

## Interakce léčiv

PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.

## Interakce léčiv

**Žádoucí** - např. znamenají zesílení účinku léčiva (viz kombinovaná léčba u cytostatik), nebo potlačují účinky léčiva, který způsobil intoxikaci (detoxifikace, antidota).

**Nežádoucí** - nežádoucí odpověď nemocného od banální příhody až po život ohrožující komplikace (warfarin).

## Interakce léčiv

podáním dvou léčiv se ovlivní účinek jednoho nebo obou léčiv

↑ pravděpodobnost interakcí:

- Při užívání více léčiv najednou
- Senioři
- Pacienti s onemocněním jater nebo ledvin
- Vysoce účinná léčiva
- Induktory nebo inhibitory jaterních enzymů

## Interakce léčiv

- farmaceutické – technologické - fyzikálně chemické a chemické interakce jednotlivých složek
- farmakokinetické  
biotransformace, distribuce, absorpce, exkrece
- farmakodynamické  
ovlivněn účinek látky
- synergické
- antagonistické

## Farmaceutické interakce

Tvorba sraženin při reakci mezi jodidy a bromidy, oxidace adrenalinu hydrogentartarátu na neúčinný adrenochochrom v přítomnosti tetraboritanu sodného.

Salicylát +  $Zn^{2+}$  ionty

Při uvolňování účinné látky z lékové formy v GIT za přítomnosti dalších látek v daném vnitřním prostředí (nevstřebatelné komplexy tetracyklinů s bi- či trivalentními ionty -  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Al^{3+}$  - obsažených v antacidních směsích).

## Interakce Farmakokinetické

- snížení resorpce  
tetracyklin +  $Ca^{2+}$   
antacida s hořčíkem a hliníkem + tetracyklin, Fe  
Fe + třísloviny
- ovlivnění motility GIT (laxativa, anticholinergika)
- kompetice o vazebná/transportní místa
- urychlení enzymové metabolizace  
rifampicin, barbituráty
- zpomalení enzymové metabolizace  
cimetidin, alopurinol, ciprofloxacin

## Interakce Farmakokinetické 2

- exkrece

pomocí změny pH moče (barbituráty + alkalizace)

kompetice o transportní proteiny

(probenecid + PEN)

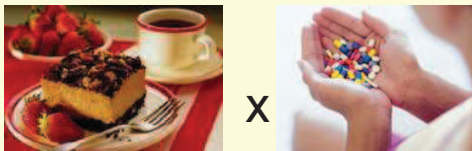
- zvýšení reaktivity nebo citlivosti orgánů

halotan + adrenalin

## Farmakodynamické interakce

- **amoxicilin + kys. klavulanová**  
ATB + inhibitor penicilinázy
- **estrogen + progesteron**
- **morfin + naloxon**  
antagonista
- **rifampicin + isoniazid** (synergismus)
- **Histamin + adrenalin** (antagonismus)
- **Metotrexat + kyselina listová**

## Interakce výživa x léčiva



## Ovlivnění účinnosti léčiv výživou

- a) Nápoje
- b) Potrava
- c) Potravinové doplňky-fytofarmaka

## Ovlivnění účinnosti léčiv dietou Nápoje

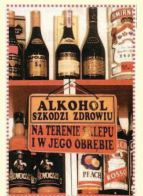
- **Grapefruitová šťáva**  
inhibuje střešní cytochrom CYP3A4 a P-glykoprotein (transmembránový přenašeč)  
ovlivnění vstřebávání a metabolizace léčiv zpracovávaných těmito systémy



## Ovlivnění účinnosti léčiv dietou Nápoje

- **Alkohol**  
soutěží s léčivem o mikrosomální enzymy – dochází k inhibici metabolizace léčiva a tím k prodloužení a zesílení účinku

Disulfiramová reakce - je způsobena kumulací acetaldehydu v organismu (vlivem lékového útlumu enzymu aldehyddehydrogenázy)  
projevy: nauzea, vomitus, návaly horka  
spouštěcí reakce: alkohol + *disulfiram*, *metronidazol*



## Ovlivnění účinnosti léčiv dietou Nápoje

- **Mléko**

Ca<sup>2+</sup> ionty s léčivou tvoří špatně vstřebatelné komplexy, což může způsobit až selhání antibiotické terapie (např. při použití tetracyklinových antibiotik)



## Ovlivnění účinnosti léčiv dietou Potrava

- **Žádná potrava**

některá léčiva přijatá na lačno mohou vyvolat dráždění stěn GIT

např. Zn, vit. C, kys. acetylsalicylová, Fe, ibuprofen

## Ovlivnění účinnosti léčiv dietou Potrava

- **Obvyklá potrava**

u řady léčiv se snižuje absorpce při podání s potravou

např. tetracyklinová antibiotika, furosemid, ibuprofen, kys. alendronová, hormony štítné žlázy



## Ovlivnění účinnosti léčiv dietou Potrava

- **Vitamin K**

= antagonist warfarinu (antikoagulační léčivo)  
sporná „warfarinová dieta“ s omezením zeleniny (aby se omezil příjem vitamínu K)  
výsledek: pacient raději nepřijímá vůbec žádnou zeleninu

správný postup: pravidelná kontrola srážlivosti krve a aktuální úprava dávky warfarinu + poučení pacienta – nejíst **extrémní** množství listové a košťálové zeleniny (hlávkový salát, brokolice, květák, růžičková kapusta, špenát), ostatní druhy zeleniny bez omezení

důvod: většina vit. K přítomného v organismu je tvořena střevními bakteriemi, navíc je potvrzena nízká využitelnost vit. K ze zeleniny

## Ovlivnění účinnosti léčiv dietou Potravinové doplňky-fytofarmaka

- **Třezalka tečkovaná** (obsahové látky hypericin, hyperforin aj.)

induktor cytochromu P3A4 a P-glykoproteinu dochází k urychlení biotransformace léčiv

př. interakcí s třezalkou:

perorální antikoncepce, digoxin, cyklosporin, paroxetin



## Ovlivnění účinnosti léčiv dietou Potravinové doplňky-fytofarmaka

- Extrakty Ginkgo Biloba
- zvyšuje účinnost antikoagulačně působících látek
- kys. acetylsalicylová, warfarin, vitamin E (snížení aktivity cyclooxygenázy v krevních destičkách a inhibice lipidové peroxidace), česnek (narušuje syntézu tromboxanu a tím funkci trombocytů)



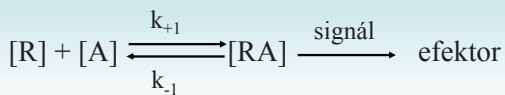
# Základy Farmakodynamiky

Receptorová teorie působení léčiv

## Učinek a jeho mechanismus na molekulární úrovni

receptor--- efektor  
nereceptorové mechanismy působení

### Kvantitativní aspekty interakce léčiva s receptorem:



- R = receptor
- A = léčivo
- RA = komplex receptoru s léčivem
- $k_{+1}$  = konstanta asociace
- $k_{-1}$  = konstanta disociace
- efektory = molekuly, které přenášejí interakci mezi léčivem a receptorem do změn buněčné aktivity (např. adenylycykláza)

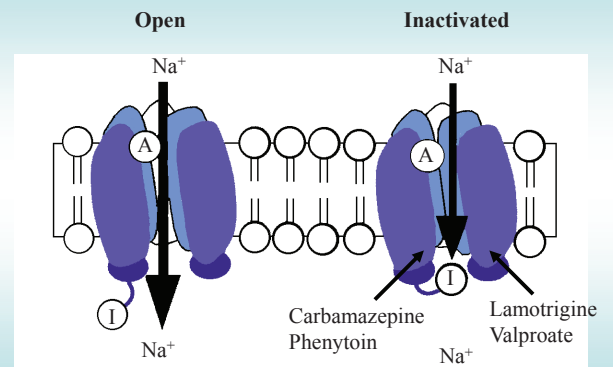
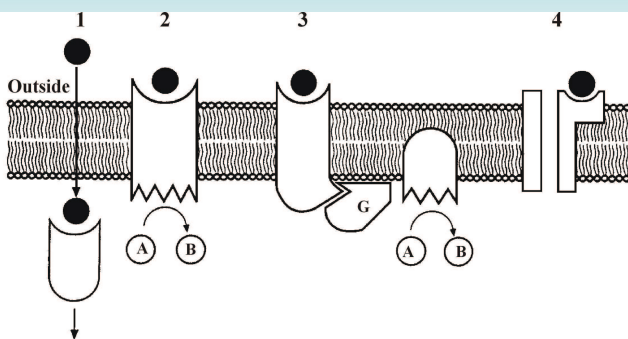
### Druhy receptorů

*podle konfigurace:*

- intracelulární receptory
- transmembránové proteiny/enzymy
- transmembránové proteiny, kde receptor je spojen s efektořem pomocí G-proteinu
- iontové kanály

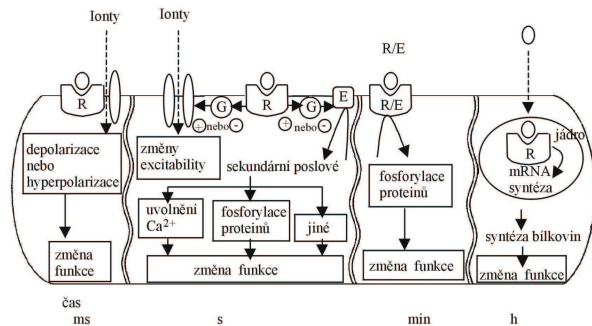
*podle funkce:*

- regulační proteiny (cílové pro neuromediátory a hormony)
- transportní proteiny (plazmatické bílkoviny)
- strukturální proteiny
- proteiny enzymů



### Druhy receptorů podle struktury a mechanismů účastnících se přenosu signálu

Receptory spřažené s iontovými kanály      Receptory spřažené s G proteiny      Receptory obsahující proteinkinázu      Receptory účastnící se genové transkripce



### Regulační mechanismy ovlivňující počty a funkce receptorů:

up - regulace

down - regulace

### Receptorová terorie účinku léčiv

- Receptor jako fyziologický regulátor
- Selektivita působení (mj. vztah struktura-účinek)

#### Receptor

schopen vázat specifické molekuly a vyvolat po této vazbě biologickou odpověď

### Afinita

schopnost látky vázat se na určitý receptor

### Vnitřní aktivita < 0 - 1 >

vyjadřuje schopnost látky vyvolat biologickou odpověď po vazbě na specifický receptor lze ji charakterizovat maximálním možným účinkem

### Agonista receptoru

váže se na receptor a po vazbě vyvolá účinek agonista s vnitřní aktivitou = 1 je ozn. „plný agonista“

### Antagonista receptoru

váže se na receptor a po vazbě nevyvolá účinek mají vysokou afinitu a nízkou (0) vnitřní aktivitu

### Parciální agonista

vnitřní aktivita < 0 - 1 > váže se na receptor a po vazbě vyvolá účinek, který nikdy nedosáhne svého maxima; mohou mít velmi vysokou afinitu k receptoru. Při souč. podání s plnými agonisty fungují jak antagonisté.

### TYPY RECEPTOROVÝCH LIGANDŮ

agonista

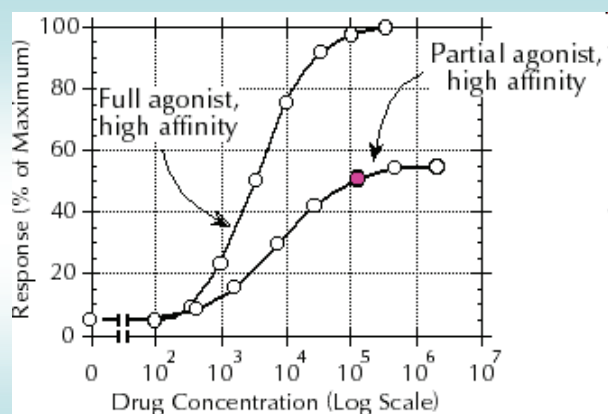
antagonista

má afinitu

má afinitu,

a vnitřní aktivitu

Nemá vnitřní aktivitu



## TYPY RECEPTOROVÝCH LIGANDŮ

agonista

antagonista — kompetitivní

— nekompetitivní

## Nereceptorové mechanismy působení

A) Interakce s proteinovými makromolekulami, které nejsou receptory pro fyziologické regulační molekuly - „cílová místa“

- substrátová inhibice enzymů
- antibiotika, chemoterapeutika
- blok transportního mechanismu
- blok iontového kanálu (Na<sup>+</sup>)
- vazba látek na buněčné komponenty

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV ÚČELNÁ FARMAKOTERAPIE

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV

= nepříznivá nezamýšlená odpověď na podání jakékoliv dávky LP

- nadměrně silný hlavní účinek
- NÚ závislý na hlavním účinku
- incidence **1 – 30 %** léčených pacientů
  - 0,5 – 0,9% - letální NÚ

## INTENZITA NÚ

- mírné
  - nevyžadují přerušování terapie
- středně závažné
  - změna terapie nebo dávkování
- závažné
  - potenciální ohrožení pacienta
  - vysazení + léčba příznaků
- letální

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

1. Typ A (Adverse) – 95% - závislé na dávce
  - farmaceutické, farmakokinetické
2. Typ B (Bizzare) – 5% - na dávce nezávislé
3. Typ C (Continous) - při delším podávání
4. Typ D (Delayed) - opožděné reakce
5. Typ E (End of use) - po vysazení

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

- Typ A (Adverse) – 95% - závislé na dávce
- Typ B (Bizzare) – 5% - na dávce nezávislé
  - idiosynkrazie, alergie, pyrogenní reakce
- Typ C (Continous) - při delším podávání
- Typ D (Delayed) - opožděné reakce
- Typ E (End of use) - po vysazení

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY – TYP B

- genetické polymorfismy (idiosynkrazie) nebo alergie
- pyrogenní reakce
- pseudoalergické reakce
  - klinické projevy jako u hypersenzitivit, ale imunologicky nelze nic prokázat
  - při příští aplikaci se reakce na stejné léčivo nemusí opakovat

## B - ALERGICKÉ REAKCE

- nežádoucí reakce organismu na opakované podání léku - senzibilizace
  - předchozí expozice cca 7-14dnů
  - interakce antigen-protilátka
  - přítomnost protilátek v plazmě

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

- Typ A (Adverse) – 95% - závislé na dávce
- Typ B (Bizzare) – 5% - na dávce nezávislé
- Typ C (Continous) - při delším podávání
- Typ D (Delayed) - opožděné reakce
- Typ E (End of use) - po vysazení

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY – TYP C

- tolerance
- závislost
  - specifické pro různé látky
    - kortikosteroidy – atrofie kůry nadledvin
    - fenacetin – zánět ledvin

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

- Typ A (Adverse) – 95% - závislé na dávce
- Typ B (Bizzare) – 5% - na dávce nezávislé
- Typ C (Continous) - při delším podávání
- Typ D (Delayed) - opožděné reakce
- Typ E (End of use) - po vysazení

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY – TYP D

- teratogeneze, mutageneze, kancerogenita
  - hormonální zásahy v graviditě
    - snížení fertility
    - výjovová toxicita = teratogenní účinky
    - kumulace léčiv v mléce kojící matky
- imunosuprese
  - *imunosupresiva* → ca jater, žlučových cest
- genová toxicita (vazba na DNA)

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

- Typ A (Adverse) – 95% - závislé na dávce
- Typ B (Bizzare) – 5% - na dávce nezávislé
- Typ C (Continous) - při delším podávání
- Typ D (Delayed) - opožděné reakce
- Typ E (End of use) - po vysazení

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY – TYP E

- „rebound“ fenomén
  - po ukončení aplikace dojde k zhoršení původních obtíží
    - *anxiolytika* → úzkost
    - *antihypertenziva* → hypertenze
- abstinenční syndrom u látek vyvolávajících závislost

## TOXICKÉ ÚČINKY LÉČIV

—> po podání nepřiměřeně vysoké dávky

- zvýšená kvantita účinku – *heparin* – krvácivost
- změněná kvalita účinku – *fenacetin* - nefropatie

### Toxické reakce:

- I. farmakologické
  - zmírní se po poklesu plazmatických hladin (hypnotika)
- II. patologické
  - vedou k poškození tkání
- I. genotoxické
  - poškození DNA

## TOXICKÉ ÚČINKY LÁTEK

Příznaky toxicity mohou vznikat jako:

- časné – akutní toxicita
- během opakované aplikace – subakutní toxicita
- pozdní – chronická toxicita

**toxicita:** místní x systémová  
akutní x chronická

- místní (poleptání)
- systémové
  - nespecifické – toxické vůči kterékoliv buňce
  - specifické – selektivní toxicita v urč. tkáních nebo orgánech



## TOXICKÉ ÚČINKY LÉČIV

- nejčastěji se vyskytují po látkách s nízkým terapeutickým indexem
  - Antihypertenziva
  - Srdeční glykosidy
  - Antiarytmika
  - Antikoagulancia
  - Cytostatika, imunosupresiva
  - Aminoglykosidová antibiotika

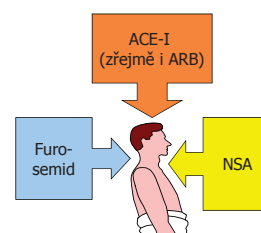
## OSTATNÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

- CNS
  - ospalost, závratě, bolesti hlavy, deprese
- GIT
  - dyspepsie, plynatost, peptidické vředy, průjem, zácpa, zvracení, anorexie
- UGT
  - poruchy erekce, změny poševní sekrece
- RT
  - dyspnoe, bronchokonstrikce
- KVS
  - arytmie, hypotenze, hypertenze, palpitace

## ÚČELNÁ FARMAKOTERAPIE

- = správné léčivo správnému pacientovi ve správnou dobu
- Schválená indikace
- Vhodná indikace
- Polypragmazie
- TDM

## POSLEDNÍ LÉKOVÁ INTERAKCE: „TROJITÝ NÁŘEZ“ PACIENTA



- ACE-I, NSA a diuretika (samostatně nebo v kombinaci) působí přes 50 % iatrogenně podmíněného renálního selhání
  - NSA se pokud možno vyvarovat u pacientů s chronickou renální insuficiencí, městnavou srdeční slabostí a hypertenzí (zvl. užívají-li ACE-I)
  - Monitorovat renální funkce kdykoli se mění dávky ACE-I nebo diuretik
- Adverse Drug Reaction Committee, Australia, 2000

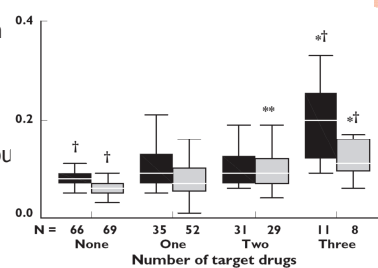
**renální selhání s 10 % mortalitou**  
 zvláště citliví pacienti: senioři, muži, diabetici

## PLAZMATICKÁ KONCENTRACE KREATININU (MMOL/L) PŘI PŘÍJMU K HOSPITALIZACI

301 po sobě jdoucích pacientů přijímaných na jedno oddělení fakultní nemocnice

Vyloučení pac. s renálním onemocněním či jinou známou příčinou selhání ledvin

Muži černá, ženy šedá barva



Drug combinations and impaired renal function – the „triple whammy“. Loboz K et al. Br J Clin Pharmacol 2004; 59: 239-243

## POSTMARKETINGOVÉ SLEDOVÁNÍ 12 543 PACIENTŮ: 10 z 1100 ÚMRTÍ PŘÍČENO ENALAPRILU

pohl +věk	denní dávka enalaprilu (mg)	furosemid (č bumetamid)	NSA	K+šetřící diuretikum	thiazid	K+
F 71	20	+		+		
F 70	10	+				+
M 79	10	+		+		+
F 85	20	+		+	+	
M 67	20	+				
M 54	10			+	+	+
F 81	10	+	+	+		
M 65	5	+	+			+
F 74	20		+			
M 63	10	+		+		

Již před 30 lety bylo zřejmé, že enalapril – furosemid (a NSA?) mohou škodit (Speirs CH et al: BMJ 1988; 297: 830-832)