



Interakce léčiv III



Cíle jednotlivých fází klin. výzkumu



1. fáze

- Stanovení základních farmakokinetických vlastností přípravků. Stanovení maximální tolerovatelné dávky.



2. fáze

- Ověření účinnosti, hodnocení bezpečnosti a tolerance.
- 



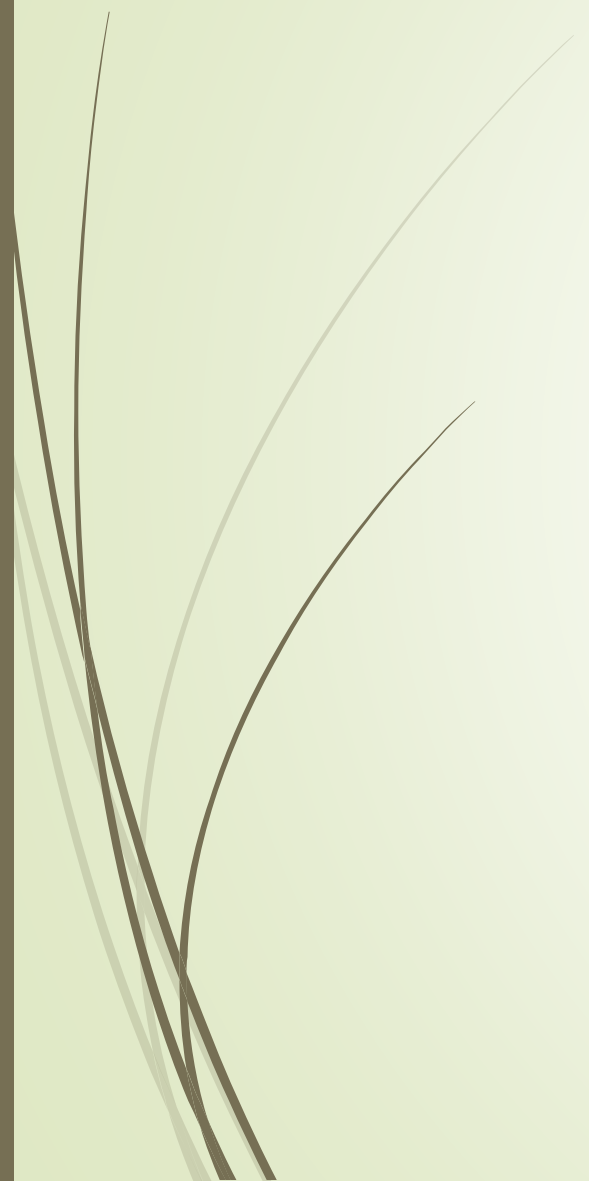
3. fáze

- Srovnání účinnosti a/nebo bezpečnosti testovaného přípravku se standardem (aktivní kontrolou) nebo placebem.



4. fáze

- Ověření vlastností testovaného přípravku v reálném prostředí a v reálných populacích pacientů.



Interakce



Tyramin

- ▶ Tyraminová reakce při léčbě inhibitory monoaminooxidázy
 - ▶ Zvýšená biologická dostupnost tyraminu z potravy (víno, pivo, zrající sýry, banány) může způsobit hypertenzní krizi – tyramin je nepřímé sympatomimetikum



Tyramin

- ▶ Nepřímé sympatomimetikum
- ▶ Zvyšuje koncentraci noradrenalinu v synaptické štěrbině
 - ▶ Navozuje uvolnění noradrenalinu ze zásobních vesikul
 - ▶ Inhibuje reuptake ze synaptické štěrbiny




Warfarin

- ▶ 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



Warfarin

- Antagonista vitaminu K.
- Inhibuje podjednotku C1 enzymu vitamin-K-2,3-epoxid reduktázy (VKORC1)
 - Přeměňuje epoxid vitaminu K na hydrochinon vit. K1 – důležitý pro gama karboxylaci vytvořených proteinů koagulačních faktorů II, VII, IX a X a pro proteiny C a S.
 - Gama karboxylace je podmínkou účinnosti koagulačních faktorů.



Warfarin (detaily)

- Warfarin - kumarinový derivát
- Znemožňuje karboxylaci zbytků karboxyglutámové kyseliny proteinů na unikátní kyselinu gamakarboxyglutámovou (Gla-res).
- Nefunkční formy na vitamínu K-závislých proteinů (tzv. PIVKA formy – Protein Induced in Vitamin K Absence).
- Látky K-dependentní jsou přítomny ve většině tkání organismu – kosti, ledviny, pankreas, plíce, placenta.



Variabilita

- ▶ Průměrná terapeutická dávka: 5 mg/den (0,5–50 mg/den)
- ▶ Racemická směs S a R enantiomeru
 - ▶ S forma je 2-5x koagulačně účinnější
 - ▶ Důležitý je poměr forem
- ▶ Genetika
 - ▶ Mutace P450 2C9 (PM; 10–20 % kavkazské populace) – o 17–37 % nižší dávka
 - ▶ Mutace genu C1 subjednotky VKORC1 (14–37 % kavk. pop.) – snížení aktivity enzymu → potřeba nižší dávky
- ▶ Onemocnění jater, tyreopatie, selhání ledvin, nádorová onemocnění,...
- ▶ Fyziologický stav pacienta



Interakce - farmakokinetické

- Absorbce (cholestyramin, antacida, preparáty s Fe, Mg, Zn)
- Distribuce (sulfasalazin, aescin, salyciláty)
- Biotransformace (amiodaron, flukonazol, fluvastin, isoniazid, chinolony, makrolidy, metronidazol →↓ - inhibice P450)
- Biotransformace (rifampicin →↑ - indukce P450)

Interakce - farmakokinetické

- ▶ Léčba inhibitory 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzym A reductázy (statiny) a hypolipidemiky ze skupiny fibrátů.
- ▶ Simvastatin, lovastatin, a atorvastatin – zpomalení metabolismu jeho R-enantiomeru (3A4)
- ▶ Pravastatin – lipofilní – interakce není známá (fyz-chem vlastnosti)
- ▶ Fluvastatin - 2C9
- ▶ Fenofibrát – studie ze 4. fáze klinického testování – snížení syntézy vitamin K dependentních koagulačních faktorů + kompetice o vazbu na proteiny



Interakce - farmakodynamické

- Synergické interakce
- NSA
- Zvýšení rizika krvácení
- Bezpečnost je sporná i u selektivních inhibitorů COX

- Nebezpečí:
 - ulcerogenní potenciál (ketoprofen, piroxikam, indometacin)
 - ASA v kombinaci (dříve Alnagon – kodein, kofein, ASA, fenobarbital)



Potraviny

- ▶ Vitamin K
 - ▶ Hemokoagulace
 - ▶ Kostní a chrupavkový metabolismus
 - ▶ Prevence KVO

- ▶ Vitamin K1, K2 a K3
- ▶ DDD: 75 µg (Vyhl. 225/2008 Sb.)



Potraviny

- ▶ Jednorázové podání i vysokého množství neovlivní úroveň koagulace zásadně.
- ▶ Při konzumaci špenátu by ho musel pacient zkonzumovat 2 kg při 100% vstřebávání, aby došlo k výraznému ovlivnění INR.
- ▶ Dlouhodobý příjem 250–500 $\mu\text{g}/\text{den}$ může již mít efekt.
- ▶ S každými 100 $\mu\text{g}/\text{den}$ klesá INR asi o 0,2



Potraviny




- Bazalka
- Šalvěj
- Petržel (i sušené listí!)
- Koriandr
- Kapusta
- Zelí
- Majoránka
- Brukev
- Špenát
- Tuřín
- Merlík
- Červená řepa
- Řeřicha
- Šrucha zelná
- Pampeliška
- Hlávkový salát
- Růžičková kapusta
- Chřest



Potraviny

- ▶ 100 µg syntetického fylochinonu (vitamin K1)
 - ▶ 300 µg VK1 z brokolice
 - ▶ 800 µg ze špenátu
 - ▶ (cca 200 g zeleniny)
- ▶ Menachinon (VK2) – minimální vliv
- ▶ NATTO – 100 g – vliv na dalších 7 dní
- ▶ Sushi
- ▶ Žvýkácí tabák



Potraviny - doplnění

- ▶ Oleje
 - ▶ Olivový olej
- ▶ Bylinné čaje

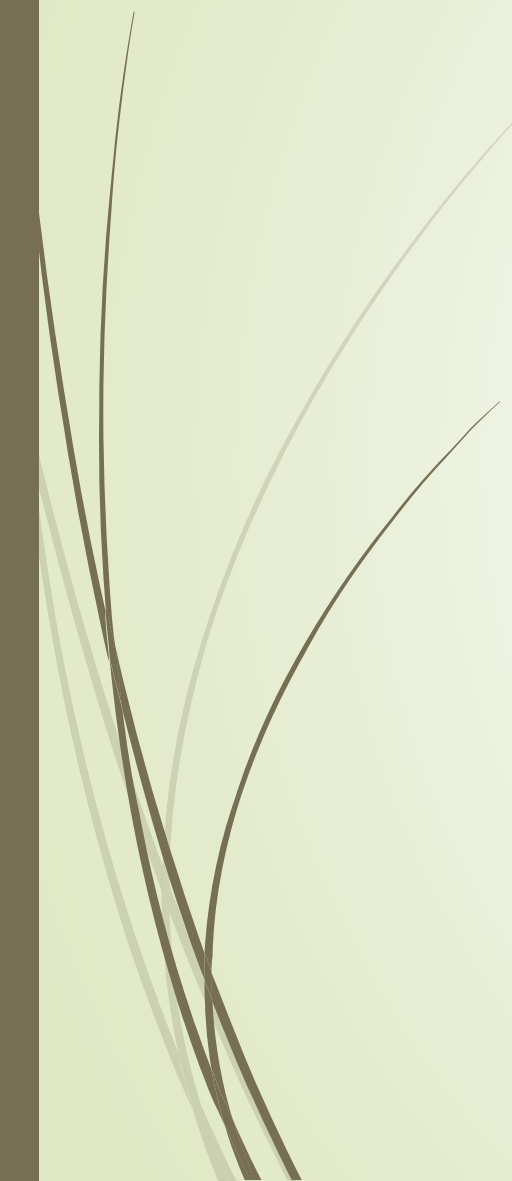


Potraviny

- ▶ Doporučení?
 - ▶ Omezit listovou a košťálovou zeleninu (vyjmenovat!)
 - ▶ Sezónnost
 - ▶ Výkyvy obsahu vit. K v závislosti na zdroji
- ▶ Bezpečné: brambory, cukety, papriky, okurky, rajčata, kořenová zelenina
- ▶ Ovoce?



Potraviny

- Ovoce ano
 - Pouze avokádo – indukce odbourávání v játrech
 - Co česnek a grep?
- 



Potraviny

- Grep
 - Na úrovni kazuistik
- Česnek
 - Určitá rizika zde existují. Záleží na formě (potraviny vs DS)
- Brusinky
 - Na úrovni kazuistik
- Alkohol?



Potraviny

- ▶ Alkohol
 - ▶ Excesivní konzumace – zpomalení mtb warfarinu
 - ▶ Chronický abúzus – indukce P450
 - ▶ Etanol – zvyšuje volnou frakci warfarinu



Potraviny

- ▶ Diety pro podporu hubnutí
 - ▶ Vysoký obsah proteinů snižuje INR
 - ▶ Potřeba vyšších dávek warfarinu (kazuistiky)
 - ▶ Mechanismus
 - ▶ Zřejmě vyšší koncentrace albuminu vede k vyšší vaznosti warfarinu
 - ▶ Atkinson (více tuků) – lepší vstřebávání
 - ▶ Více proteinů = méně sacharidů = více zeleniny = více vitamínu K



Vitamin K a INR

- ▶ Pravidelný příjem je důležitý pro stabilitu INR.
- ▶ Nízký příjem vitamínu K – instabilita antikoagulační léčby (+ vysoká citlivost na i na malé zvýšení příjmu vitamínu K)
- ▶ To stejné u kolísání příjmu vitamínu K
- ▶ Substituce 100 μg (150-200 μg) vitamínu K toto kolísání eliminuje
- ▶ Sedmidenní interval



Warfarin a doplňky stravy

- Obsah vitamínu K
- Změna INR
- Neovlivňují INR
 - Vliv na funkci trombocytů
 - Obsah kumarinů
 - Obsah salycilátů
 - Neznámý vliv na hemokoagulaci

Warfarin a doplňky stravy

- ▶ Změna INR mimo vitamin K
 - ▶ Q10, bromelain
 - ▶ Struktura podobná vitaminu K
 - ▶ Flavonoidy grepu, echinacea, heřmánek, vilcacora
 - ▶ Inhibice CYP3A4 (mtb warfarinu)
 - ▶ Ginkgo biloba, ipriflavon (derivát sóji), vitamin A
 - ▶ Inhibice CYP2C9
 - ▶ Třezalka
 - ▶ Indukce CYP3A4
 - ▶ Mléko, brusinky
 - ▶ Snížení INR – mléko z nejasného důvodu, brusinky asi obsahem flavonoidů a salycilátů



Warfarin a doplňky stravy

- Obsah kumarinů
 - Mrkev, petržel, jahody, meruňky, tomka vonná, koriandr, tabák, arnika, vanilka, anýz, heřmánek, lékořice, libeček, rouda vonná aj.
 - Vonné látky (ochrana – toxikologie – problematika tabáku)
 - Obsah v alkoholických nápojích (Zubrowka) či energetických nápojích



Warfarin a doplňky stravy

- Obsah salicylátů
 - Bříza, topol, vrba, tužebník, ploštičník, prvosenka, ostružiny či jiné ovoce
 - Nízké koncentrace



Warfarin a doplňky stravy

- ▶ Protidestičkový efekt

- ▶ Ananas, borůvka, česnek, Ginkgo, hřebíček, řimbaba, kurkuma, rybí olej, olej ze lněného semínka, papája, paprika, zázvor, zelený čaj, aj.

- ▶ Rybí tuk (omega-3) – vliv na agregaci trombocytů a způsobuje alteraci fibrinolýzy (zvyšuje riziko krvácení)

- ▶ Ženšen

- ▶ Neznámý mechanismus snížení účinnosti léčby.

Warfarin a doplňky stravy

► Čínská medicína

- Kořen šalvěje červenokořenného (Danshen) – zvyšuje vstřebávání warfarinu, zvyšuje c_{max} , zvyšuje t_{elim} → zvýšení INR + inhibice trombocytů
- *Angelica sinensis* (Dong Quai) – 6 druhů kumarinů, zvýšení INR, inhibice COX, inhibice trombocytů.
- *Harpagophytum procumbens* (čertův dráp) – riziko podkožního krvácení
- Quilinggao – směs bylin – inhibice trombocytů



Warfarin a doplňky stravy

- ▶ Vitaminy

- ▶ Ve vyšší dávce

- ▶ Vitamin C více jak 500 mg – snižuje antikoagulační aktivitu vwarfarinu (snížení vstřebání?)

- ▶ Vitamin A, D, E – zvýšení účinku warfarinu



Warfarin a doplňky stravy

- KI:
 - Ginkgo biloba
 - Česnek
 - Některé preparáty z čínské medicíny
- Ostatní zmíněné:
 - Vyšší pozornost
 - Sledování dávky



Warfarin a doplňky stravy

- Anamnéza
- Edukace
- Monitorace
 - INR
 - Užívání DS a výživa (změny stravovacích návyků)
- Stabilní příjem vitamínu K 100-150 $\mu\text{g}/\text{den}$ (monitorace – jak?)



Děkuji za pozornost