



Interakce léčiv II



Hodnocení lékových interakcí

- Zdroje informací
 - Farmakokinetické parametry
- 



Hodnocení lékových interakcí

- Zdroje informací
 - Neprůkazné zdroje
 - Informace výrobce
 - Kazuistiky
 - Dobrá (soubory kazuistik, malé klinické studie)
 - Velmi dobrá (rozsáhlejší klinické studie)



Hodnocení lékových interakcí

- ▶ Farmakokinetické parametry
 - ▶ C_{\max}
 - ▶ Nemluví se však o čase nástupu a poklesu
 - ▶ AUC



Hodnocení lékových interakcí



Klinická závažnost

-  0 – neinteraguje
-  1 – nezávažná
-  2 – málo závažná
-  3 – středně závažná
-  4 – závažná
-  5 – velmi závažná

Hodnocení lékových interakcí

► Klinická závažnost

- 0 – neinteraguje (nejsou statisticky významné rozdíly, $p < 0,05$)
- 1 – nezávažná (nárůst c_{max} o méně než 25 %, pokles c_{max} o méně než 20 %, nárůst AUC o méně než 25 %, pokles AUC o méně než 25 % a to při $p < 0,05$).
- 2 – málo závažná (nárůst c_{max} o méně než 25 %, pokles c_{max} o méně než 20 %, nárůst AUC o méně než 25 %, pokles AUC o méně než 25 % a to při $p < 0,01$ nebo větší rozsah změn ovlivnitelný dobou podání – adsorpční antacida a chinolonové ATB).

Hodnocení lékových interakcí

➤ Klinická závažnost

- 3 – středně závažná (nárůst c_{max} o 25–99 % nebo pokles c_{max} o 20–49 %, nárůst AUC o 25–199 %, pokles AUC o 25–59 %)
- 4 – závažná (nárůst c_{max} o více než 100 % nebo pokles c_{max} o více než 50 %, nárůst AUC o více než 200 % nebo pokles AUC o více než 60 % a zároveň je třeba upravit dávkování jednoho nebo obou léků, protože jinak se mohou dostavit projevy nežádoucích účinků nebo toxicity)
- 5 – velmi závažná (velký rozsah změn farmakokinetických parametrů a zároveň vede k projevům nežádoucích účinků, toxicity a nutnosti hospitalizace pacienta nebo k jeho smrti nebo je obecně léková interakce považována za kontraindikaci současného podávání příslušných léků).



Hodnocení lékových interakcí

- ▶ U stupňů 2–5 jsou zahrnuty:
 - ▶ Farmakokinetické parametry a jejich změny
 - ▶ Farmakodynamické účinky (např. snížení či zvýšení účinku, antagonismus účinku, synergie účinku atd.)
- ▶ Stupeň závažnosti je statistická veličina: U některých pacientů se interakce nemusí projevit vůbec, kdežto u jiných naopak dojde k intenzivnějším projevům interakce, než je obvyklé.

Hodnocení lékových interakcí

0	K lékové interakci nedochází.
1	Zjištěné změny jsou zcela minimálního rozsahu, takže není třeba upravovat dávkování.
2	Zjištěné změny jsou malého rozsahu, takže běžně není třeba upravovat dávkování, v některých případech je však třeba posunout dobu podávání jednoho z léků.
3	Zjištěné změny jsou středně velké, u menší části pacientů je třeba změnit dávkování na základě výsledků klinického a/nebo laboratorního vyšetření.
4	Zjištěné změny jsou velké, u větší části pacientů je třeba změnit dávkování na základě výsledků klinického a/nebo laboratorního vyšetření.
5	Současné podání s sebou přináší velmi závažné riziko, které je třeba v individuálních případech porovnat s předpokládaným přínosem příslušného léku; v případě, že se lékař rozhodne pro podání takové kombinace, je třeba změnit dávkování léků podle klinického a laboratorního vyšetření.



Hodnocení lékových interakcí

- ▶ Výsledek ovlivňuje:
 - ▶ Zdroje dat
 - ▶ Terapeutická šíře léčiv
 - ▶ Lékař a jeho znalosti a zkušenosti



Hodnocení lékových interakcí

- ▶ Zdroje i lékových interakcích
 - ▶ SPC (souhrn údajů o léčivém přípravku)
 - ▶ Modul Vademecum InfoPharm – modul lékových interakcí (db AISLP)
 - ▶ Odborné studie

Hodnocení lékových interakcí

► ČR

► Léčiva:

- KVO (C) – kardiaka, betablokátory, blokátory Ca kanálu, vliv na RAS, diuretika
- Muskuloskeletární systém (M) – antirevmatika a protizánětlivá léčiva
- Krev a krvevorné orgány (B) – antitrombika
- Warfarin (+COX-inhibitory), amiodaron (věk)

Hodnocení lékových interakcí

► Software

- Různé vlastnosti
- Různá počítačová gramotnost
- Senzitivita (relevance) – detekované závažné interakce z celkového počtu LP
- Specifita – méně závažné interakce nedetekované nebo detekované s vysvětlením nízké klinické závažnosti
- Nejasné upozornění
 - Nezohlednění významu studií (pimozid-flukonazol, guaifenezin-fenelzin, citalopram-sibutramin, lithium-diklofenak,...)



Výživa



Výsledky interakcí - absorpce

- ▶ Vliv na
 - ▶ Rychlost absorpce
 - ▶ Rozsah absorpce (AUC)



Výsledky interakcí - absorpce

- Snižující
- Zpomalující
- Zvyšující
- Zrychlující
- Bez vlivu na absorpci



Absorpce

- Bez potravy

- dráždění stěn GIT (problém u Zn, vit. C, kys. acetylsalicylové, ibuprofen)

- Zpožděná

- Záleží na kvantitě a kvalitě náplně žaludku (pH)

- Význam u léčiv, kde očekáváme rychlý nástup účinku (např. antipyretika)



Zpomalená absorpce

- ▶ Jaké farmakokinetické parametry budou ovlivněny při pomalejším vyprazdňování žaludku a při zvýšení pH po požití potravy?



Zpomalená absorpce

- ▶ Jaké farmakokinetické parametry budou ovlivněny při pomalejším vyprazdňování žaludku a při zvýšení pH po požití potravy?
 - ▶ Nižší c_{max}
 - ▶ Vyšší t_{max}
 - ▶ Zpoždění nemusí ovlivnit biologickou dostupnost



Zpomalená absorpce

- Jaké farmakokinetické parametry budou ovlivněny při pomalejším vyprazdňování žaludku a při zvýšení pH po požití potravy?
 - Příklad zpomalení absorpce:
 - KVO: Verapamil, nifedipin
 - ATB: flukonazol, ketokonazol, levofloxacin
 - CNS: adinazolam, avitriptan, bromokriptin
 - DS: salbutamol
 - NSA: kys. acetylsalicylová, diklofenak, indometacin



Snížení absorpce

- Nestabilní léčiva v kyselém prostředí
- Ireverzibilní interakce se složkami potravy
- Zvýšení viskozity v proximální části GIT
- Snížení biologické dostupnosti
- Onemocnění: DM, ulcerativní kolitidy, Crohnova choroba



Snížení absorpce

► Nekompletní absorpce

- Tvorba nevstřebatelných komplexů: mléčné výrobky + tetracykliny nebo fluorochinolony
- Adsorpce na potravu: významné ampicilinu, erytromycinu, linkomycinu, furosemidu, glibenklamidu
- Vlákna způsobuje snížení resorpce přípravků s Ca, Mg, Fe, Zn z GIT
- Kompetice s aktivním transportem: fenylalanin v potravě bohaté na proteiny kompetuje o absorpční transportér s L-dopou
- Řešení: Doporučení podat 1 h před jídlem či 2 h po jídle



Snížení absorpce

- KVO: acebutolol, furosemid, hydralazin, nifedipin
- ATB: amoxycilin, ciprofloxacin, erytromycin, isoniazid
- CNS: avitryptan, levodopa
- DS: teofylin
- Cytostatika: metotrexát, merkaptopurin
- NAS: kys. acetylsalicylová, ketoprofen
- Antidiabetika: senaglinid



Zvýšená absorpce

- Absorpce může být zvýšena:
 - Při zpomaleném vyprazdňování žaludku – sekrece žlučových kyselin – zvýšení rozpustnosti (bez potravy je rozpustnost, resp. emulgace nižší)



Zvýšená absorpce

- KVO: furosemid, lovastatin, nifedipin, chinidin
- ATB: cefuroxim, griseofulvin, saquinavir
- CNS: karbamazepin, morfin, ondansetron, selegilin
- NAS: furbiprofen, nabumeton
- Antidiabetika: troglitazon



Absorpce

- ▶ Současné podávání léků a potravy může:
 - ▶ Snížit interindividuální variabilitu biologické dostupnosti
 - ▶ Maximalizovat gastrointestinální snášenlivost léků jako např. azathioprin, baklofen, nesteroidní protizánětlivé léky, aj.
 - ▶ Potenciálně snížit celkové nežádoucí účinky např. misoprostolu.
 - ▶ Benefity u pacientů s AIDS, artritickými onemocněními, astmatem, rakovinou, kardiovaskulárními onemocněními, depresí, diabetes, hypercholesterolemií, bolestí, Parkinsonovou chorobou a cévní mozkovou příhodou.

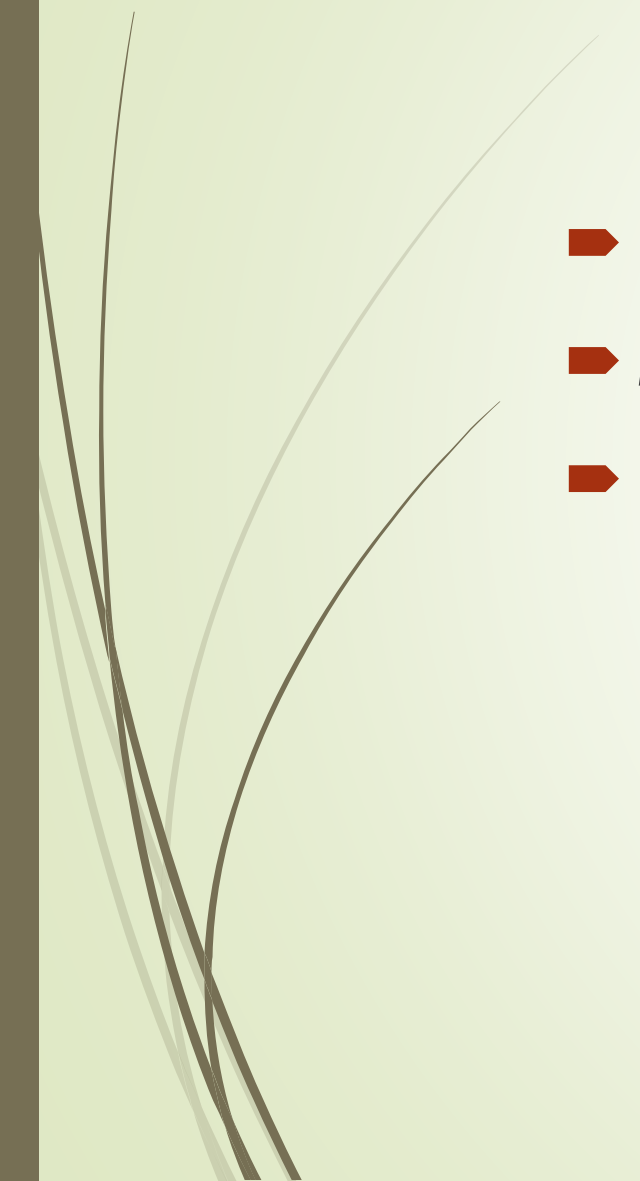


Metabolismus

- Inhibice (zvýšená biologická dostupnost)
 - Grapefruit
- Potrava obecně zvyšuje biologickou dostupnost p.o. podaných lipofilních bazických látek jako např. metoprolol a verapamil.



Metabolismus - grapefruit

- p.o. podané léčivo
 - Metabolizace CYP3A
 - First-pass efekt
- 



Metabolismus - grapefruit

- Flavonoidy – nariginin
- Furamokumariny – bergamotin, dihydroxybergamotin



Metabolismus - grapefruit

- Kumulativní inhibice CYP3A4 ve střevní sliznici
- Nevratné ztráty střevních CYP3A bílkovin – ztráta fce
- Inhibice jaterního CYP3A4 při vyšším množství

- Vliv na Pgp je sporný
- Inhibice OATP



Grapefruit

- ▶ Jak se změní farmakokinetické parametry při podání grapefruitové šťávy?



Metabolismus - grapefruit

- CYP3A4

- Zvýšení AUC

- Zvýšení c_{max}

- Bez vlivu na eliminační parametry (eliminační poločas)

- Dlouhodobější vliv

- OATP

- Snížení biologické dostupnosti

- Krátkodobější vliv (odstup podání)



Metabolismus

- Inhibice (zvýšená biologická dostupnost
 - Grapefruit
 - Zvýšená BAV a potenciálně nežádoucí účinky u:
 - Felodipin, nifedipin, sildenafil (hypotenze)
 - Verapamil (arytmie)
 - Cyklosporin (zvýšení BAV – tox. úč.)
 - Statiny (rhabdomyolýza)
 - Losartan, carvediol (ztráta úč.)



Metabolismus

- ▶ Indukce (snížení BAV)
 - ▶ Třezalka tečkovaná (obsahová látka hypericin)
 - ▶ Induktor cytochromu P3A4 a P-glykoproteinu dochází k urychlení biotransformace léčiv
 - ▶ Interakce s třezalkou:
 - ▶ perorální antikoncepce, digoxin, cyklosporin, paroxetin



Eliminace

- Vegetariáni a vegani
 - Snížení renální clearance slabých bazí (např. memantin) v důsledku alkaličtější moče (než v běžné populaci)
 - Zvýšení koncentrace
 - Prodloužený poločas (zvýšená reabsorpce léčiva z prim. moče)



Eliminace

- Tyraminová reakce při léčbě inhibitory monoaminoxidázy
 - Zvýšená biologická dostupnost tyraminu z potravy (víno, pivo, zrající sýry, banány) může způsobit hypertenzní krizi – tyramin je nepřímé sympatomimetikum
- Potrava s vysokým obsahem vitamínu K – může snižovat antikoagulační účinek warfarinu
 - Pravidelná kontrola srážlivosti krve a aktuální úprava dávky
 - Poučení pacienta – nejíst velké množství listové a košťálové zeleniny, ostatní druhy zeleniny bez omezení



Eliminace

- ▶ Tyraminová reakce při léčbě inhibitory monoaminooxidasy (MAO)
 - ▶ Zvýšená biologická dostupnost tyraminu z potravy (víno, pivo, zrající sýry, banány atd) může způsobit hypertenzní krizi – tyramin je nepřímé sympatomimetikum
- ▶ Potrava s vysokým obsahem vitamínu K – může snižovat antikoagulační účinek warfarinu
 - ▶ Pravidelná kontrola srážlivosti krve a aktuální úprava dávky warfarinu + poučení pacienta – nejíst velké množství listové a košťálové zeleniny, ostatní druhy zeleniny bez omezení



Děkuji za pozornost