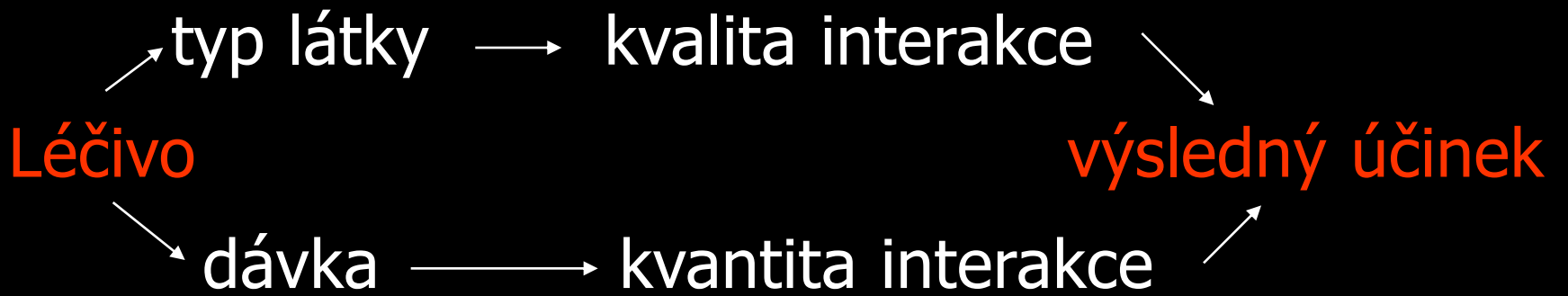


# Interakce léčiv



# RECEPTORY

Co je receptor?

Jak se liší agonista a antagonist?

Jaký je rozdíl mezi aktivitou a afinitou?

Co je to kompetitivní a nekompetitivní inhibice?

---

# RECEPTORY

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

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

Nezapomenout:

Interakce s receptorem, ale také chemický a fyziologický antagonismus  
(glukokortikoidy a inzulin)

---

# RECEPTORY

Čistí (plní) agonisté vyvolávají při plném obsazení receptorů stejný, maximální účinek léčiva.

Parciální agonismus (kompetitivní dualismus; smíšení, částečný agonismus

Parciální agonisté vyvolávají při plném obsazení nižší odpověď než čistí agonisté (kompetitivně mohou inhibovat odpovědi vyvolané čistými agonisty).

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

# RECEPTORY

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

Co je tou makromolekulou?

# RECEPTORY

## **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 ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPáza, digitálisový 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

---



# ODCHYLKY OD NORMY

Různé odpovědi v průběhu léčby u pacienta.

Nežádoucí účinky, alergické reakce, idiosynkrastické reakce

Hyporeaktivní pacient - oslabená

Hyperreaktivní pacient – zesílená odpověď na léčiva

# ODCHYLKY OD NORMY

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

**ODCHYLKY OD NORMY**

**PROČ?**



# ODCHYLKY OD NORMY

- 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



# Co již víte o kombinaci léčiv?

účinek se může



## synergismus

- **sumace**  
jednostranná : analgetika anodyna + narkotika  
oboustranná : kombinace cytostatik
- **potenciace**  
jednostranná :  $\text{Ca}^{++}$  + digoxin  
oboustranná : digoxin + thiazidová diuretika

# Co již víte o kombinaci léčiv?

účinek se může



## antagonismus

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

# CO ZVYŠUJE PRAVDĚPODOBNOST INTERAKCÍ?

- Vysoce účinné léčiva
  - Induktory nebo inhibitory jaterních enzymů
  - Při užívání více léčiv najednou
  - Pacienti s onemocněním jater nebo ledvin
  - Věk (senioři)
-



# NEŽÁDOUCÍ INTERAKCE LÉČIV JAKO FARMAKOTERAPEUTICKÉ KOMPLIKACE

- **Následky**: od banálních až po život bezprostředně ohrožující!!!
  - Významná ekonomická ztráta
- **Pozor zdrojem některých závažných interakcí mohou být i OTC léčiva**
  - Důsledná léková anamnéza s otázkou na OTC
  - Edukace pacienta a interdisciplinární spolupráce
- **K většině závažných interakcí dochází při hospitalizaci**
  - Nejvyšší frekvence kombinace většího množství léčiv
  - Zavádění nových farmakoterapeutických přístupů ke stávající terapii
  - Je častější parenterální aplikace

# NEŽÁDOUCÍ INTERAKCE LÉČIV JAKO FARMAKOTERAPEUTICKÉ KOMPLIKACE

- Interakce léčiv mohou být:
  - 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

# NEŽÁDOUCÍ INTERAKCE LÉČIV JAKO FARMAKOTERAPEUTICKÉ KOMPLIKACE

- Interakce léčiv mohou být:
  - **Nežádoucí** – nechtěné a potenciálně značně nebezpečné, mohou mít za následek:
    - **Snížení účinku: selhání terapie**
      - např. plicní embolie při selhání antikoagulační léčby, rejekce transplátátu při selhání imunosupresivní léčby, závažné infekční stavy při selhání ATB terapie
    - **Zvýšení účinku** – navození nežádoucích až ireversibilních toxických účinků

# MECHANISMY LÉKOVÝCH INTERAKCÍ

## I. CHEMICKÉ/FARMACEUTICKÉ INTERAKCE

- Vzájemné ovlivnění na základě chemických či fyzikálně-chemických interakcí
  - **Před podáním do organismu** (= farmaceutické inkompatibility, např. v injekční stříkačce, infuzním roztoku, IPLP příprava léčiv).
    - V HVLP vyřešeno farmaceutickými technologiemi a chváleno SÚKLeM
      - Vždy **visuální 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

# MECHANISMY LÉKOVÝCH INTERAKCÍ

## I. CHEMICKÉ/FARMACEUTICKÉ INTERAKCE

- **V místě podání:** např. GIT traktu většinou dochází k zabránění či snížení jejich absorpce
  - Např. **Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, či Fe<sup>3+</sup>** ionty či antacida je nebo i **Al<sup>3+</sup>** 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)

# MECHANISMY LÉKOVÝCH INTERAKCÍ

## II. FARMAKOKINETICKÉ INTERAKCE

- Interakce léčiv na úrovni A D M E
  - **Absorbce** (ovlivnění míry a/nebo časového průběhu)
    - **Chemické/fyzikálně chemické interakce** (viz předchozí slide)
    - **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

# MECHANISMY LÉKOVÝCH INTERAKCÍ

## II. FARMAKOKINETICKÉ INTERAKCE

- Interakce léčiv na úrovni A D M E
  - Distribuce
    - Kompetice o vazbu na plasmatické proteiny
      - Vytěsnění z vazby u léčiv s velmi vysokou vazbou na plasmatické proteiny (např. **warfarin**, **salicyláty**, **perorální antidiabetika**, **fenytoin**)
      - Klinická významnost – většinou další mechanismus
        - Warfarin + kys. acetylsalicylová
        - Valprotat + fenytoin
    - Vytěsnění z vazby na tkáňové proteiny: chinidin vytěsňuje digoxin (dále redukuje jeho renální exkreci) – možnost intoxikace digoxinem

# MECHANISMY LÉKOVÝCH INTERAKCÍ

## II. FARMAKOKINETICKÉ INTERAKCE

- **Metabolismus (biotranformace)**
  - **Lokalizace:** zejména játra, dále 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
  - **Časová osa**
    - **Indukce** je většinou pomalejší v nástupu (maximum až za 7-10 dnů), ale přetrvává dlouhodobě (dny až týdny po vysazení)
    - **Inhibice** se projevuje rychleji



# MECHANISMY LÉKOVÝCH INTERAKCÍ

## II. 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)

# MECHANISMY LÉKOVÝCH INTERAKCÍ

## II. FARMAKOKINETICKÉ INTERAKCE

- **Metabolismus (biotranformace)**
  - **Ovlivnění cytochromu P450**
    - Existují různé isoformy CYP450
      - nejvýznamnější jsou CYP450 3A4, 2D6
    - **Induktor:** fenytoin, karbamazepin, barbituráty, rifampicin, griseofulvin, extrakt z třezalky (*Hypericum perforatum*)
    - **Inhibitor:** Ketokonazol, erytromycin, chloramfenikol, chinidin, cimetidin...
      - vybraných isoformem dále: amiodaron, valproát, omeprazol, fluoxetin
    - Pozor zejména při terapii: warfarinem, cyklosporinem, p.o. kontraceptivy, antiepileptiky a glukokortikoidy

# MECHANISMY LÉKOVÝCH INTERAKCÍ

## II. FARMAKOKINETICKÉ INTERAKCE

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

# MECHANISMY LÉKOVÝCH INTERAKCÍ

## II. FARMAKOKINETICKÉ INTERAKCE

Klinicky významné příklady ovlivnění CYP450 a biotransformace léčiv

| Primary drug             | Inducing agent                        | Effect of interaction                       |
|--------------------------|---------------------------------------|---|
| Warfarin                 | Barbiturates<br>Alcohol<br>Rifampicin | Decreased anticoagulation                   |
| Oral contraceptives      | Rifampicin                            | Pregnancy                                   |
| Prednisolone/Cyclosporin | Anticonvulsants                       | Reduced immunosuppression (graft rejection) |
| Theophylline             | Smoking                               | Decreased plasma theophylline               |

# MECHANISMY LÉKOVÝCH INTERAKCÍ

## II. FARMAKOKINETICKÉ INTERAKCE

- Exkrece – zejména renální
  - **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

# MECHANISMY LÉKOVÝCH INTERAKCÍ

## II. FARMAKOKINETICKÉ INTERAKCE

- **Exkrece** – klinicky významné případy:  
inhibice tubulární sekrece

| <b>Primary drug</b> | <b>Competing drug</b>                     | <b>Effect of interaction</b>    |
|---------------------|---|---------------------------------|
| <b>Methotrexate</b> | <b>Salicylates</b><br><b>Sulfonamides</b> | <b>Bone-marrow suppression</b>  |
| <b>Digoxin</b>      | <b>Amiodarone</b><br><b>Verapamil</b>     | <b>Increased plasma digoxin</b> |

# Mechanismy lékových interakcí

## II. Farmakodynamické interakce

- Snížení nebo zvýšení farmakologického účinku na prostřednictvím ovlivnění téhož či jiného fyziologického systému či biochemické cesty metabolismu endogenních látek
- Klinicky významné příklady:
  - **warfarinu + 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  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPasu}$ )
  - **ACE-inhibitory+kalium šetřící diuretika**  
ACE-I výrazně zvyšují kalémii navozenou kalium šetřícími diuretiky (např. spironolakton) – riziko hyperkalemie a závažných arytmií

# Mechanismy lékových interakcí

## II. Farmakodynamické interakce

- Snížení nebo zvýšení farmakologického účinku na prostřednictvím ovlivnění téhož či jiného fyziologického systému či biochemické cesty metabolismu endogenních látek
- Klinicky významné příklady:
  - **B-blokátory a verapamil (Ca<sup>2+</sup> blokátor)**: potenciace negativně chronotropního, dromotropního a inotropního účinku: vážná bradykardie až srdeční zástava, manifestace srdečního selhání
  - **B-blokátory a insulin**: event. hypoglykemie vznikající po insulinu je maskována b-blokátorem (projevuje se zvýšeným tonem sympatiku) a prohloubena, protože jsou „vypnuty“ kompenzační mechanismy závislé na sympatiku – možným důsledkem může být náhlý pád hypoglykemického komatu



# MECHANISMY LÉKOVÝCH INTERAKCÍ

## II. FARMAKODYNAMICKÉ INTERAKCE

- Klinicky významné příklady:
  - **Látky s centrálně tlumivým účinkem** se mohou vzájemně potencovat: benzodiazepiny a H1-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 štepící vazbu mezi estrogeny a glukuronidovou kys. – snížení enterohepatální cirkulace (klin. význam ?)
  - **Inhibitory monoamino oxidasy**
    - S tricyklickými antidepresivy: hypertenzní krize
    - Se selektivní inhibitory vychytávání serotoninu SSRI: serotoninový syndrom

# PREVENCE LÉKOVÝCH INTERAKCÍ

- Vyhýbání se polypragmazií
  - Vyhýbání se kombinací s léčivý s výrazným interakčním potenciálem, máme-li k dispozici alternativu
  - Využití informací z SPC, popř. specializovaných zdrojů, databází a informačních center
-

# INTERAKCE S POTRAVOU

- Současně požitá potrava může zásadním způsobem ovlivnit farmakokinetiku i dynamiku léčiv
- **Interakce s farmakokinetikou léčiv**
  - Ovlivnění A D M E
  - Absorpce
    - Bez potravy
      - dráždění stěn GIT (problém u Zn, vit. C, kys. acetylsalicylové, ibuprofen)
    - Často bývá **zpožděná**
      - záleží na kvantitě a kvalitě náplně žaludku
      - význam u léčiv, kde očekáváme rychlý nástup účinku (např. antipyretika)

# INTERAKCE S POTRAVOU

- Současně požitá potrava může zásadním způsobem ovlivnit farmakokinetiku i dynamiku léčiv
- **Interakce s farmakokinetikou léčiv**
  - Ovlivnění **A D M E**
  - **Absorpce**
    - Může být inkompletní (snížení biologické dostupnosti) – doporučení podat 1 h před jídlem či 2 h po jídle
      - 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
    - Absorpce může být zvýšena: při zpomaleném vyprazdňování žaludku (málokdy je komplikací)

# INTERAKCE S POTRAVOU

- Interakce s farmakokinetikou léčiv
  - Presystémová biotransformace
    - **Inhibice** (tj. zvýšená BAV) u grepfruitový juice – flavonoidy jako nariginin, indukují CYP450 3A4 ve střešní sliznici
      - zvýšená BAV a potenciálně nežádoucí účinky u: felodipin, verapamil, cyklosporin či některé glukokortikoidy
    - Potrava obecně **zvýšuje BAV** p.o. podaných lipofilních bazických látek jako např. metoprolol a verapamil
    - **Indukce** – Třezalka tečkovaná (obsahová látka **hypericin**)
      - induktor cytochromu P3A4 a P-glykoproteinu dochází k urychlení biotransformace léčiv
      - Interakce s třezalkou:
        - perorální antikoncepce, digoxin, cyklosporin, paroxetin

# INTERAKCE S POTRAVOU

- Ovlivnění eliminace
  - Vegetariáni a vegani
    - snížení renální clearance slabých bazí (např. memantin) v důsledku **alkaličtější moče** (než v běžné populaci) - zvýšené koncentrace, prodloužený poločas (zvýšená reabsorpce léčiva z prim. moče)

# INTERAKCE S POTRAVOU

- Farmakodynamické komplikace
  - 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