

# Lékové interakce

Lenka Součková

# Program

---

- ▶ Lékové interakce (LI)
  - ▶ Definice
  - ▶ Význam
  - ▶ závažnost
- ▶ Farmakokinetické LI – příklady
- ▶ Farmakodynamické LI – příklady
- ▶ Farmaceutické LI – příklady
- ▶ Lékové interakce s potravinami, nápoji, bylinami
- ▶ Lékové interakce u kuřáků
- ▶ Doporučení
- ▶ Shrnutí



# Definice lékové interakce

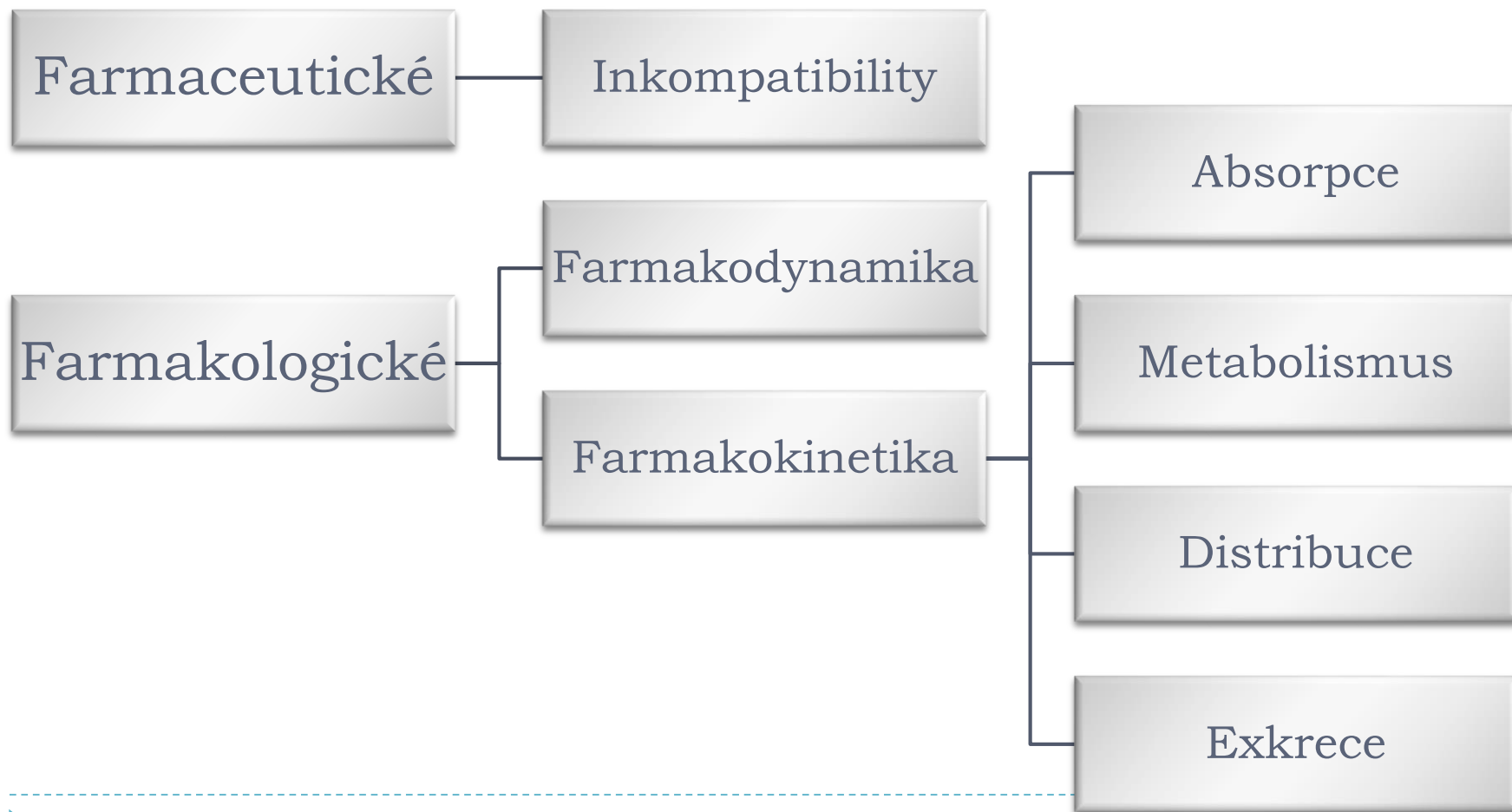
---

- ▶ **Vzájemné působení dvou nebo více různých léčiv, které ovlivní působení a účinky alespoň jednoho z nich**
  
- ▶ **Vzájemný vztah 2 nebo více léků na úrovni:**
  - ▶ **Farmaceutické** - fyzikálně chemické a chemické interakce jednotlivých složek podávané formulace.
  - ▶ **Farmakokinetické** - interakce léčiv v organismu na úrovni ADME (absorbce, distribuce, metabolismu, exkrece).
  - ▶ **Farmakodynamické** - interakce jednotlivých léčivých složek na úrovni receptorů či jejich působení



# Lékové interakce - rozdělení

---



# Lékové interakce - rozdělení

---

Změna očekávaných vlastností  
léčiva způsobená

Lékové  
interakce

Lék

Jídlo a nápoje

Alkohol

Potravinové  
doplňky

Kouření



# Význam lékové interakce

---

- ▶ **Žádoucí** (pro pacienta prospěšný)
  - ▶ lékové kombinace zesilující účinek léčivých látek a snižující toxicitu → možnost vyhnout se přílišnému zvyšování dávek, které může mít za následek i ovlivnění vlastní tolerance organismu
  - ▶ **Kombinace cytostatik**
  - ▶ **Kombinace analgetik**
  - ▶ **Kombinace antihypertenziv**
  - ▶ **Kombinace ATB**
  - ▶ **Kombinace léků na astma**



# Význam lékové interakce

## ▶ **Žádoucí**

(pro pacienta prospěšný)

- ▶ Kombinace potlačující účinek léčivé látky
- ▶ **při léčbě intoxikace organismu**

Toxická látka	Antidotum
<i>amanita phalloides</i>	silibin, N-acetylcystein
opiáty	naloxon
<i>atropin</i>	fysostigmin
<i>benzodiazepiny</i>	flumazenil
<i>digitalis</i>	antidigitalisová globulin
glykoly	<a href="#">ethanol</a> , <a href="#">fomepizol</a>
karbamáty	atropin
kumariny	<a href="#">vitamin K</a>
kyanidy	amylum nitrosum, hydroxycobalamin, thiosíran sodný
methemoglobinizující látky	metylenová modř
olovo	<a href="#">EDTA</a> , <a href="#">DMSA</a>
organofosfáty	atropin, oximy
<i>paracetamol</i>	N-acetylcystein

# Význam lékové interakce

---

- ▶ **Nežádoucí** (pro pacienta neprospěšný resp. potenciálně nebezpečný)
  - ▶ život ohrožující
  - ▶ klinicky významné
  - ▶ méně významné

Důsledkem může být:

- ▶ zvýšení nebo snížení (ztráta) účinku
  - ▶ zvýšení nebo snížení výskytu nežádoucích účinků
  - ▶ jiné změny v účinku
  - ▶ poškození zdraví nebo dokonce smrt
- 
- ▶ **Klinicky nevýznamný**





# Klasifikace lékových interakcí

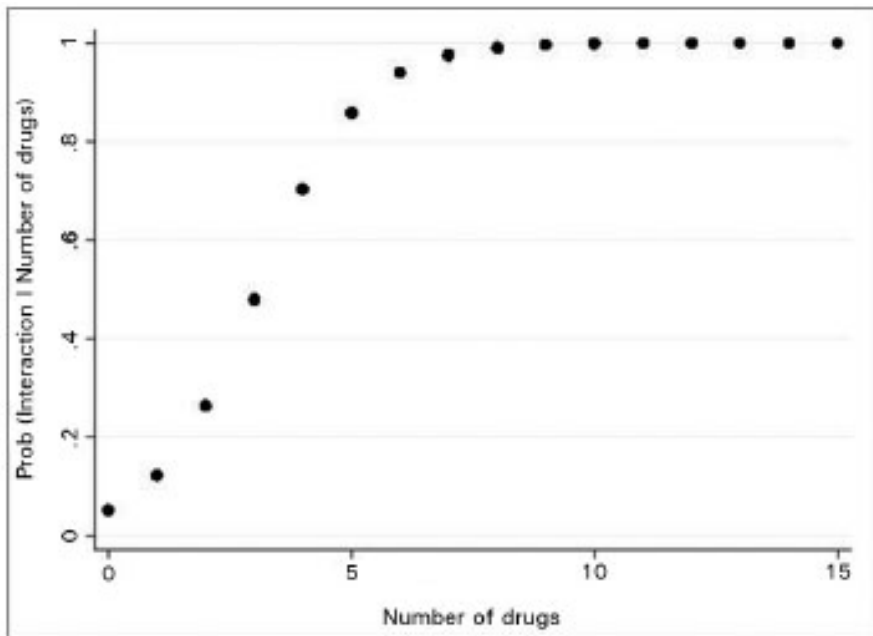
- ▶ 6 stupňů (závažnost 0 – 5):

Stupeň	Závažnost
0	neinteraguje
1	nezávažná
2	málo závažná
3	středně závažná
4	závažná
<b>5</b>	<b>velmi závažná</b>

- ▶ Definice LI 6. stupně (závažnost 5):
  - ▶ LI má velký rozsah změn farmakokinetických parametrů a zároveň vedla dle literárních zdrojů k projevům NÚ, toxicity a nutnosti hospitalizace pacienta nebo k jeho smrti nebo je obecně (např. výrobcem) LI považována za kontraindikaci



# Riziko výskytu lékové interakce



May F.E., Stewart R.B., Cluff L.E.: Drug interactions and multiple drug administration. Clin.Pharmacol.Ther. 1977, 22:322

## Riziko výskytu NÚ z důsledku lékové interakce

do 5 léků	4 %
6 až 10 léků	7 %
11 až 15 léků	15 %
nad 16 léků	40 a více %

# Riziko výskytu lékové interakce

---

- ▶ Existuje zvýšené riziko vzniku nežádoucích lékových interakcí (změna účinku podávaného léku)
- ▶ Vznik duplicit = užívání léků s různými obchodními názvy ale se stejnou účinnou látkou → znásobení účinků léku
- ▶ Čím více léků pacient užívá, tím více chyb v užívání dělá (vynechávání dávky, užití v nesprávné indikaci, změna dávkování, předčasně ukončená léčba atd.)
- ▶ Chybovat mohou i lékaři – nemusí správně vyhodnotit všechny léky a jejich vzájemné interakce



# PROČ SE ZABÝVAT LÉKOVÝMI INTERAKCEMI?

---

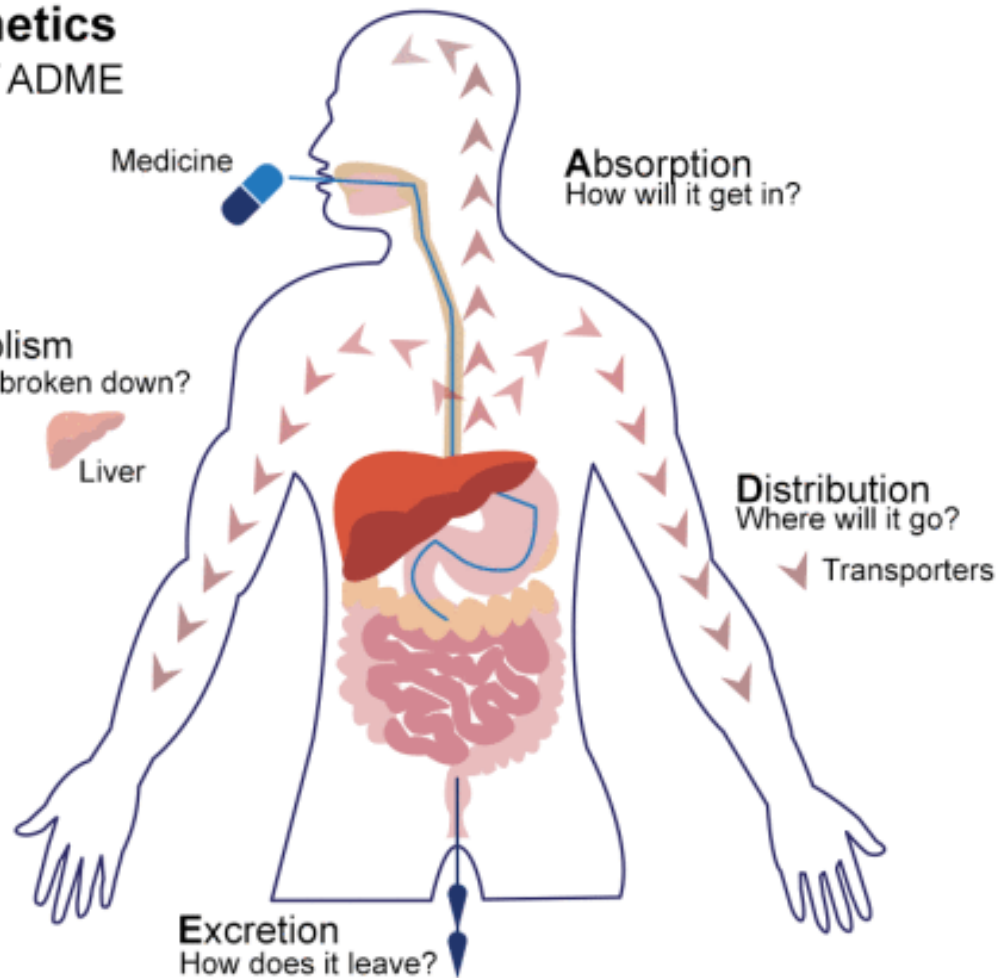
1. Nežádoucí účinky léků jsou 4.-6. nejčastější příčinou úmrtí  
(analýza národ.registrů NÚ, Lazaru J., JAMA, 1998)
2. Dvě třetiny nežádoucích účinků zapříčiněny lék.interakcemi  
(analýza národ.registru USA, Philips KA, JAMA, 2001)
3. Za většinou závažných interakcí stojí v pozadí polymorfismus v metabolismu několika desítek „problematických“ léků  
(analýza závažných NÚ, McNamara, Circulation, 2001)
4. Riziko lékových interakcí roste s počtem léků
5. Častá polyfarmacie v gerontologické praxi



# Farmakokinetické LI

# Farmakokinetické LI

## Pharmacokinetics The principles of ADME



# Absorbce

---

## ▶ Zabránění resorpce

- ▶ cholestyramin (pryskyřice), carbo medicinalis, diosmectin atd.
- ▶ tvorba **inaktivních komplexů** při současném podávání komplexotvorných léčiv s dvoj- a trojmocnými ionty
  - ▶ např. tetracyclin, norfloxacin a ciprofloxacin s ionty vápníku, hořčíku a železa



# Absorbce

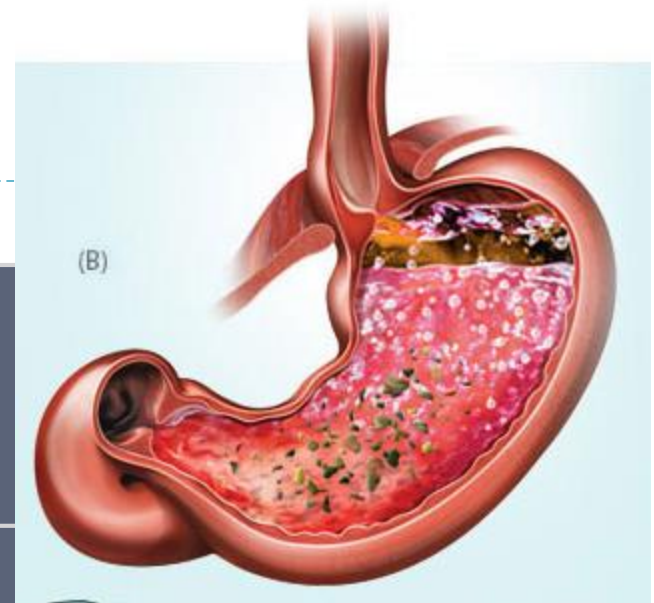
---

- ▶ Ovlivnění GIT motility
  - ▶ Zrychlení
    - ▶ průjmy – snížení absorpce
    - ▶ Prokinetika – metoklopramid, domperidon, itoprid
  - ▶ Zpomalení
    - ▶ ileus, zácpy – zvýšení AUC, toxických projevů
    - ▶ Opiody, difenoxylát, loperamid
  - ▶ inhibitory CYP ve střevě – zvýšení bioavailability
- ▶ Změna pH žaludku a tenkého střeva
  - ▶ antacida, PPI, H<sub>2</sub>-antihistaminika
- ▶ Změna v GIT osídlení
  - ▶ užití širokospektrých ATB
  - ▶ narušení enterohepatální recirkulace
  - ▶ snížení aktivity intestinální glukuronidázy





# Tyrozín kinázové inhibitory a antiulceróza



TKI

Sunitinib

Lapatinib

Erlotinib

Gefitinib

Sorafenib

Bosutinib

Vismedog

Antiulceróza

Antacida

omeprazol

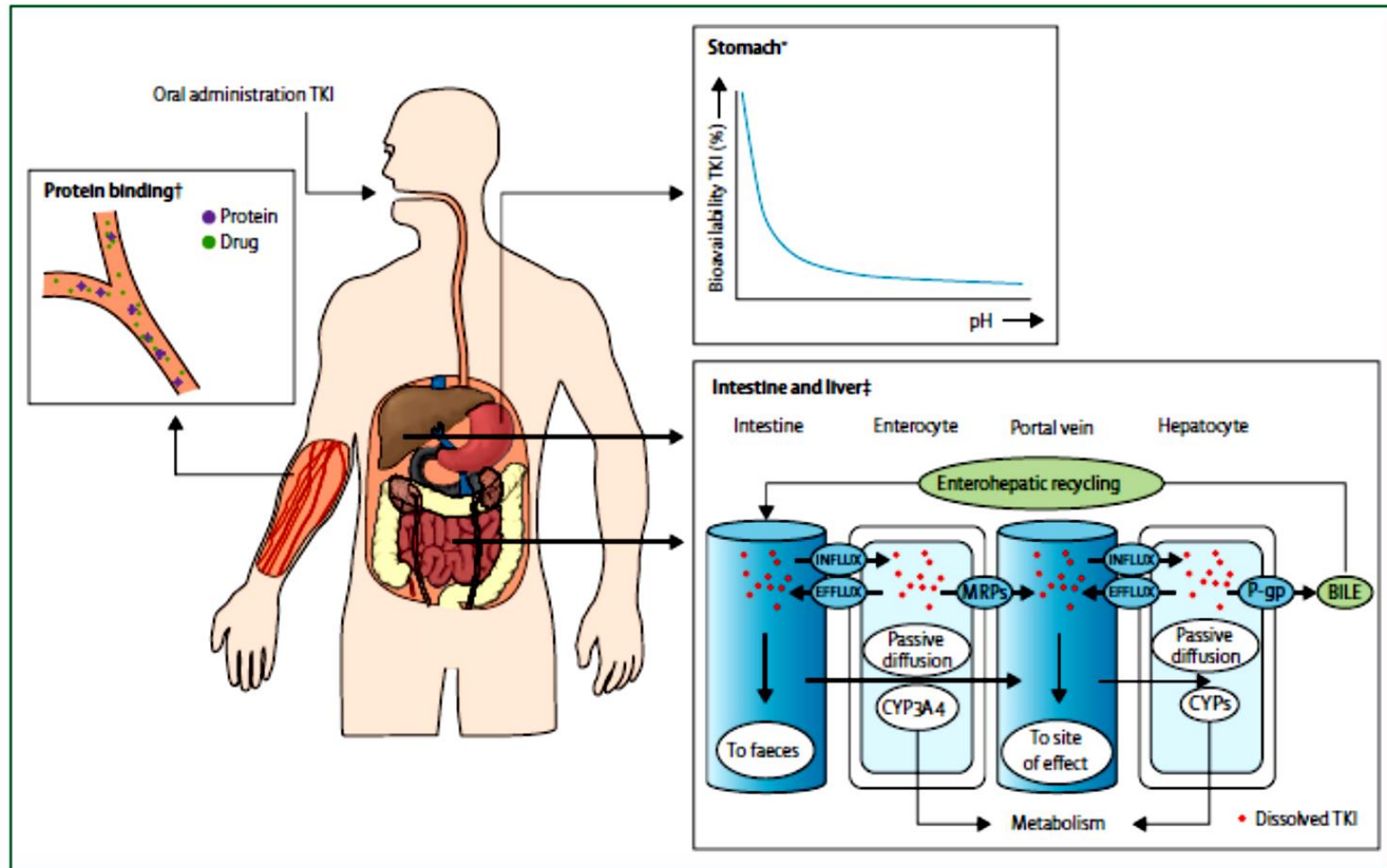
pantoprazol

famotidin

ranitidin

Snížení p.o.  
absorpce a  
dostupnosti TKI

# Ovlivnění absorpce TKI



# Distribuce

---

- ▶ **PŘENOS LÉKŮ MEMBRÁNAMI (transportní kanály)**
- ▶ **ELIMINACE ČI RESORPCE**
  - ▶ systém membránových proteinů transportujících endo- a exogenní látky
  - ▶ na úrovni enterocytu, renálního epitelu, jater, placenty, hematoencefal. bariéry,...
- ▶ **glykoprotein P**
  - ▶ nejvýznamnější - pracuje v tandemu s CYP3A4 (vzájemné substráty, induktory i inhibitory)
  - ▶ u čtvrtiny populace snížená aktivita P-gp
- ▶ **OATP (organic anion transport protein)**
  - ▶ významný systém zajišťující přesun org. aniontů
- ▶ riziko inhibice či kompetice nebo indukce

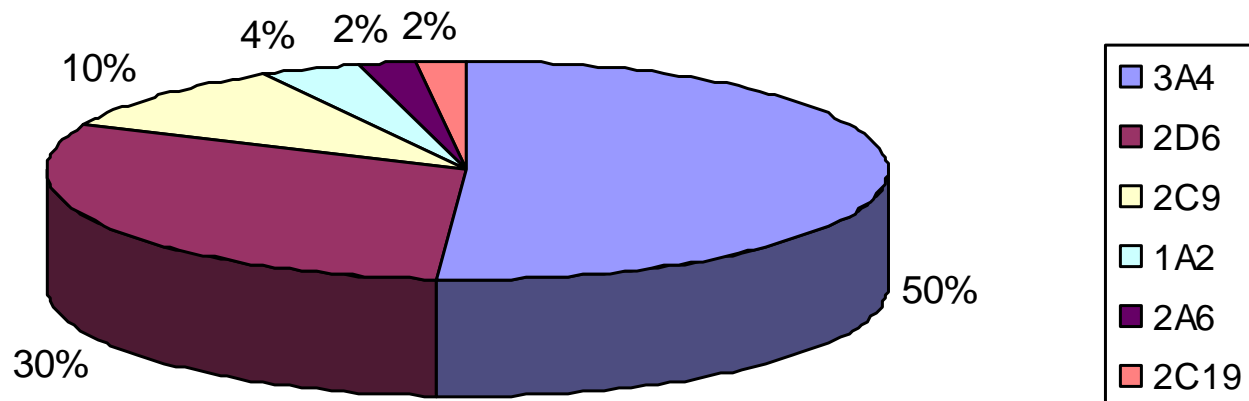


# Metabolismus

---

## Cytochrom P 450

- jednotlivé cytochromy se podílejí na metabolismu léčiv různou mírou
- asi 50% látek, jejichž metabolismus je znám, přeměňuje CYP 3A4



# Polymorfismus enzymů - mutace jedné baze - snížení enzymové aktivity

---

- ▶ pomalý metabolizátor - všechny alely defektní
- ▶ střední metabolizátor - jedna intaktní alela
- ▶ rychlý metabolizátor - všechny intaktní alely (wild type)
- ▶ ultrarychlý metabolizátor - multiplikace genu či vyšší aktivita enzymu



# Cytochrom P 450

---

- ▶ klíčový enzym metabolismu cizorodých látek
- ▶ zodpovědný především za I. fáze biotransformačních pochodů
- ▶ vyskytující se v játrech, v plicích, ledvinách, mozku, kůži, tenkém střevě a dalších orgánech
  
- ▶ **Substráty cytochromu P450**
  - ▶ léčiva metabolizující se pomocí tohoto enzymu
- ▶ **Inhibitory cytochromu P450**
  - ▶ kumulaci léčiva v organismu
  - ▶ zvýšenou plazmatickou hladinu
  - ▶ zvýšení toxicity
- ▶ **Induktory cytochromu P450**
  - ▶ zvýšené odbourávání léčiva z organismu
  - ▶ subterapeutické plazmatické hladiny léčiva
  - ▶ snížení účinku léků



# Substráty

Výrazně  
polymorfní

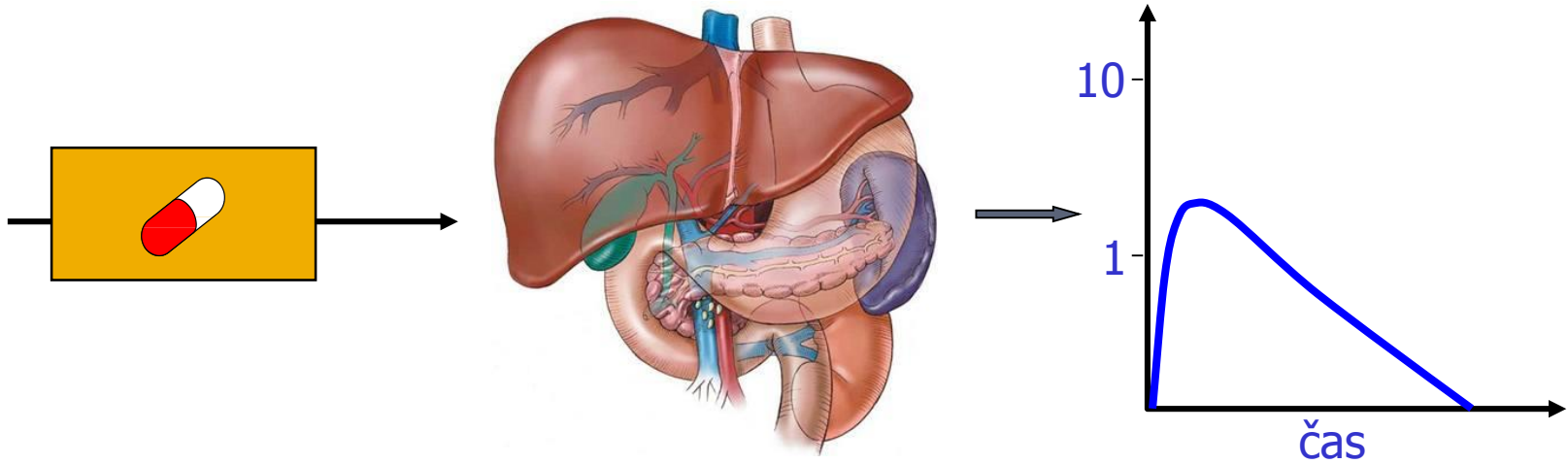
Výrazně  
polymorfní

Výrazně  
polymorfní

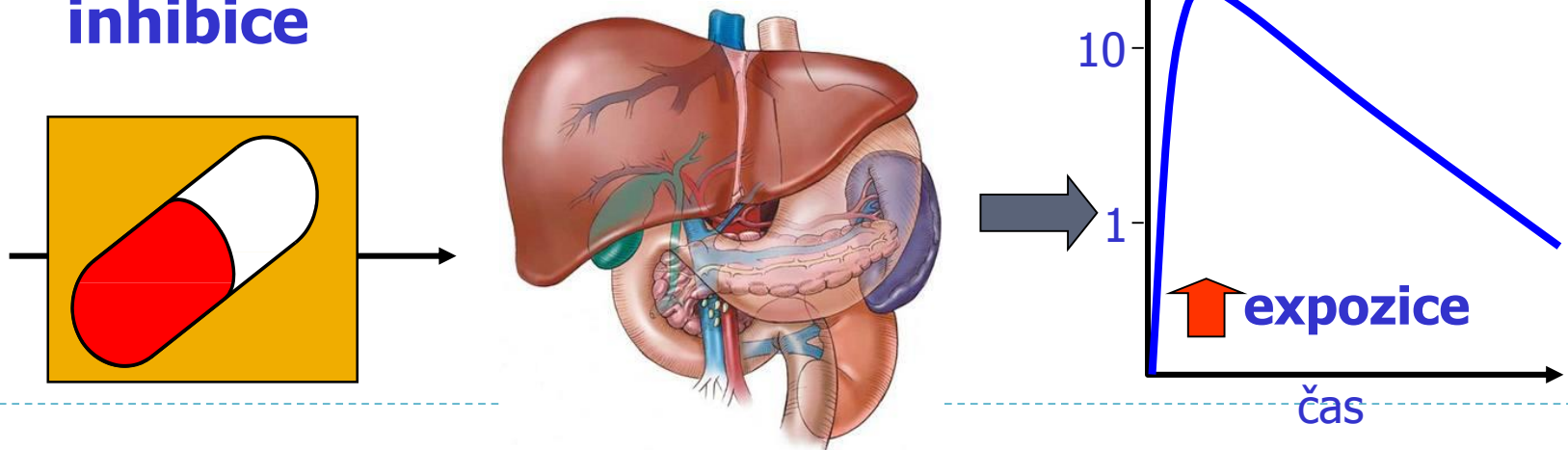
Izoformy cytochromu P450					
CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
Kofein	Amitriptylin	Amitriptylin	Amitriptylin	Acetaminofen	Alprazolam
Klozapin	Citalopram	Celecoxib	Clomipramin		Astemizol
Fuvoxamin	Clomipramin	Diklofenak	Kodein	Dapson	Buspiron
Imipramin	Cyklofosfamid	Ibuprofen	Dextrometorfan	Ethanol	Blokátory Ca <sup>2+</sup> kanálů
Mexiletin	Diazepam	Losartan	Imipramin	Isofluran	Karbamazepin
Olanzapin	Imipramin	Naproxen	Metoprolol	Isoniazid	Cyklosporin
Propranolol	Lanzoprazol	Fenytoin	Oxykodon		Doxorubicin
Teofylin	Omeprazol	Sulfamethoxazol	Paroxetin		Etoposid
Warfarin	Fenytoin	Warfarin	Propafenon		Fentanyl
Ramelteon	Klopidogrel		Tramadol		Midazolam
			Venlafaxin		Simvastatin
					Takrolimus



# Základní mechanismy - inhibice

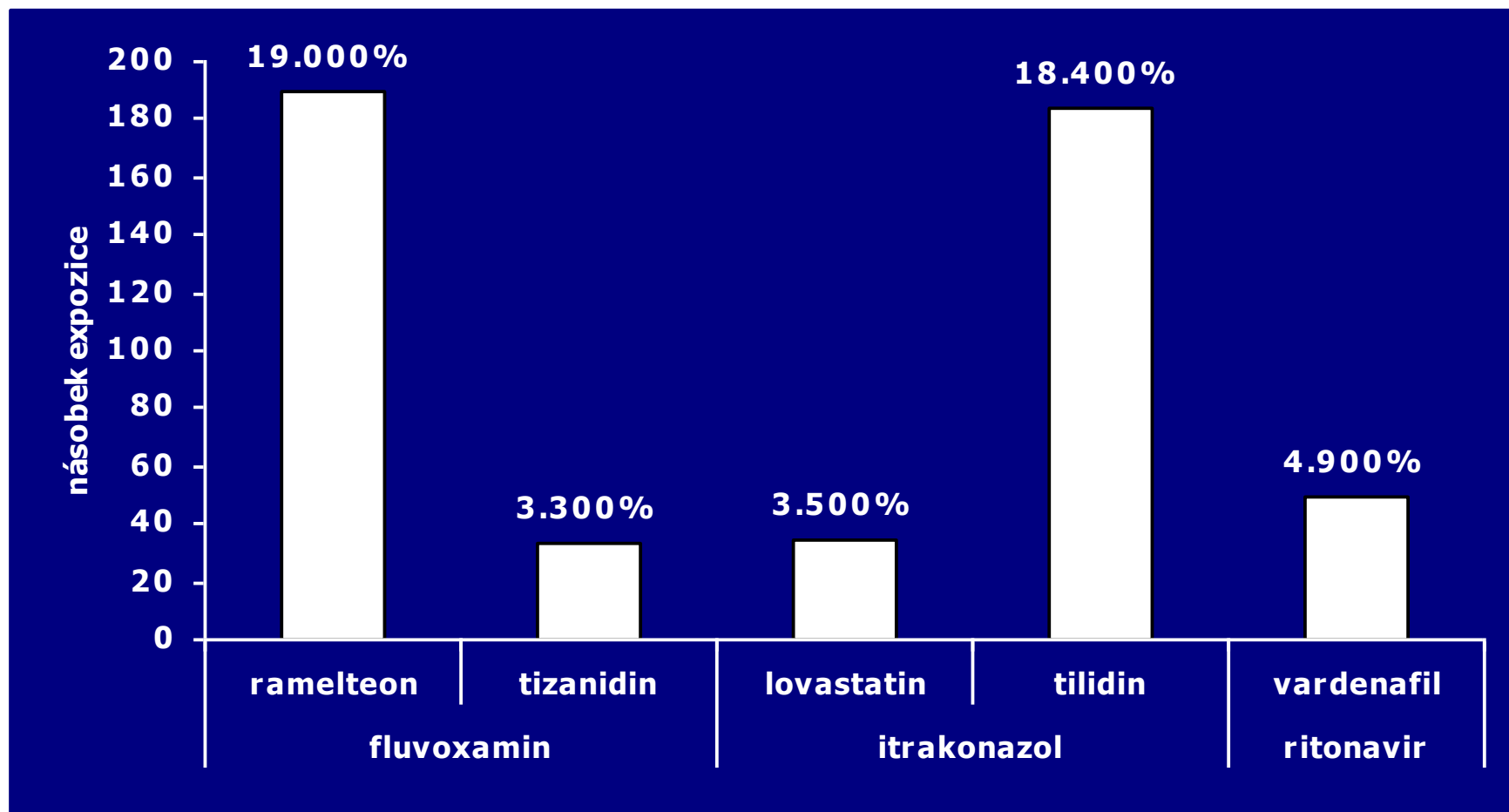


**inhibice**



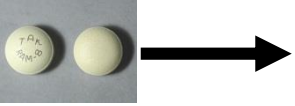


# Závažné lékové interakce (výrazné zvýšení účinku)



**Více než 100 tablet léku na nespavost, večer před spaním?**

# ramelteon (Rozerem®)

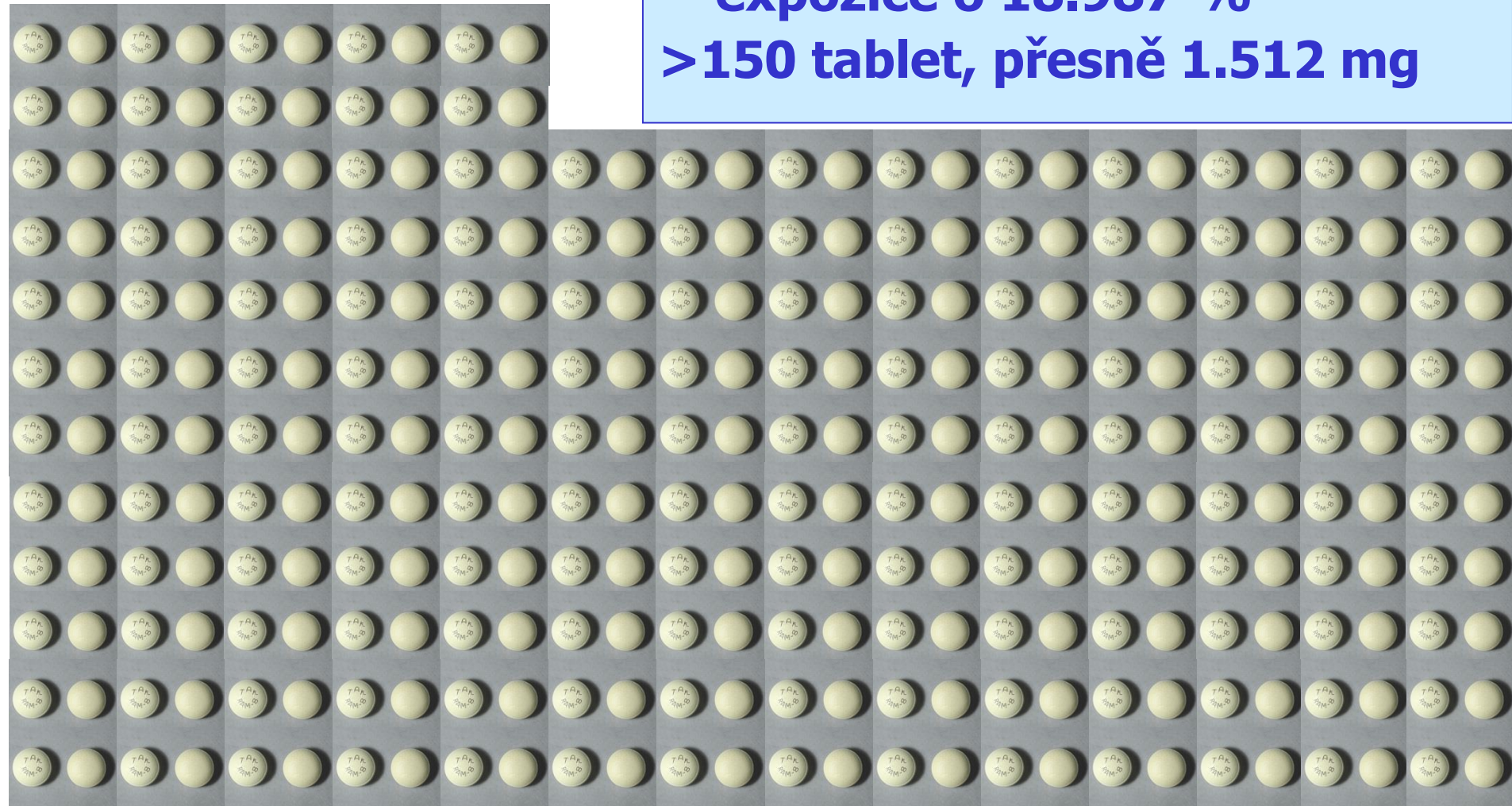


**Obvyklá dávka :**

**8 mg na noc**

**v kombinaci se silným  
inhibitorem CYP1A2 zvýšení  
expozice o 18.987 %**

**>150 tablet, přesně 1.512 mg**



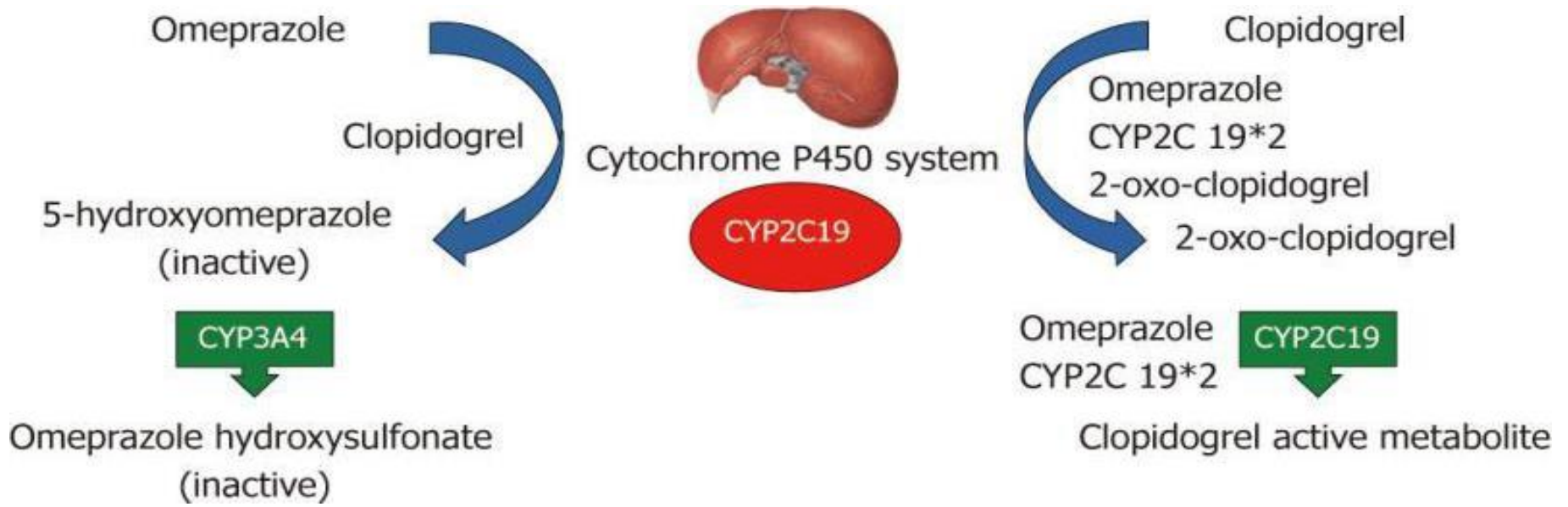
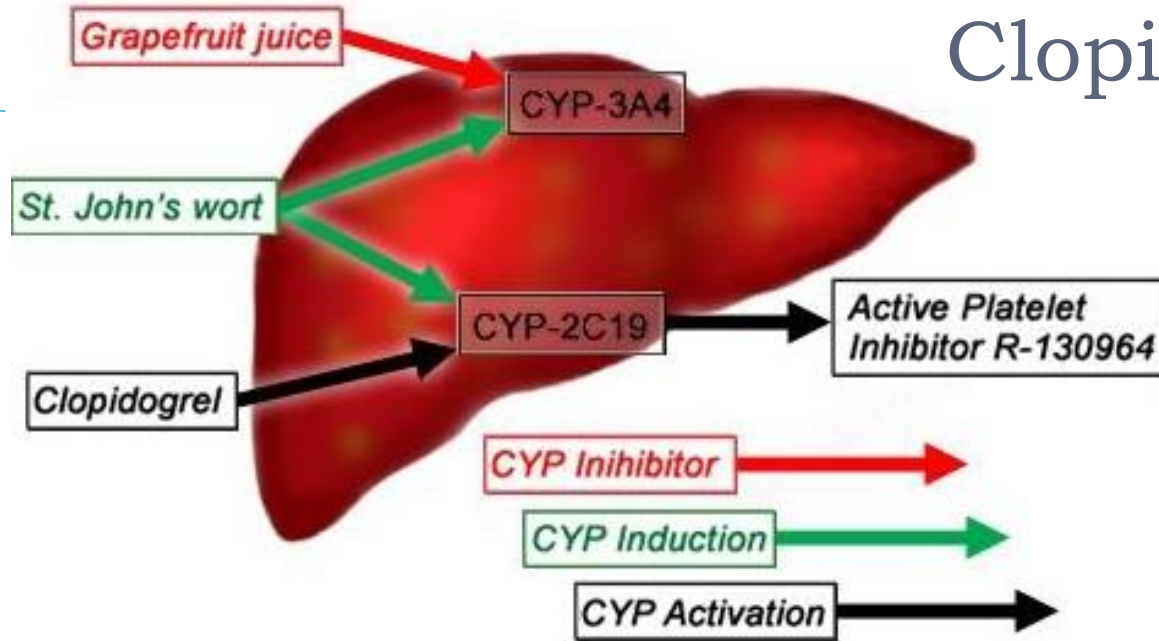
# Inhibitory

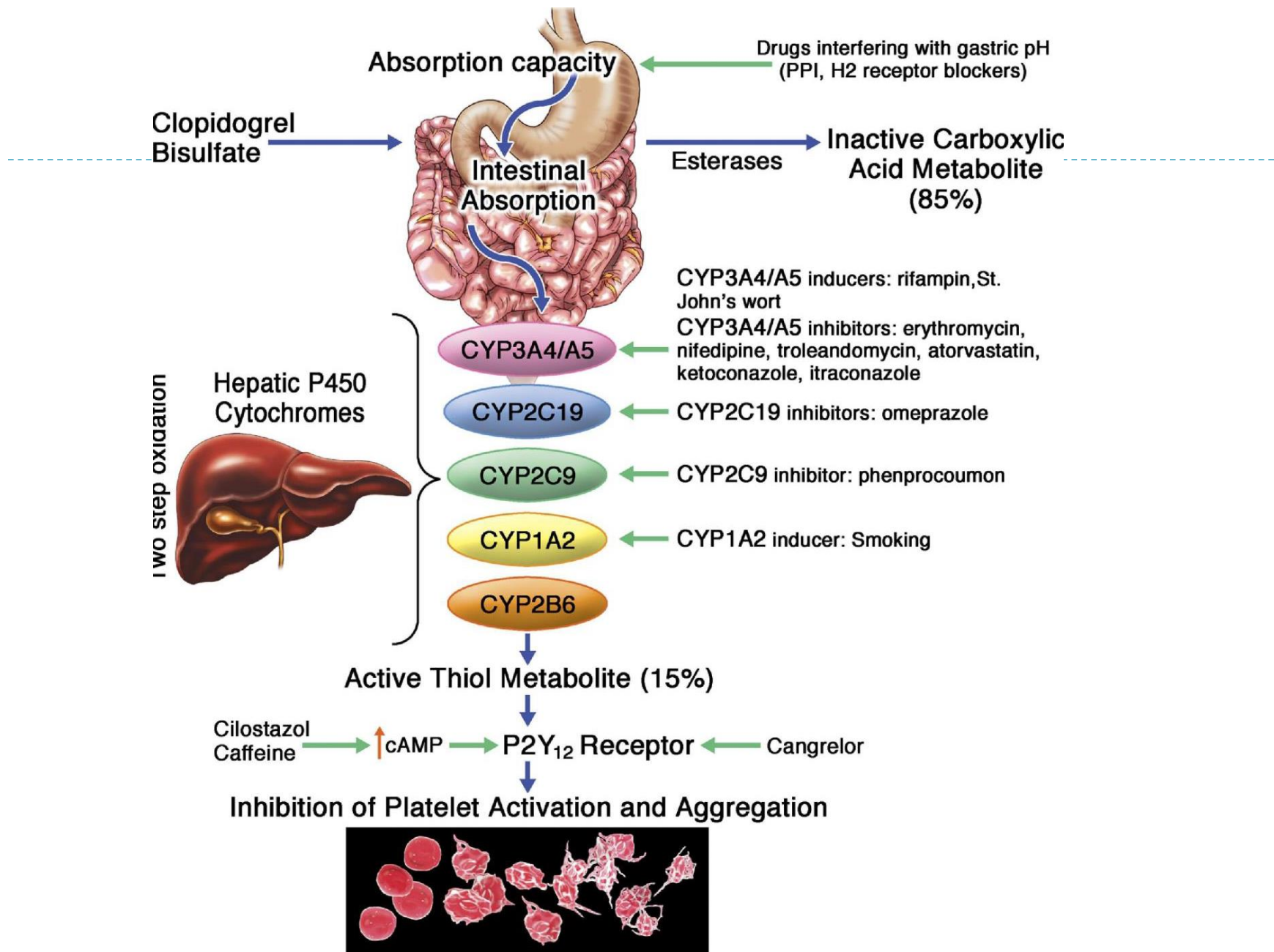
CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
Cimetidin	Cimetidin	Amiodaron	Amiodaron	Disulfiram	Amiodaron
Ciprofloxacin	Fluoxetin	Flukonazol	Fluoxetin		Cimetidin
Citalopram	Fluvoxamin	Fluoxetin	Haloperidol		Cyklosporin
Diltiazem	Ketokonazol	Fluvastatin	Indinavir		Diltiazem
Enoxacin	Lanzoprazol	Isoniazid	Paroxetin		Flukonazol
Fluvoxamin	Omeprazol	Metronidazol	Propafenon		Grepová šťáva
Ofloxacin	Paroxetin	Paroxetin	Ritonavir		Inhibitory HIV proteázy
Tiklopidin	Tiklopidin	Fenylbutazon	Sertralin		Itrakonazol
		Sulfamethoxazol / trimethoprim	Tiklopidin		Ketokonazol
		Tiklopidin			Makrolidová antibiotika (vyjma azithromycinu)
					Omeprazol
					Ritonavir
					Verapamil



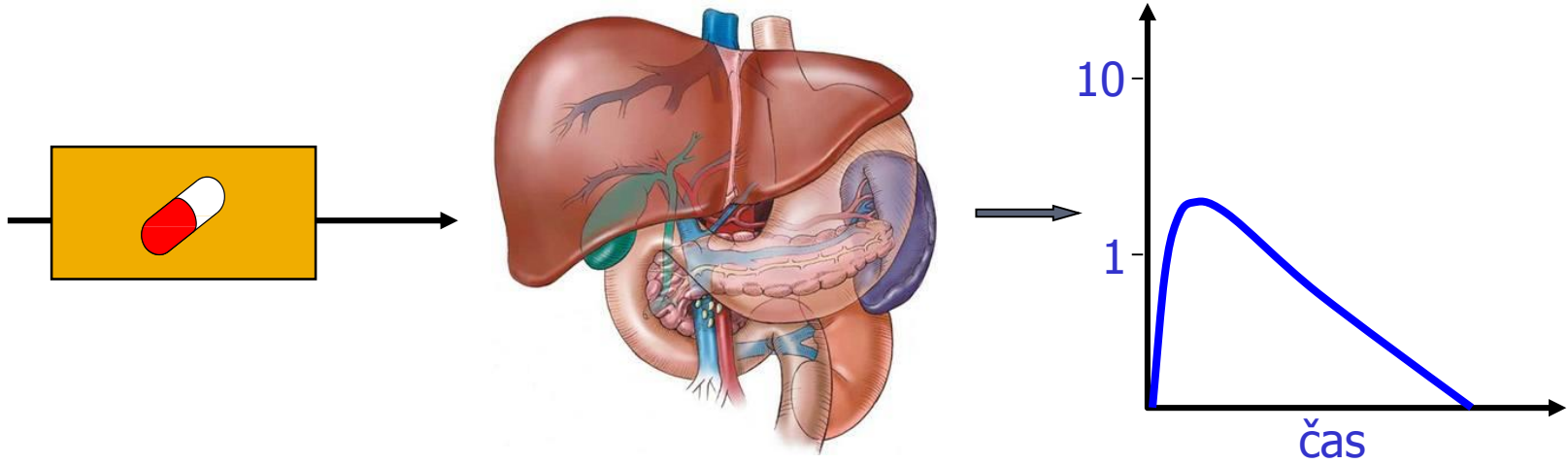
# CYP Interactions

## Clopidogrel

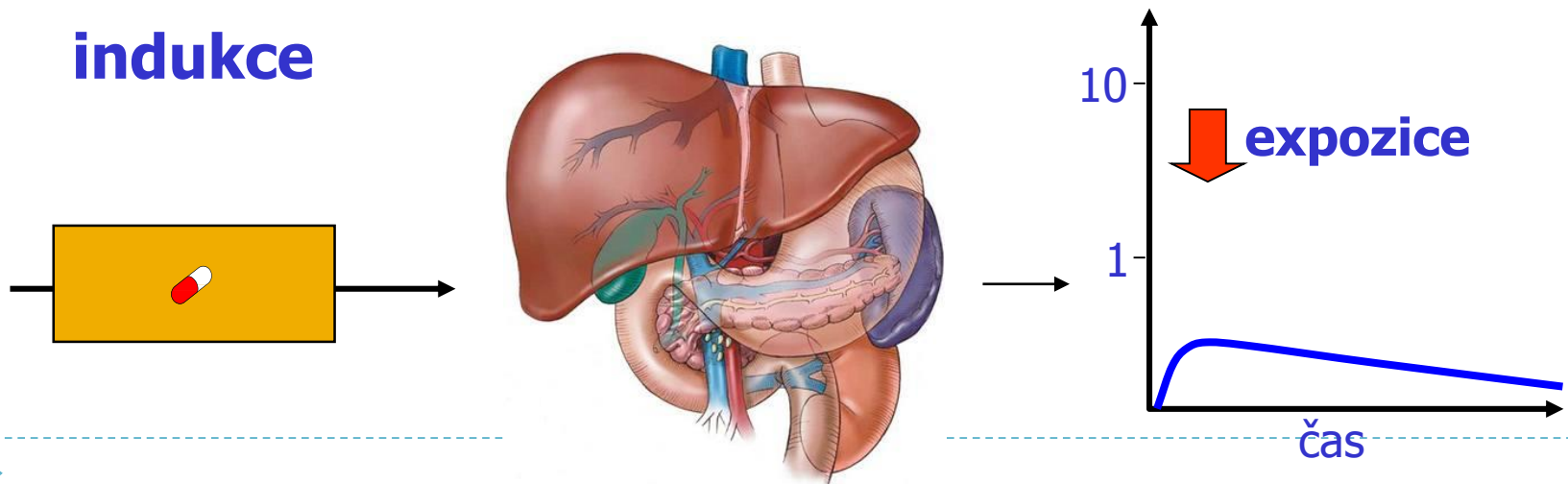




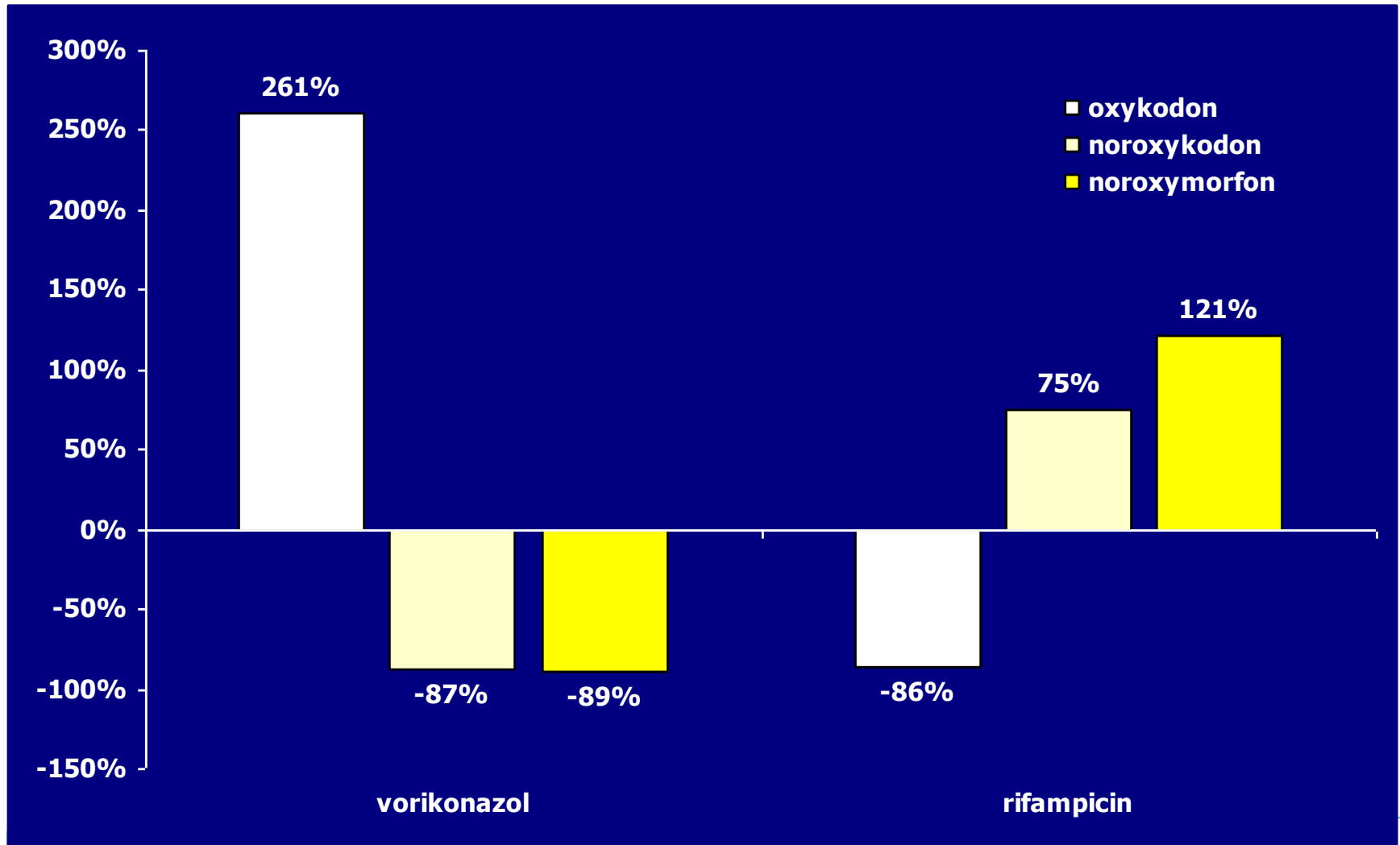
# Základní mechanismy - indukce



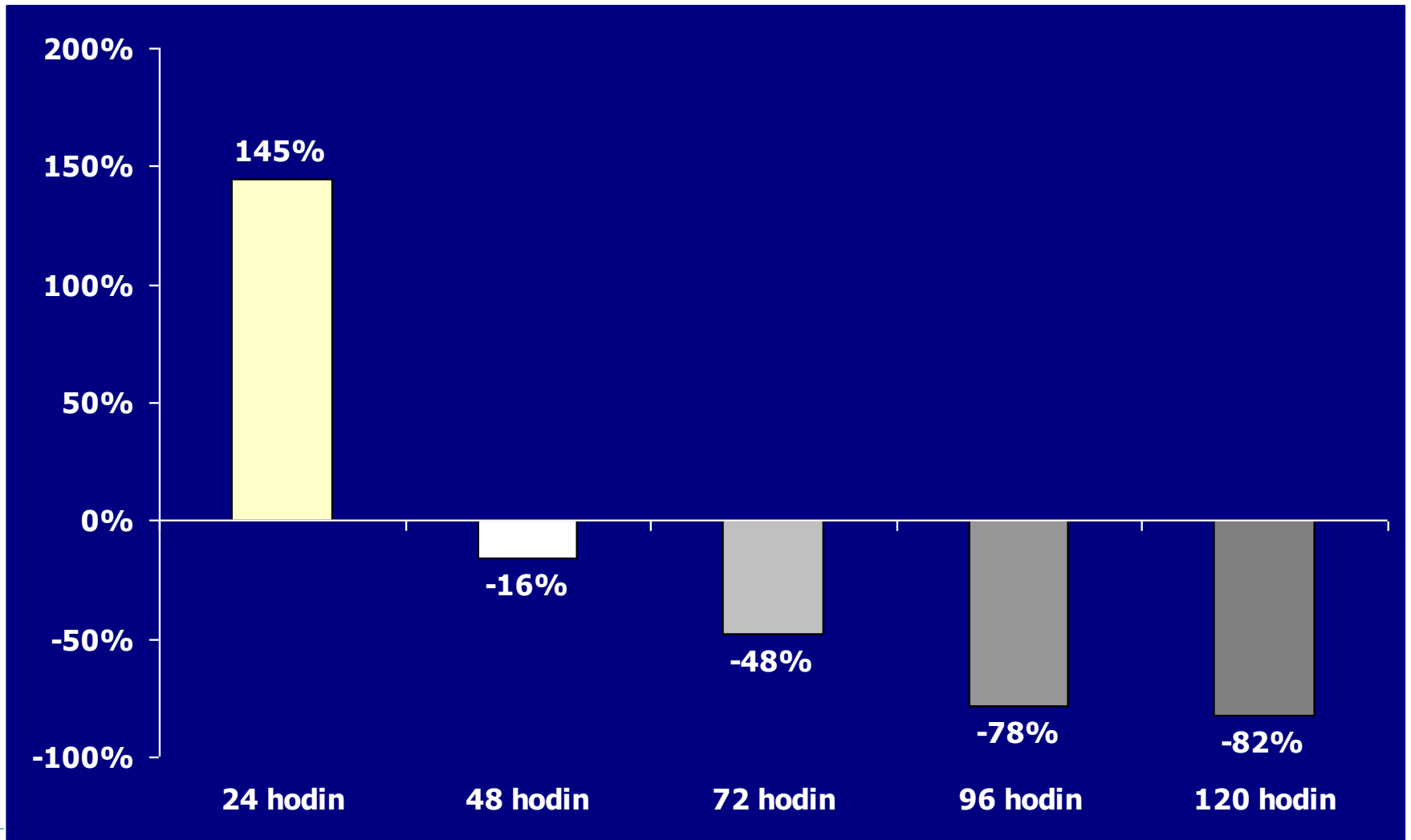
**indukce**



# Lékové interakce (porovnání důsledků indukce a inhibice)



# Lékové interakce (pozvolný nástup indukce)





# Induktory

---

CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
Karbamazepin	Karbamazepin	Fenobarbital		Chronicky užívaný alkohol	Dexamethason
Tabákový kouř	Třezalka tečkovaná	Rifampicin		Isoniazid	Fenobarbital
		Třezalka tečkovaná		Tabákový kouř	Fenytoin
					Karbamazepin
					Rifabutin
					Rifampicin
					Ritonavir
					Troglitazon
					Třezalka tečkovaná



# warfarin

---

- ▶ významná závislost dávky na genetickém základě (CYP2C9 a vit. K redukt.)
- ▶ život ohrožující interakce s inhib. CYP2C9
  - ▶ (např. s NSA, fluvastatinem, amiodaronem, ...)
- ▶ významná závislost na příjmu vit. K v potravě (velké sezónní rozdíly v obsahu vit. K - brokolice, zelená zelenina atd)
- ▶ riziko interakcí je vyšší zejména u rychlých metabolizátorů, tj. při vyšších dávkách warfarinu



# warfarin

- ▶ Jeden z nejproblematictějších léků z pohledu lékových interakcí

**Tabulka 5.** Lékové interakce warfarinu

Léky zvyšující účinek warfarinu	ASA, alopurinol, amiodaron, celekoxib, klaritromycin, ciprofloxacin, digoxin, cefoperazon, ciprofloxacin, klofibrát, kodein, cyklofosfamid, digoxin, doxycyklin, erythromycin, fenofibrát, flukonazol, fluvastatin, indometacin, vakcíny proti chřipce, interferon alfa a beta, levofloxacin, lovastatin, omeprazol, paracetamol (účinek je patrný po 1 až 2 týdnech souběžného užívání), piroxikam, propafenon, rofekoxib, simvastatin, sulfamethoxazol-trimetoprim, anabolické a androgenní steroidní hormony, tetracyklin, vitamin A, vitamin E aj.
Léky snižující účinek warfarinu	azathioprin, karbamazepin, cyklosporin, disopyramid, griseofulvin, merkaptopurin, mesalazin, fenobarbital, primidon, rifampicin, spironolakton, trazodon, vitamin C aj.
Přípravky přírodní medicíny zvyšující účinek warfarinu	ginkgo, česnek, andělíka čínská, papája, šalvěj
Přípravky přírodní medicíny snižující účinek warfarinu	ženšen, rostlinné přípravky z třezalky tečkované



# Interakce ciprofloxacinu

---

## ▶ **Fenytoin**

- ▶ Interakce - zvýšení rizika epileptických paroxysmů
- ▶ Management - monitorace hladiny fenytoinu, úprava dávky, výměna ATB

## ▶ **Theofylin**

- ▶ Interakce - prodloužení  $T_{1/2}$ , zvýšení toxicity theofylinu
- ▶ Management - monitorace hladiny theofylinu, úprava dávky



# Interakce makrolidových ATB

---

## ▶ **Statiny**

- ▶ Interakce - zvýšení toxicity statinů, rhabdomyolýza, myopathie
- ▶ Management - monitorace creatinin-kinázy, úprava dávky statinů

## ▶ **Omeprazol**

- ▶ Interakce - zdvojnásobení plazmatické hladiny omeprazolu
- ▶ Management - snížení dávky omeprazolu na polovinu



# Interakce fluconazolu

---

## ▶ **Benzodiazepiny**

- ▶ Interakce - zvýšení účinnosti benzodiazepinů
- ▶ Management - monitorace projevů zvýšené účinnosti benzodiazepinů, úprava dávky benzodiazepinů

## ▶ **Statiny**

- ▶ Interakce - zvýšení toxicity statinů, rhabdomyolýza, myopathie
- ▶ Management - monitorace creatinin-kinázy, úprava dávky statinů



# Interakce fluconazolu

---

## ▶ **Fenytoin**

- ▶ Interakce - snížení metabolismu fenytoinu, zvýšení pl.hladiny
- ▶ Management - monitorace hladiny fenytoinu, úprava dávky

## ▶ **Omeprazol**

- ▶ Interakce - zdvojnásobení plazmatické hladiny omeprazolu
- ▶ Management - snížení dávky omeprazolu na polovinu



# Interakce amiodaronu

---

## ▶ Digoxin

- ▶ Interakce - ↑ plazmatických koncentrací digoxinu (o 109 %) a ↑ T1/2 o 31 %
- ▶ Management - monitorace hl. digoxinu, ↓ dávky digoxinu o 1/3 - 1/2

## ▶ Flukonazol, Ciprofloxacin, makrolidy, beta-blokátory, blokátory kalciových kanalů

- ▶ ↑ riziko kardiotoxicity - QT prolongace, torsade de pointes
- ▶ Management - monitorace EKG, úprava dávky, vysazení jednoho z léčiv





# Farmakodynamické LI – příklady

# Farmakodynamické LI

---

- ▶ Jedná se o interakce, kdy účinek jednoho léku je změněn přítomností dalšího v místě jeho účinku buď přímo na receptorech nebo nepřímo interferuje s fyziologickým mechanismem.
- ▶ Quinn a Day, 1997



# Interakce na receptorech

---

<u>lék</u>	<u>interagující lék</u>	<u>výsledek</u>
opiáty	<u>naloxon</u>	specifický antagonismus
benzodiazepiny	<u>flumazenil</u>	specifický antagonismus
tubokurarin	<u>neostigmin</u>	antagonismus
<u>succinylcholin</u>	<u>neostigmin</u>	potenciace
<u>betalytika</u>	<u>betamimetika</u>	antagonismus
kumariny	vitamin K	antagonismus
kumariny	anabolické steroidy	potenciace



# Interakce se stejným fyziologickým systémem

<u>lék</u>	<u>interagující lék</u>	<u>výsledek</u>
<u>cholinolytika</u>	<u>antiparkinsonika</u> <u>tricyklická antidepresiva</u> <u>butyrofenony</u> <u>fenothiaziny</u>	<u>zvýšení anticholinerg-</u> <u>niho účinku</u>
<u>alkohol</u>	<u>psychofarmaka</u> <u>antihistaminika</u> <u>antiepileptika</u> <u>klonidin</u>	<u>zvýšení útlumu CNS,</u> <u>útlum dechového centra,</u> <u>koma</u>
<u>KCl</u>	<u>kalium šetřící</u> <u>diuretika</u>	<u>hyperkalemie</u>
<u>antidiabetika</u>	<u>glukokortikoidy</u>	<u>antagonismus</u>
<u>metotrexat</u>	<u>co-trimoxazol</u>	<u>megaloblastóza,</u> <u>antag.vůči <u>kys.listové</u></u>
<u>metotrexat</u>	<u>kys.listová</u>	<u>snížení účinku</u>
<u>karbenoxolon</u>	<u>spironolakton</u>	<u>snížení účinku</u>
<u>levodopa</u>	<u>psychofarmaka</u> <u>(NÚL-parkinsonismus)</u>	<u>snížení antiparkinson-</u> <u>účinku</u>



# Serotoninový syndrom

## ► Serotonergní léky

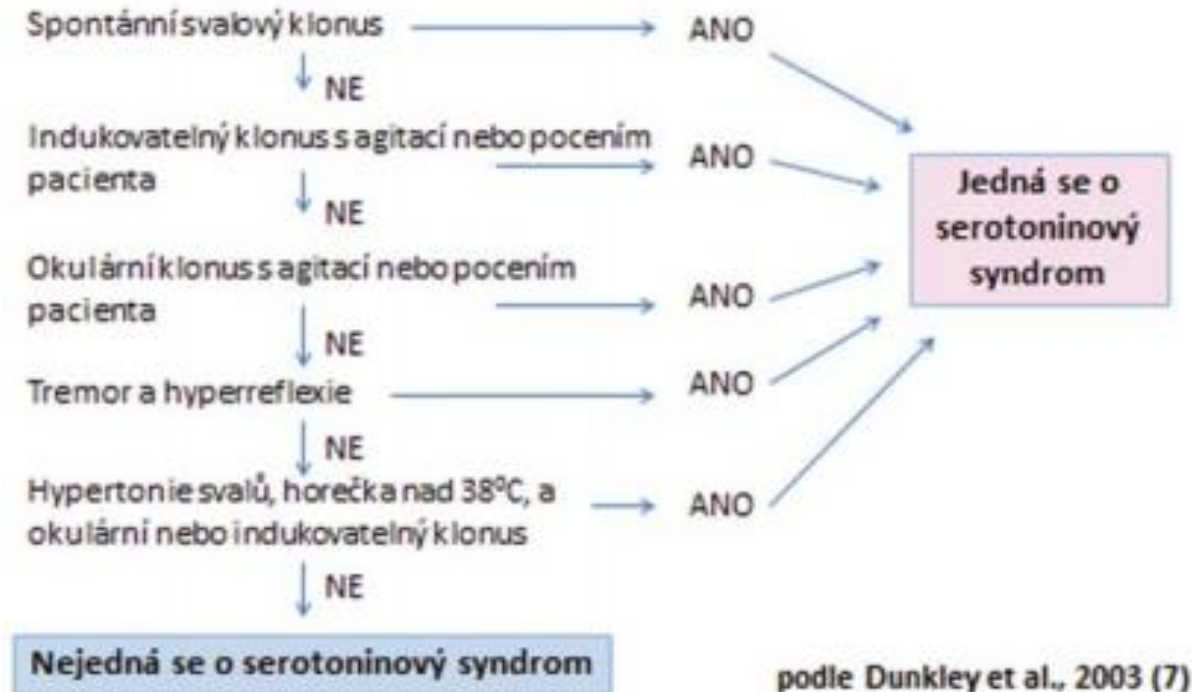
Antidepresiva a stabilizátory nálady	Opioidy	Antimigrenika
SSRI: fluoxetin, citalopram, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, escitalopram inhibitory MAO (např. moklobemid, selegilin)	fentanyl, tramadol, pethidin, dextromethorfan	triptany (např. sumatriptan), karbamazepin, kyselina valproová
SNRI: např. venlafaxin	Antiemetika	Amfetaminové deriváty
tricyklická antidepresiva (např. amitriptylin)	metoklopramid, ondansetron, sibutramin, methamfetamin	3,4-methylene-dioxymethamphetamine (extáze)
granisetron, palonosetron		
trazodon (blokádou serotoninových receptorů 2A), mirtazapin		
lithium		
buspiron	Další látky	
třezalka ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Linezolid, 5-hydroxytryptofan, kokain, vzácně snad i risperidon, olanzapin a klozapin	

- Tyramin bohaté potraviny: sýry, kysané mléčné produkty, kvasnice, masové extrakty kuřecí, slanečky, pivo, červené víno, CocaCola, čokoláda, rajčata, banány...



# Serotoninový syndrom

**Obrázek 1 Hunterův doporučený postup při diagnostice serotoninového syndromu**  
v případě, že pacient užívá některý ze serotoninergních léků



# Serotoninový syndrom

**Tabulka 3.** Diferenciální diagnostika serotoninového syndromu, podle Ables et al., 2010 (1)

Diagnóza	Anamnéza	Základní příznaky	Další příznaky
Anticholinergní syndrom	užívání tricyklických antidepresiv nebo jiných léčiv s anticholinergním působením	tachykardie, tachypnoe, hypertermie	suché sliznice, rozmazané vidění, mydriasa, agitace/delirium, snížení peristaltiky poslechově, zčervenání kůže
Maligní hypertermie	podání halogenovaných inhalačních anestetik nebo depolarizujících myorelaxancií	hypertenze, tachykardie, tachypnoe, hypertermie extrémního stupně	pocení, mramorovaná kůže, agitace, snížení peristaltiky poslechově, svalová rigidita, hyporeflexie
Neuroleptický maligní syndrom	podání antipsychotik	hypertenze, tachykardie, hypertermie vysokého stupně	slinění, pocení, bledost, stupor, koma, normální nebo snížená peristaltika poslechově, svalová rigidita, bradyreflexie

## **Serotoninový syndrom: co bychom o něm měli vědět**

**MUDr. Michal Prokeš, PharmDr. Josef Suchopár**

Infopharm a.s., Praha

Med. praxi 2014; 11(5): 226–230

# Seznam 15 NEJČASTĚJŠÍCH kritických li

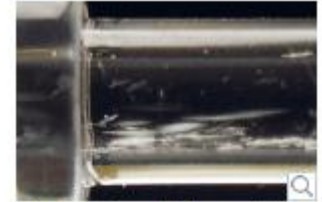
Léková interakce				
ATC skupina LP A	Účinná látka LP A	ATC skupina LP B	Účinná látka LP B	Důsledek lékové interakce
M01AB05	<b>Diklofenak</b>	M01AX17	<b>Nimesulid</b>	Možnost zvýšení rizika poškození funkce jater vzhledem ke skutečnosti, že obě léčiva jsou hepatotoxická. Současné podávání dvou nesteroidních protizánětlivých léků není účelné.
N02CC01	<b>Sumatriptan</b>	N02CC06	<b>Eletriptan</b>	Riziko aditivního účinku a prolongovaných vazospastických stavů při současném podání.
C01BD01	<b>Amiodaron</b>	N06AB04	<b>Citalopram</b>	Možnost prodloužení intervalu QT a vzniku komorových arytmií typu torsade de pointes.
N05AL05	<b>Amisulpirid</b>	N06AB04	<b>Citalopram</b>	Možnost prodloužení intervalu QT a vzniku komorových arytmií typu torsade de pointes.
C10AA01	<b>Simvastatin</b>	J01FA09	<b>Klarithromycin</b>	Zvýšení plochy pod křivkou a maximálních plazmatických koncentrací simvastatinu a jeho hlavního metabolitu kyseliny simvastatinové, riziko vzniku myopatií a rhabdomyolýzy.
L04AA13	<b>Leflunomid</b>	M01AX17	<b>Nimesulid</b>	Možnost zvýšení rizika poškození funkce jater vzhledem ke skutečnosti, že obě léčiva jsou hepatotoxická.
L01BA01	<b>Methotrexát</b>	M01AX17	<b>Nimesulid</b>	Možnost zvýšení rizika poškození funkce jater vzhledem ke skutečnosti, že oba léky jsou (potenciálně) hepatotoxické. Možnost zvýšení rizika poškození funkce ledvin vzhledem ke skutečnosti, že oba léky jsou (potenciálně) nefrotoxické.
C01BD01	<b>Amiodaron</b>	M01AX17	<b>Nimesulid</b>	Možnost zvýšení rizika poškození funkce jater vzhledem ke skutečnosti, že obě léčiva jsou hepatotoxická.
N02CC01	<b>Sumatriptan</b>	N02CC07	<b>Frovatriptan</b>	Riziko aditivního účinku a prolongovaných vazospastických stavů při současném podání.
G04CA02	<b>Tamsulosin</b>	J01FA09	<b>Klarithromycin</b>	Možnost zvýšení plochy pod křivkou a maximálních plazmatických koncentrací tamsulosinu.
N02CC01	<b>Sumatriptan</b>	N02CC03	<b>Zolmitriptan</b>	Riziko aditivního účinku a prolongovaných vazospastických stavů při současném podání.
N05AE04	<b>Ziprasidon</b>	N05AH04	<b>Kvetiapin</b>	K farmakokinetické lékové interakci nedochází. Quetiapin i ziprasidon mohou prodloužit interval QT a velmi vzácně vést ke vzniku arytmií typu torsade de pointes.
C07AA07	<b>Sotalol</b>	N06AB04	<b>Citalopram</b>	Možnost prodloužení intervalu QT a vzniku komorových arytmií typu torsade de pointes.
C07AA07	<b>Sotalol</b>	C08DA01	<b>Verapamil</b>	Zvýšení rizika vzniku hypotenze, bradykardie, poruch AV vedení vzruchu a vzniku nebo zhoršení levostranné srdeční nedostatečnosti.
C10AA07	<b>Rosuvastatin</b>	L04AD01	<b>Cyklosporin</b>	Výrazné zvýšení plochy pod křivkou a maximálních plazmatických koncentrací rosuvastatinu, se zvýšeným rizikem myopatií až rhabdomyolýzy.



# Farmaceutické LI – příklady

# Inkompatibility

- ▶ K inkompatibilitě dochází mimo tělo, uvnitř infúzních lahví, vaků, injekčních stříkaček nebo infúzních hadiček, někdy okem viditelná.
- ▶ **Fyzikální reakce**  
V případě fyzikálních reakcí léčiv se obvykle jedná o separaci nebo precipitaci (např. po ředění alkoholových roztoků) vlivem změny vztahu mezi ionizací, neionizací a rozpustností
- ▶ **Chemické reakce**  
Chemická inkompatibilita znamená, že je léčivo chemicky degradováno působením oxidace, redukce, hydrolýzy nebo rozkladu.  
Chemické reakce se mohou projevovat turbiditou, precipitací a změnami barvy.
- ▶ Důsledkem je snížení množství léčivého agens nebo vznik toxických vedlejších produktů



Obr. 1a: Chemická precipitace midazolamu (turbidita) a ketaminu (tvorba částic)



Obr. 1b: Fyzikální precipitace midazolamu jako výsledek nepříznivého pH média



Obr. 2a: Fyzikální inkompatibilita diazepamu. Obrázek zveřejněn s laskavým svolením F. Schrödera, farmaceuta z Brém v Německu.

# Inkompatibility

---

**Fyzikálně-chemické** – nejčastěji se projevují u trojcestných lumen centrálního žilního katetru, kde léčiva, která jsou inkompatibilní, se setkají v jednom z lumen.

1. Amiodaron ředěný do 5% roztoku glukózy se setká s NA rekonstituovaném ve FR – precipitace amiodaronu  
**Management** – naředit NA do roztoku 5% glukózy
2. Octreotid se setká v jednom z lumen s parenterální výživou, dochází k inaktivaci octreotidu  
**Management** – oddělit cesty podání parenterální výživy a octreotidu
3. Podání aminoglykosidů a beta-laktámů setkávajících se v jednom z lumen – inaktivace volné  $-NH_2$  skup. u aminoglykosidů volnou sk.  $-COOH$  u beta-laktámů  
**Management** – nemísit v jedné tekutině, rozdělit cestu podání, nepodávat ve stejnou hodinu



## Algorismus rozhodování při výskytu lékových interakcí

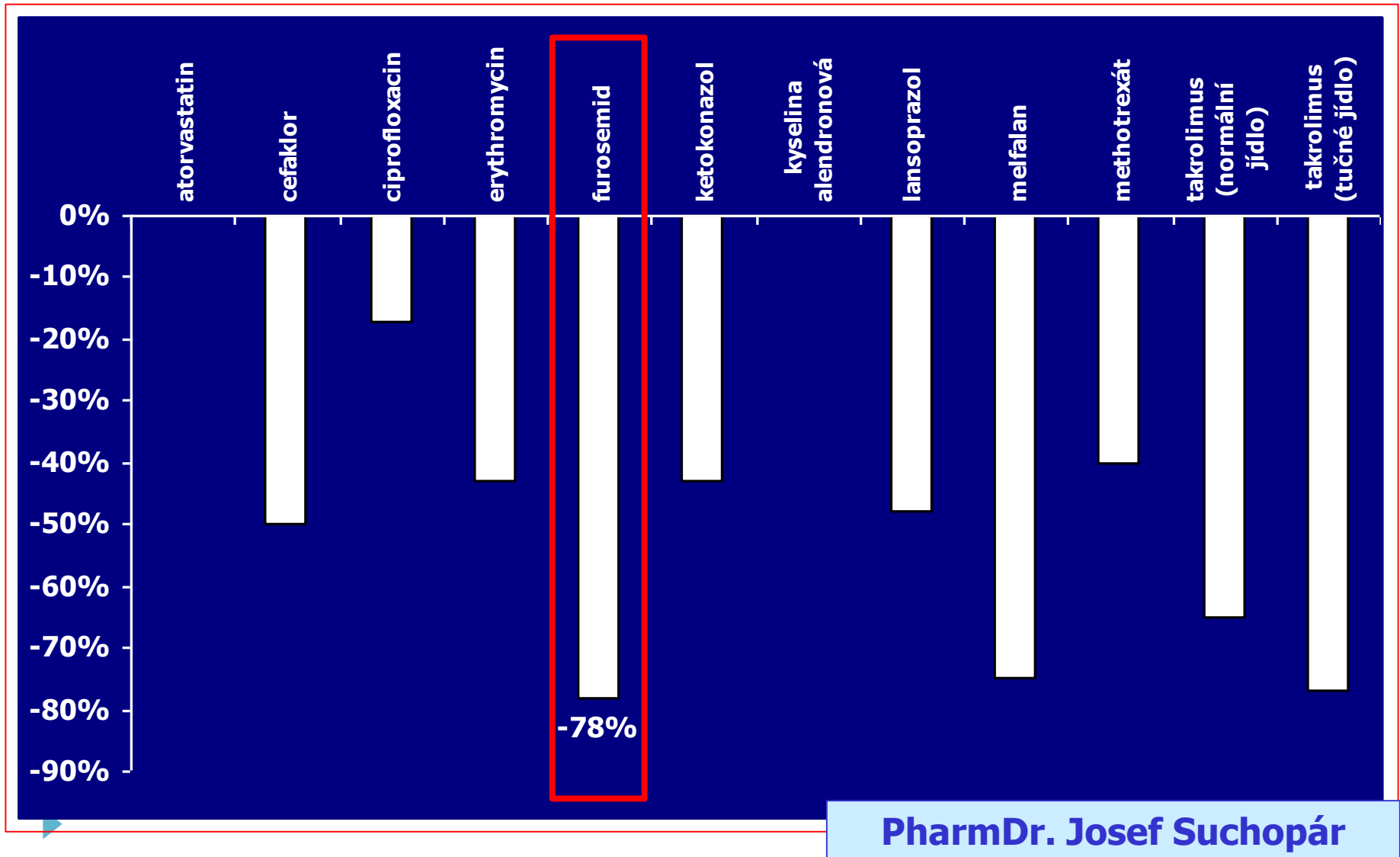
### Lékové interakce: algorismus rozhodování



## LÉKOVÉ INTERAKCE

# Lékové interakce s potravinami, nápoji, bylinami

# Léčiva, u nichž potrava snižuje biologickou dostupnost



# Furosemid před jídlem nebo po něm?

---

- ▶ Furon® neuvádí
  - ▶ Furorese® nalačno
  - ▶ Furosemid Slovakofarma® po jídle
- 
- ▶ Jídlo u zdravých dobrovolníků (n=18) vedlo ke snížení plochy pod křivkou furosemidu (40 mg) o 45 %, snížení maximálních plazmatických koncentrací o 78 % a ke snížení absolutní biologické dostupnosti ze 76 % na 43 % a ke snížení diuretického účinku.
  - ▶ Furosemid je vhodné podávat hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po něm.
- 



# Alkohol

---

- ▶ Za alkoholický je považován nápoj, obsahující přes 0,75 % objemových procent alkoholu ( $\geq 6$  g alkoholu v 1 litru).
- ▶ pivo (~30-50 g alkoholu v 1 litru)
- ▶ víno (~70-170 g alkoholu v 1 litru)
- ▶ lihoviny (~180-400 g alkoholu v 1 litru)

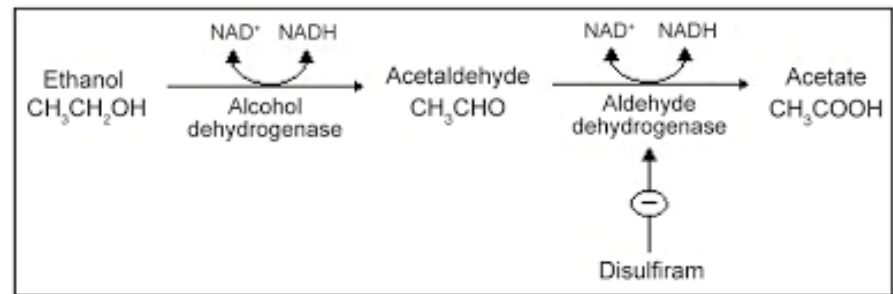




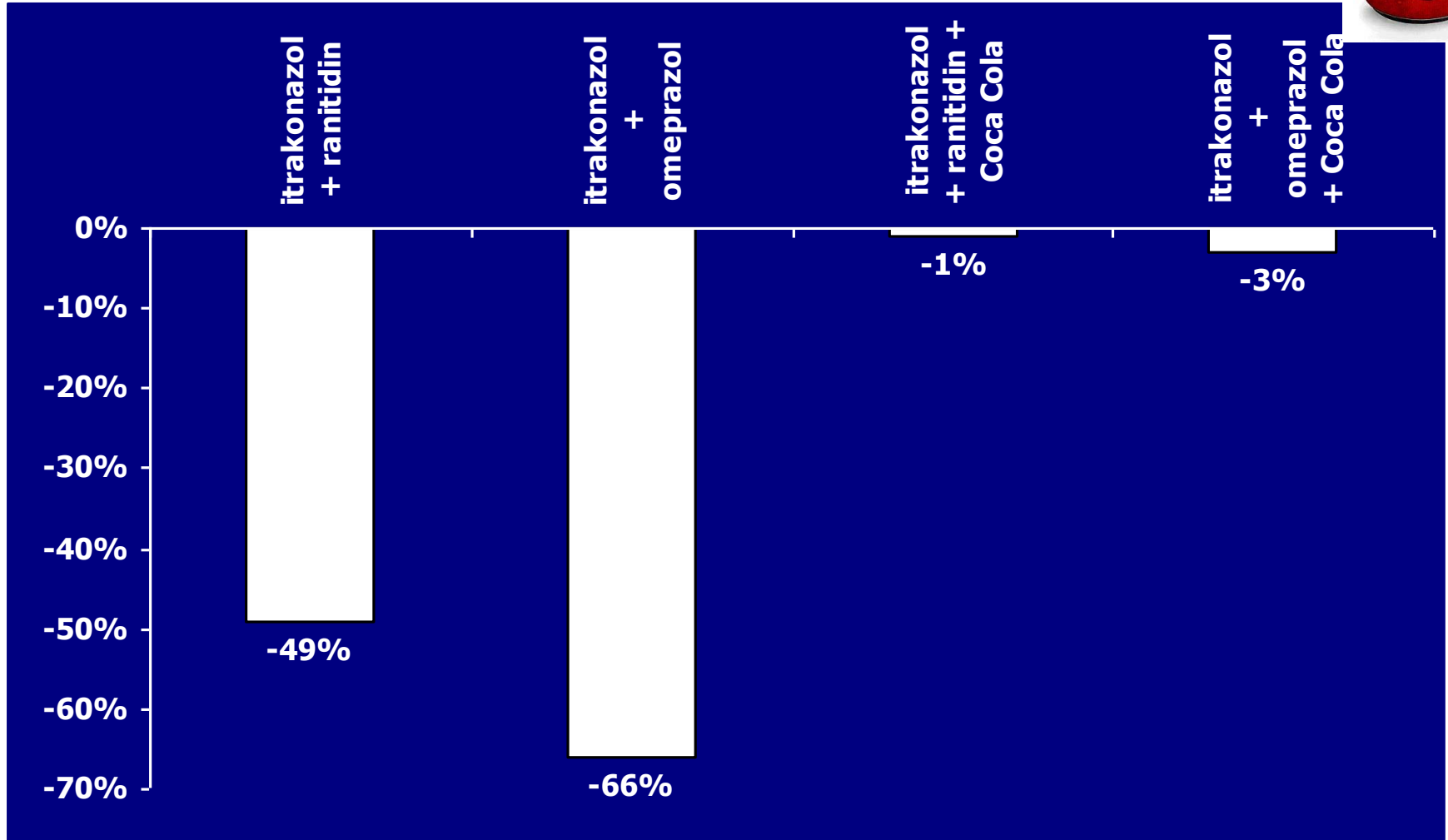
# Inhibice metabolismu alkoholu

- ▶ Disulfiramová reakce:
- ▶ zarudnutí obličeje, spojeném s nevolností, bušením srdce a návaly horka, v těžkých případech kolaps, arytmie, synkopa, bezvědomí, křeče

- ▶ disulfiram
- ▶ griseofulvin
- ▶ metronidazol
- ▶ co-trimoxazol (Biseptol®)
- ▶ latamocef (dále cefamandol, cefmenoxim, cefoperazon, cefotetan)
- ▶ ketokonazol
- ▶ tolbutamid
- ▶ furazolidon
- ▶ levamisol



# Fenomén Coca-Cola®



# Potraviny jako modulátory CYP

## Česnek



induktor CYP3A4

inhibitor CYP2C9

induktor P-glykoproteinu

- snížení dostupnosti saquinaviru o 60 %
- zvýšení krvácivosti po warfarinu
- zvýšení účinku chlorpropamidu

# Potraviny jako modulátory CYP

## Pepř



inhibitor CYP3A4

inhibitor P-glykoproteinu

- zvýšení expozice docetaxelu o 232 %
- zvýšení expozice isoniazidu o 232 %
- zvýšení expozice nevirapinu o 70 %

# Potraviny jako modulátory CYP

## Třezalka



induktor CYP3A4

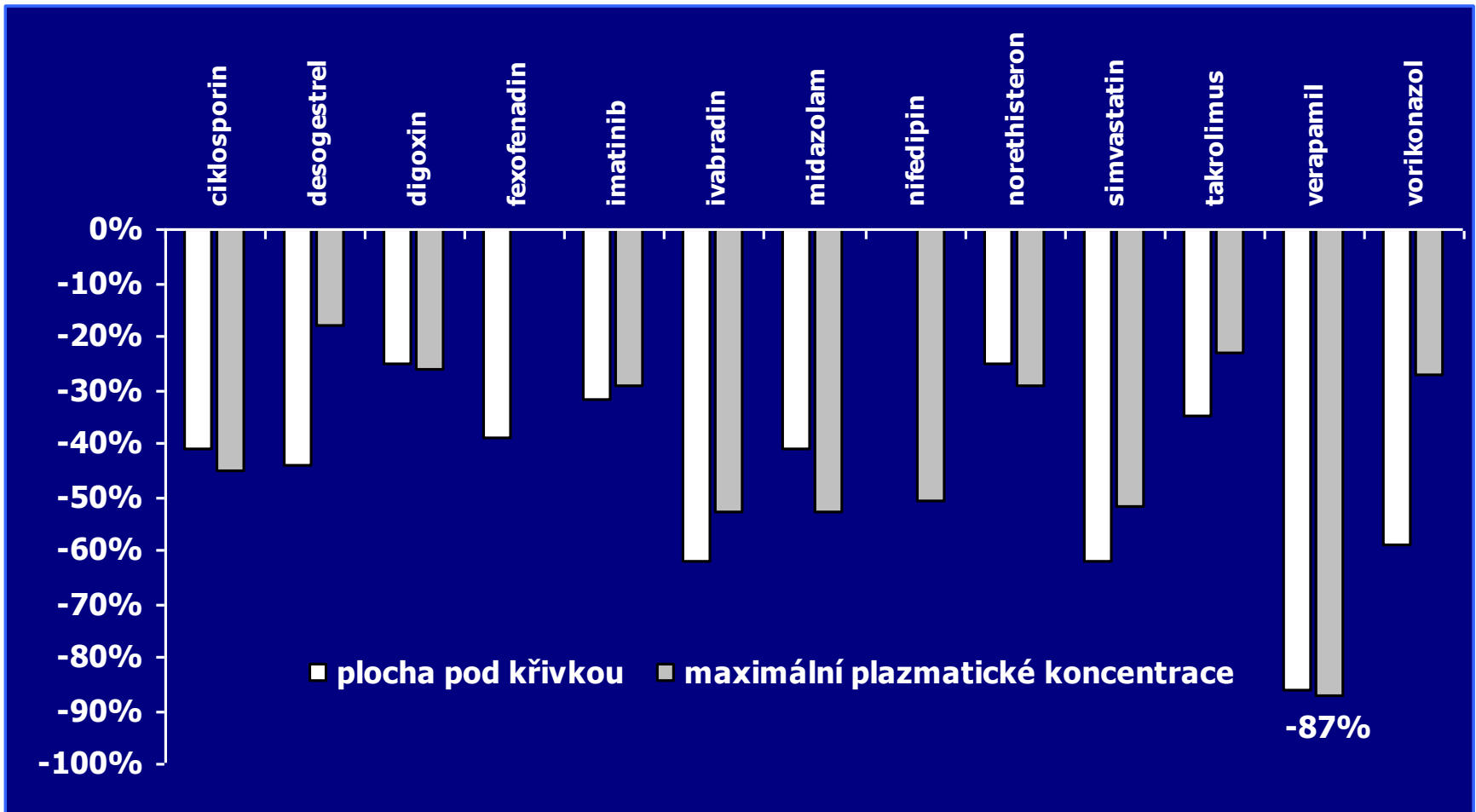
induktor CYP2C19

induktor CYP2C9

induktor P-glykoproteinu

- ovlivnění (snížení až ztráta) účinku mnoha léků, které jsou substráty CYP3A4 nebo P-glykoproteinu

# Třezalka tečkovaná



# Gingko biloba

- ▶ 2 kazuistiky fatálního krvácení:
  - ▶ muž, 71 let, ibuprofen 600 mg/d, Gingko biloba 40mg bid, 4 týdny => fatální intracerebrální krvácení
  - ▶ žena, 70 let, warfarin 5 let, následně 2 měsíce Gingko biloba => intracerebrální krvácení
- ▶ *Matthews MK, 1998*
- ▶ **Mechanismus LI** – inhibice PAF aj.
- ▶ stimulace CYP2C19 – rychlejší metabolizace omeprazolu (inhibitor proton. pumpy, eradikační léčba *Helicobacter pylori*, atd)
- ▶ *Yin OQ, 2004*



# Potraviny jako modulátory CYP

## Paprika



induktor CYP3A4 (?)  
(zatím pouze informace  
ze zvířecích modelů)  
induktor P-glykoproteinu

- ovlivnění (snížení) účinku desítek léků, které jsou substráty CYP3A4



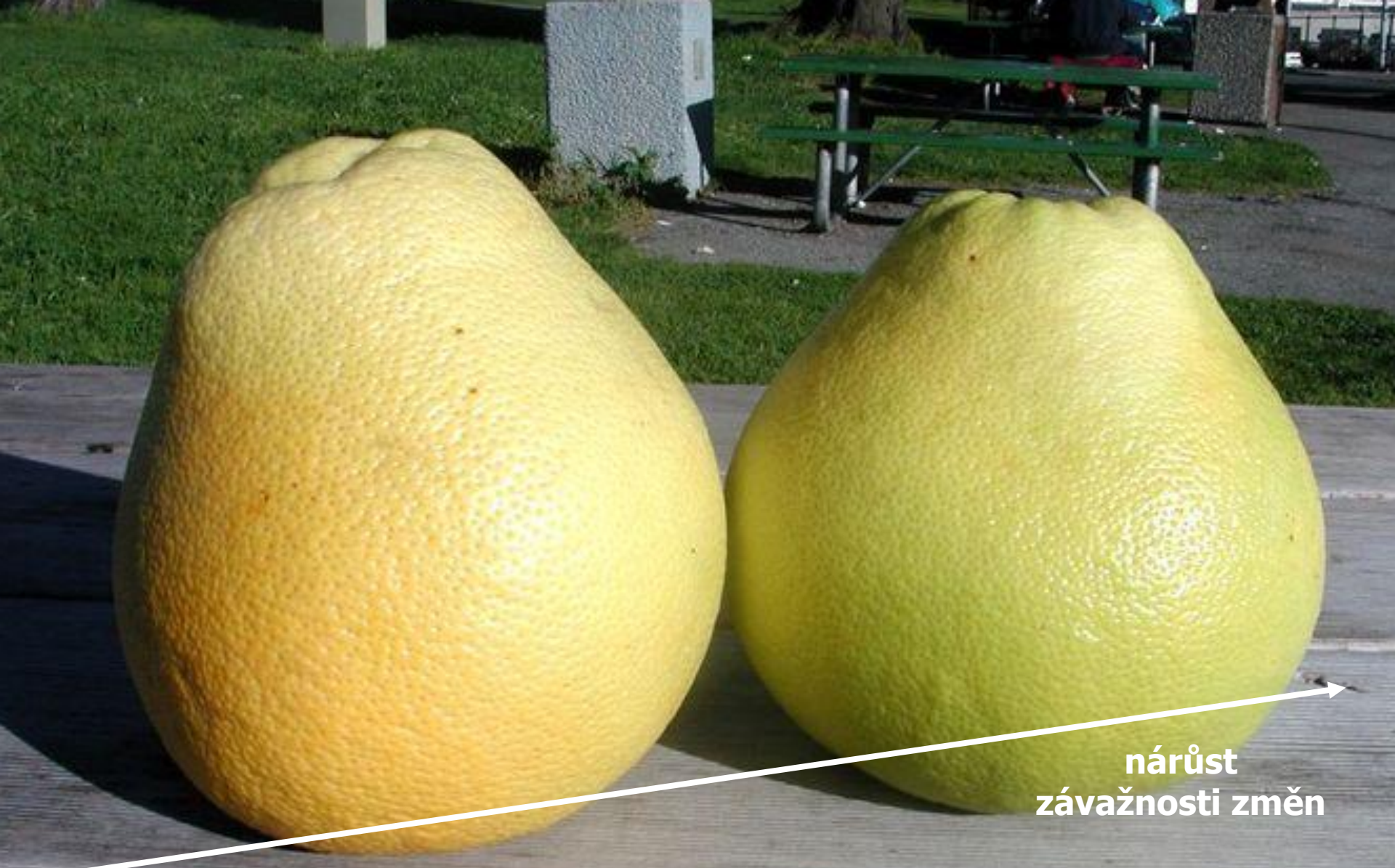
# Potraviny jako modulátory CYP

**Květák  
a další**

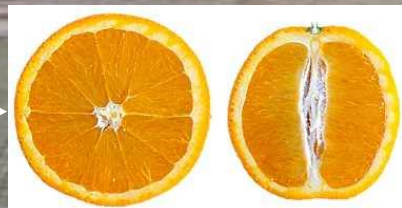
**induktor CYP1A2**



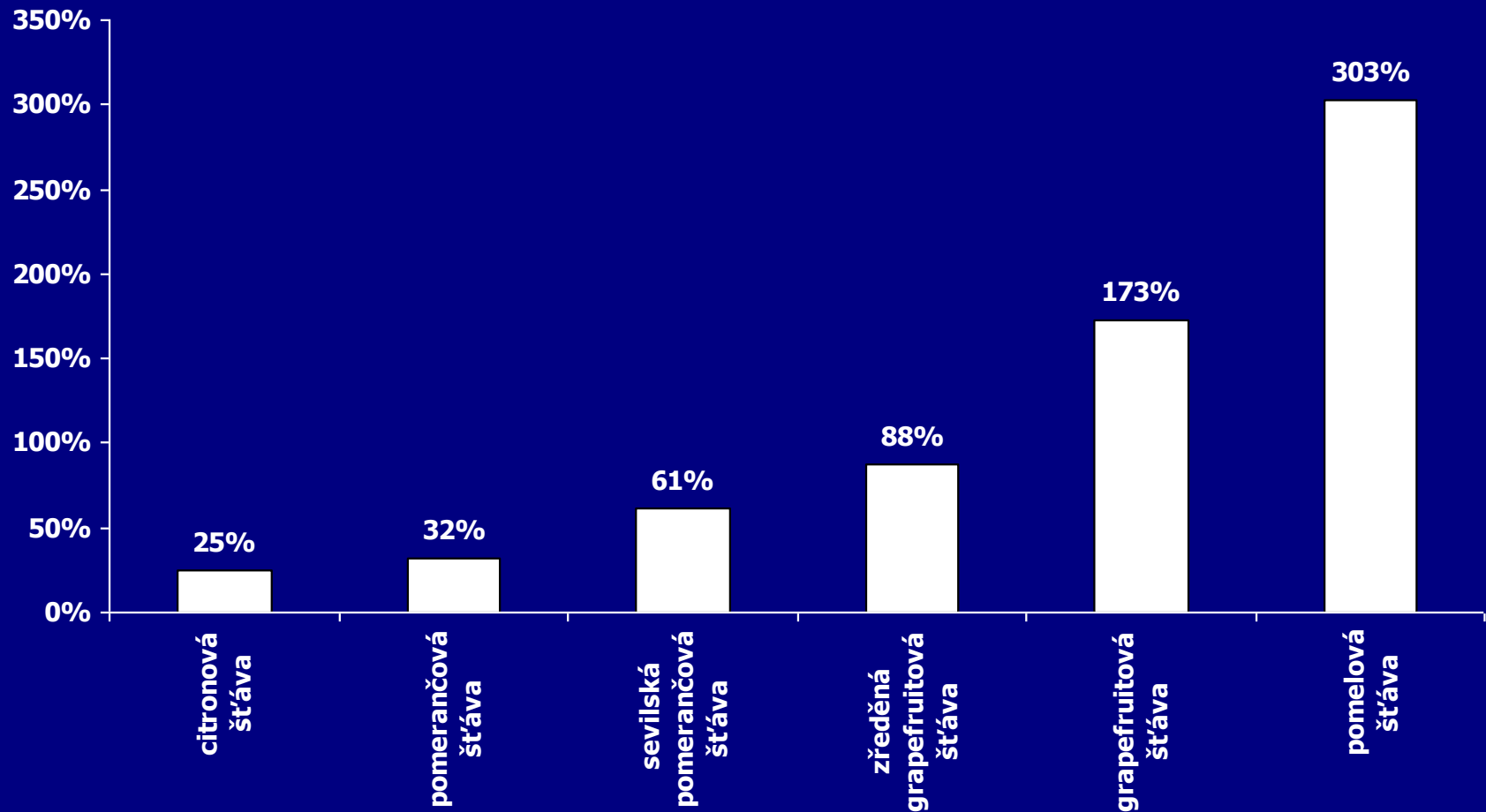
- **ovlivnění (snížení) účinku léků, které jsou substráty CYP1A2**



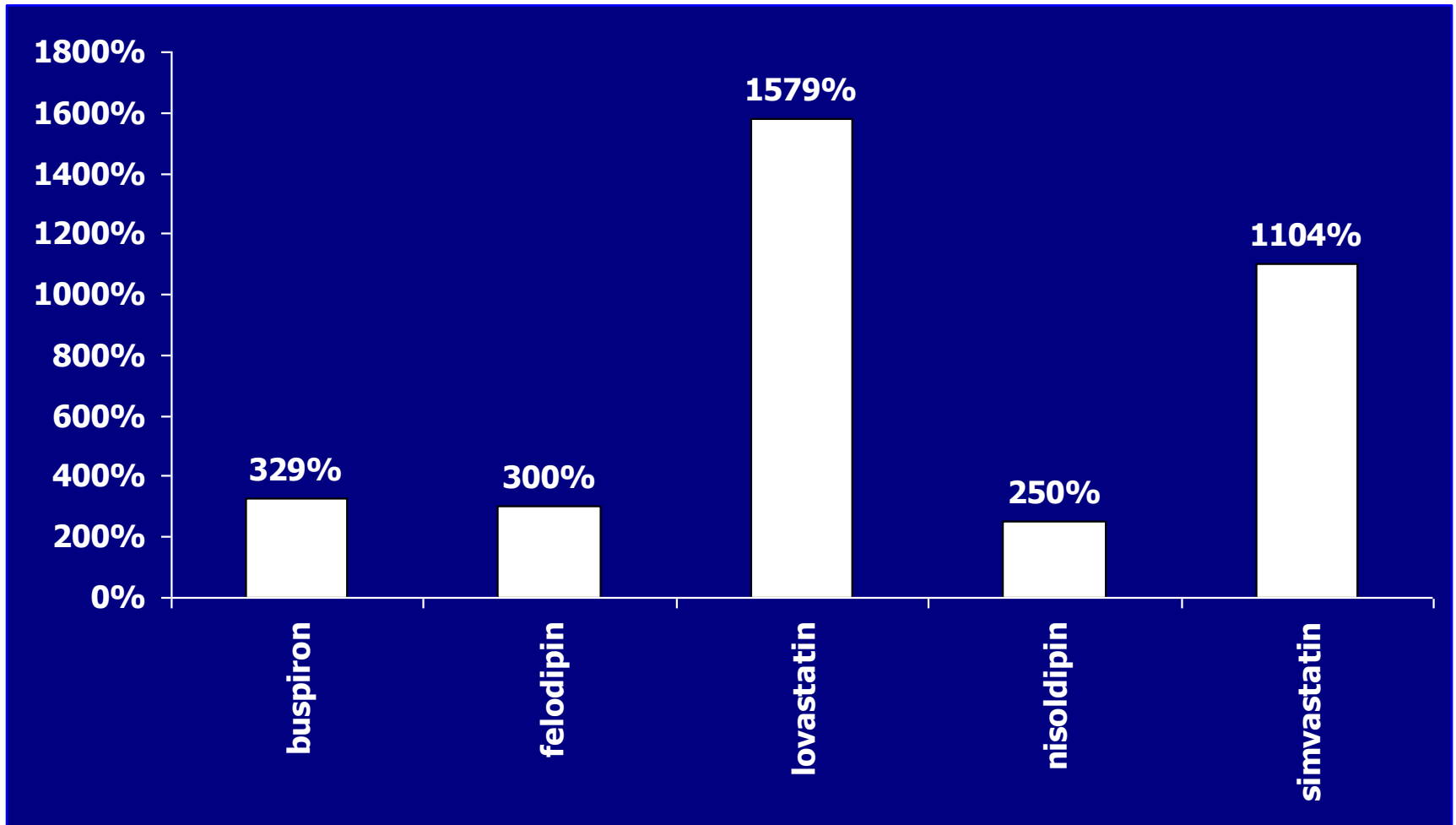
nárůst  
závažnosti změn



# Šťávy z citrusových plodů + felodipin



# Grapefruitová šťáva (↑↑↑)

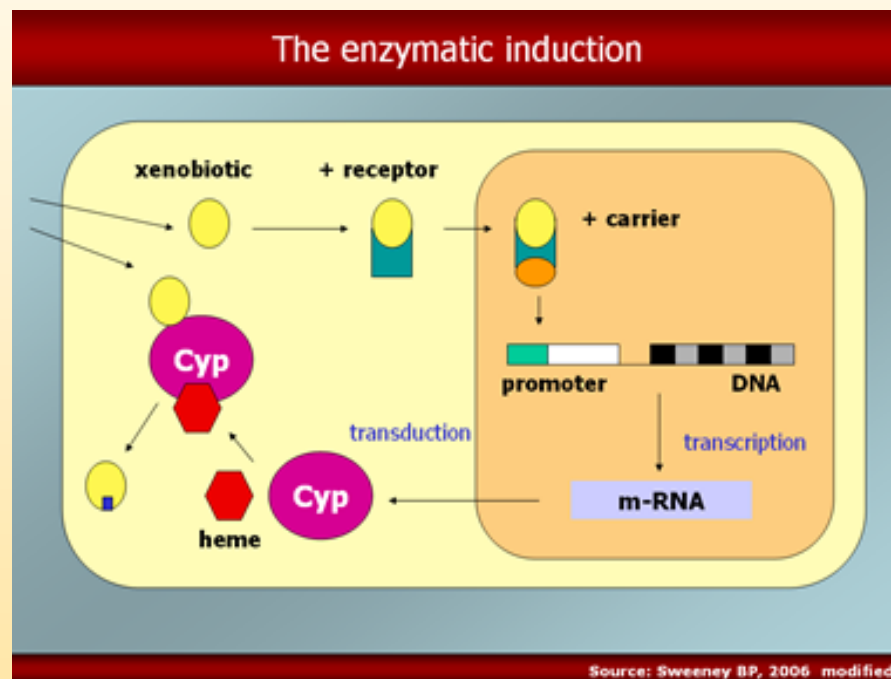


# Lékové interakce u kuřáků

# Vliv kouření na indukci CYP1A2

Dobrinas M et al. *CPT* **90**, 117-125 (July 2011) |

- ▶ **Kuřáci mají 1,5 x zvýšenou aktivitu ve srovnání s nekuřáky**
- ▶ **Po přerušení kouření se aktivita enzymu za týden snižuje až 7,3x**



# Kouření ovlivňuje koncentrace léčiv

---

- ▶ polycyklické aromatické uhlovodíky působí metabolickou indukci
- ▶ u kuřáků je obvykle nutné vyšší dávkování některých léčiv
- ▶ přerušeni kouření vyžaduje dávky redukovat



# Zvýšená aktivita CYP450 při kouření

---

- **CYP1A2** amitriptylin, kofein, clozapin, duloxetin, fluvoxamin, haloperidol, imipramin, olanzapin, ondansetron, paracetamol, propranolol, theophylin, warfarin (R-isomer)
- **CYP2B6** bupropion, clopidogrel, cyclophosphamid, ifosfamid, methadon, nevirapin





# Ovlivnění účinku léčiv kouřením

---

## ▶ Farmakodynamické

- ▶ v CNS i v periférii především nikotin, má sympatomimetické účinky (kardiovaskulární systém, snižuje senzitivitu k inzulinu)

## ▶ Farmakokinetické

- ▶ ve fázi absorpce – nikotin, další produkty
- ▶ ve fázi metabolismu – především polycyklické uhlovodíky



# Farmakodynamické interakce nikotinu

---

- ▶ **Betablokátory**
  - ▶ Menší pokles TK a TF
- ▶ **Benzodiazepiny**
  - ▶ Menší sedativní efekt
- ▶ **Opioidy**
  - ▶ Snížení analgezie



# Methadon - farmakodynamické interakce

---

- ▶ u kuřáků zjištěny vyšší dávky methadonu
- ▶ metadon zvyšuje frekvenci kouření
- ▶ u kuřáků je zvýšený účinek metadonu při odvykání opioidů
- ▶ metadon snižuje příznaky při odvykání nikotinu



# Benzodiazepiny- farmakodynamické interakce

---

- ▶ u kuřáků snižuje nikotin sedativní působení benzodiazepinů
- ▶ přerušlení kouření při dlouhodobém užívání benzodiazepinů může vyvolat projevy deprese



# Perorální antikoncepce- farmakodynamické interakce

---

- ▶ kouření zvyšuje riziko komplikací p.o. antikoncepce
- ▶ u žen nad 35 let které kouří více než 15 cigaret denně je riziko úmrtí 19 : 100 000 vs. 3 : 100 000

[Kroon LA. Am J Health Syst Pharm 2007;64:1917-21.](#)



# Kouření a farmakokinetické interakce léčiv

---

- ▶ ve fázi **metabolismu**

- ▶ Warfarin
- ▶ Psychofarmaka
- ▶ Teofylin



# Klozapin a olanzapin

---

- ▶ i u nekuřáků je téměř 50% interindividuální variabilita koncentrací antipsychotika
- ▶ indukce se objevuje již při kouření 10 cigaret/den
- ▶ koncentrace léčiva se snižují na polovinu
- ▶ vysoké nebezpečí NÚL po přerušení kouření (extrapyramidové příznaky, křeče)



# Antidepressiva

---

u kuřáků nutnost zvýšení dávky

- ▶ **imipramin**
- ▶ **fluvoxamin**





# Kasuistika interakce kouření a warfarin

---

- ▶ 58 letý muž, kuřák, dlouhodobě léčený warfarinem byl přijat do nemocnice pro meningitidu
- ▶ Po propuštění přestal kouřit, při kontrole INR zjištěn vzestup hodnot.
- ▶ Postupné snížení dávky o 23 % stabilizovalo výchozí hodnoty INR



# Warfarin

---

- ▶ R-isomer se eliminuje CYP1A2
- ▶ u kuřáků nutnost zvýšení dávky asi o 12 %

Holbrook AM et al.

[Arch Intern Med 2005;165:1095-106.](#)



# Ovlivnění účinku psychofarmak přerušením kouření

---

- ▶ **Plazmatické koncentrace vzrostou**
  - ▶ klozapin, olanzapin, chlorpromazin, haloperidol, flufenazin
  - ▶ fluvoxamin
  - ▶ benzodiazepiny
- ▶ **Je třeba snížit dávku, resp. monitorovat nežádoucí účinky nebo změřit plazmatické koncentrace**



# Kouření a teofylin

---

- ▶ Polycyklické aromatické uhlovodíky z cigaretového kouře indukují CYP1A2 (zvyšují množství i aktivitu)
- ▶  $T_{1/2}$  je zkrácen ze 7 – 9 h na 4 – 6 h
- ▶ U silných kuřáků je nutná zvýšení dávky o  $1/4$  -  $1/2$  a případně zkrácení intervalů mezi dávkami
- ▶ normalizace metabolismu trvá měsíce



# stimulací CYP2A6

JM Williams 2010

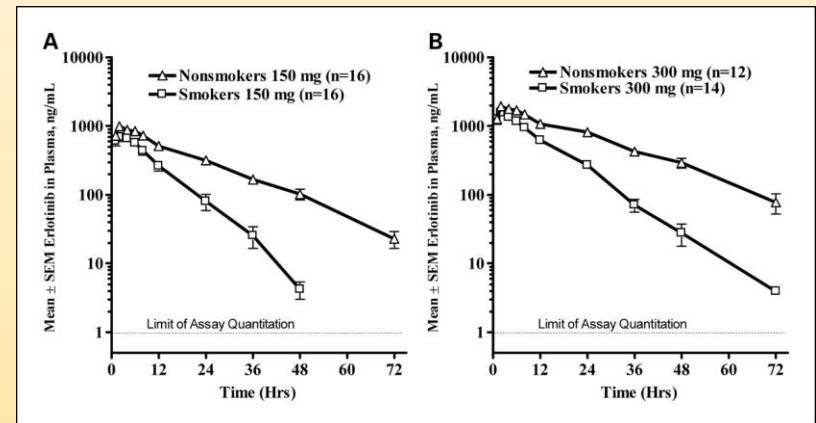
---

- ▶ karbamazepin a oxykarbamazepin zvyšují metabolismus nikotinu
- ▶ nemocní s bipolární afektivní poruchou a schizofrenici mají zvýšenou spotřebu cigaret
- ▶ (indukční mechanismus se neuplatňuje u valproatu)



# Kouření snižuje účinnost erlotinibu

- ▶ Erlotinib je inhibitor tyrozinkinázy, receptoru pro epidermální růstový faktor EGFR (=HER1)
- ▶ nemocní nekuřáci s NSCLC mají delší dobu bez progresse onemocnění



# Úprava dávkování po přerušení kouření

---

- ▶ Snížit dávkování asi o 1/3 je klinicky významné
  - clozapin
  - olanzapin
  - teofylin
  - warfarin



# Bupropion

---

- ▶ inhibitor zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu (antidepressivum)
- ▶ léčba závislosti na tabáku (snižuje nutkání i abstinenční příznaky)
- ▶ Zvyšuje křečovou pohotovost
- ▶ Opatrnost podávání u pacientů, léčených
  - ▶ antidepressivy, antipsychotiky, anorektiky
  - ▶ chinolony, sedativními antihistaminiky
  - ▶ kortikosteroidy, tramadolem, antimalariky





# Nutno myslet na LI & ADRs

---

## PROČ? DŮVODY?

- ▶ etický aspekt poskytování zdrav. péče
- ▶ riziko hospitalizace – cca 20 % hospitalizací ve vyspělých zemích v **důsledku polékových reakcí** (LI, NÚ); riziko vzrůstá s věkem (viz. farmakoterapie seniorů – Beersova kritéria, 2003 – komentář ve Věstníku SÚKLu 10/2006)
- ▶ vyšší náklady na poskytovanou zdravotně/sociální péči (v USA navíc až 175 mld. ročně) – např. v USA (každoročně hospitalizováno 100 000 pacientů s NSA gastropatií = 2 mld \$; ... zemře 16 500 osob; v ČR (extrapolace)....5000 hospitalizací a 800 úmrtí



# Dostupné zdroje:

---

- ▶ AISLP – SPCs
- ▶ InfoPharm
- ▶ Stockley's Drug Interactions
- ▶ databáze Micromedex – přístupná přes Onelog
- ▶ [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)



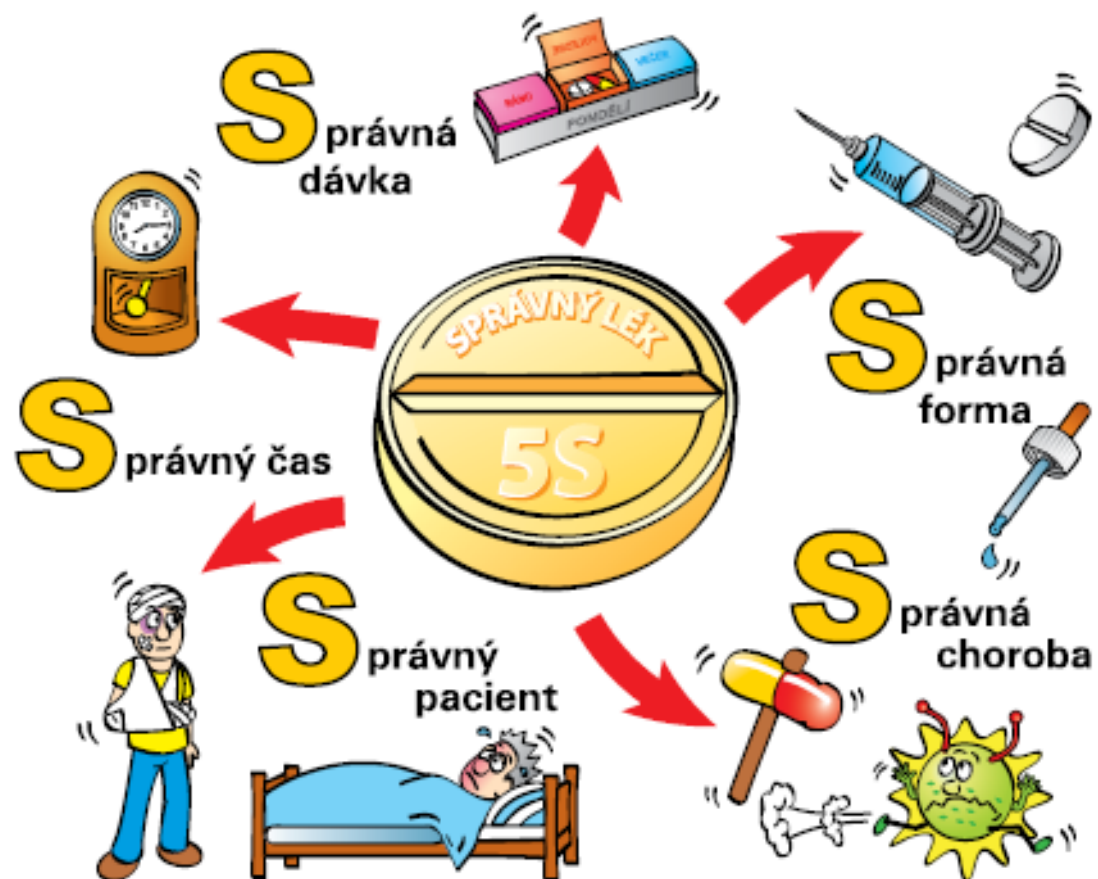
## Dostupné zdroje:

---

- ▶ [http://www.drugs.com/drug\\_interactions.php](http://www.drugs.com/drug_interactions.php)
- ▶ <http://www.drugwatch.com/drug-interactions/>
- ▶ <http://drugagency.cz/lekove-interakce.php?id=9>
- ▶ <http://www.uspharmacist.com>



# Pravidlo 5S





Děkuji za pozornost