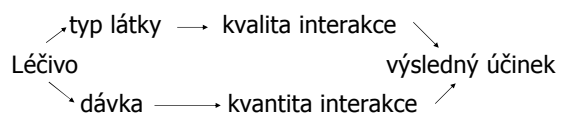


Interakce léčiv



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 (Na⁺, K⁺-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

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 : 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 transplantátu 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 HVL** vyřešeno farmaceutickými technologiemi a chváleno SÚKLeM
 - **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

Mechanismy lékových interakcí I. Chemické/farmaceutické interakce

- V místě podání: např. GIT traktu většinou dochází k zabránění či snížení jejich absorpce
 - Např. **Ca²⁺, Mg²⁺, či Fe³⁺** ionty či antacida je nebo i **Al³⁺** obsahující při podání s **tetracykliny, chinolony!**
 - **Adsorpční uhlí (carbo med.), diosmektid** – adsorbují na sebe řadu léčiv
 - **Cholestyramin, cholestipol** – hypolipidemický 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 projmíadly (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 (biotransformace)
 - Lokalizace: zejména játra, dále střešní 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 (biotransformace)
 - **Ovlivnění cytochromu P450**
 - Existují **různé isoformy CYP450**
 - nejvýznamnější jsou CYP450 **3A4, 2D6**
 - **Induktory:** fenytoin, karbamazepin, barbituráty, rifampicin, griseofulvin, extrakt z třezalky (*Hypericum perforatum*)
 - **Inhibitory:** Ketokonazol, erytromycin, chloramfenikol, chinidin, cimetidin...
 - vybraných isoform 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 Alcohol Rifampicin	Decreased anticoagulation
Oral contraceptives Prednisolone/Cyclosporin	Rifampicin Anticonvulsants	Pregnancy 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 Na^+ a tím nepřímo zvyšují reabsorpci Li^+
 - Snižená renální clearance Li^+ – CNS toxicita Li^+
 - **Inhibice tubulární reabsorpce:**
 - snížená reabsorpce sulfonamidů při současném podání kyselých látek (např. vitamínu C) a zvláště kys. acetylsalicylové

Mechanismy lékových interakcí II. Farmakokinetické interakce

- Exkrece – klinicky významné případy: inhibice tubulární sekrece

Primary drug	Competing drug	Effect of interaction
Methotrexate	Salicylates Sulfonamides	Bone-marrow suppression
Digoxin	Amiodarone Verapamil	Increased plasma digoxin

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 Na⁺K⁺-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 (Ca²⁺ 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 štěpící vazbu mezi estrogény a glukuronidovou kys. – snížení enterohepatální cirkulace (klin. význam ?)
 - Inhibitory monoamino oxidasy
 - S tricyklickými antidepresivy: hypertenzní krize
 - Se selektivními inhibitory vychytávání serotoninu SSRI: serotoninový syndrom

Prevence lékových interakcí

- Vyhýbání se polypragmazi
- Vyhýbání se kombinaci 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, glíbenklamidu
 - 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 střevní sliznici
 - zvýšená BAV a potenciálně nežádoucí účinky u: felodipin, verapamil, cyklosporin či některé glukokortikoidy
 - Potrava obecně zvyšuje 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 monoaminoxidasy (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
