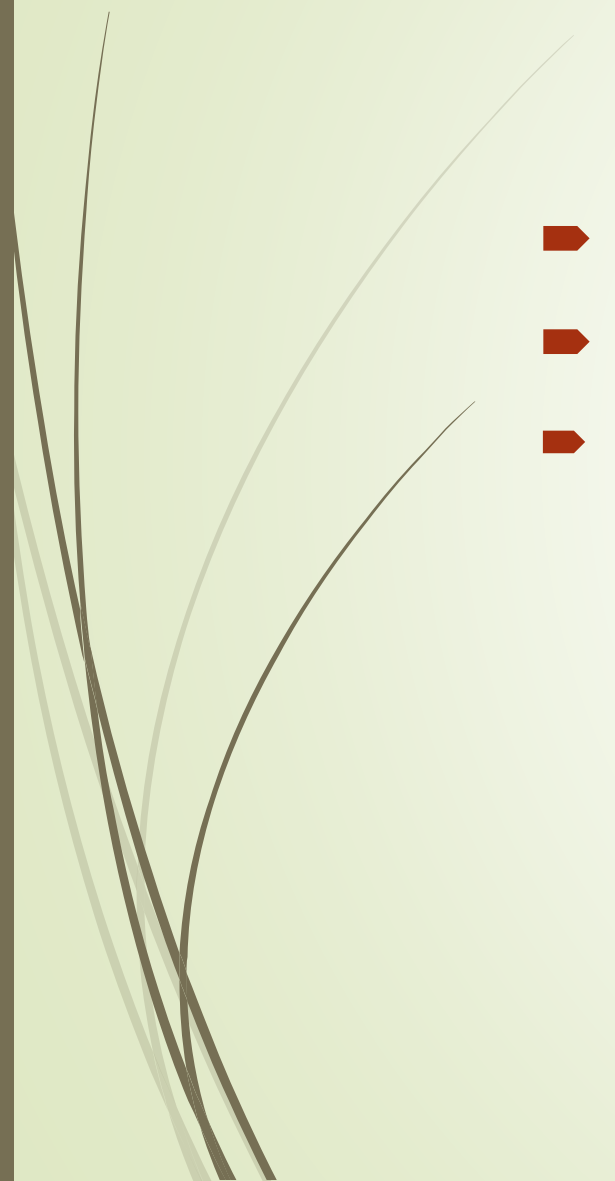


# Kouření, deprese, bolest

- Vztahy mezi závislostí na nikotinu, depresemi a úzkostí
- Odvykání na nikotinu – bolest (závislost na dávce)
- Kouření a deprese – zvýšení bolesti
  
- Podstata: opioidní peptidy
  - Aktivace endogenního opioidního systému
  - Substituční léčba nikotinem snižuje vnímání bolesti (nižší potřeba analgetik)



# Interakce nikotinu

- Farmakokinetické
  - Farmakodynamické
  - Nebezpečí
- 



# Interakce nikotinu

- Farmakokinetické
  - Absorpce – vliv nikotinu
  - Metabolismus – vliv PAH
  - Urychlení mtb antidepresiv



# Interakce nikotinu

- ▶ Farmakokinetické

- ▶ Absorpce

- ▶ Inzulin subkutánně

- ▶ Vazokonstrikce – snížení absorpce

- ▶ Inzulin inhalačně

- ▶ Zvýšení absorpce (vliv na epitel, poškození, rozrušení)

- ▶ Metabolismus



# Interakce nikotinu

- ▶ Farmakokinetické

- ▶ Metabolismus

- ▶ Warfarin

- ▶ Zvýšení účinku po přerušení

- ▶ CYP2C9 (PM/IM méně než 1,5 mg/den a EM mají více jak 7,5 mg/den)

- ▶ Psychofarmaka

- ▶ Urychlení mtb antidepresiv

- ▶ Teofylin

- ▶ Poločas zkrácen z 7-9 h na 4-6 h → zvýšit dávky či zkrátit interval

- ▶ Normalizace mtb trvá měsíce



# Interakce nikotinu

- ▶ Farmakodynamické
  - ▶ CNS
  - ▶ Periferie
  - ▶ Nikotin
    - ▶ Sympatomimetické účinky (KVS, snížení senzitivity k inzulínu)





# Interakce nikotinu

- Farmakodynamické
  - Benzodiazepiny
    - Menší pokles TK a TF
  - Beta-blokátory
    - Menší sedace
  - Opioidy
    - Snížení analgezie



# Interakce nikotinu

- ▶ Farmakodynamické
  - ▶ Antikoncepce (HAK)
  - ▶ Zvýšení rizika komplikací p.o. HAK (zvýšené riziko úmrtí)



# PAH a kouření

- ▶ PAH – indukce CYP1A2
- ▶ Proto kuřáci vyžadují vyšší dávkování psychofarmak
- ▶ Konec kouření – redukce dávek

# Interakce nikotinu a PAH

- ▶ Nebezpečí při vysazení kouření – vzestup koncentrace:
    - ▶ Benzodiazepiny
    - ▶ Chlorpromazin, flufenazin
    - ▶ Fluoxamin
    - ▶ Flupentixol, trifluorperazin
    - ▶ Karbamazepin (indukce mtb nikotinu), valproát (není indukce)
    - ▶ Teofylin
    - ▶ Warfarin
    - ▶ Klozapin (!)
      - ▶ NÚ po přerušení (extrapyramidové příznaky, křeče,...)
- až o 1/3



# Možné interakce

- Zrychlená clearance heparinu
  - Zřejmě aktivace trombogenních mechanismů se zvýšenou vazbou na antitrombin III
- Zrychlení mtb estradiolu, propranololu
- Zvýšení sérového anorganického fluoru po podání enfluranu (ledviny)



# Možné interakce

- ▶ Při odvykání – bupropion
  - ▶ Zvýšení křečové pohotovosti
  - ▶ Možné interakce s antidepresivy, antipsychotiky, chinolony, sedativními antihistaminiky, kortikosteroidy, tramadolem, antimalariky,...