

# **Medsebojno delovanje zdravil**

## **Interakcije med zdravili**

Mojca Kerec Kos

Iztok Grabnar

Aleš Mrhar

# Interakcije med zdravili

- Učinek zdravila kakorkoli spremenjen v prisotnosti drugega zdravila



- Zmanjšanje ali popoln izostanek terapevtskih učinkov



- Povečanje farmakodinamičnega učinka in pojav neželenih učinkov



- Idiosinkratske interakcije: učinek popolnoma nepričakovan glede na poznane učinke posameznih zdravil

# Interakcije med zdravili

- ◆ spremenjen učinek zaradi predhodne ali sočasne aplikacije druge učinkovine
- ◆ klinične posledice interakcij:
  - antagonizem ( $1+1 < 2$ ),
  - sinergizem ( $1+1 > 2$ ),
  - idiosinkrazija (glede na poznane učinke obeh učinkovin je reakcija nepričakovana)
- ◆ ločimo:
  - farmakodinamične interakcije
  - farmakokinetične interakcije

# Farmakodinamične interakcije

- ◆ ena učinkovina spremeni farmakodinamični učinek druge učinkovine brez sprememb v farmakokinetiki
- ◆ npr. sočasna uporaba dveh učinkovin z enakim ali nasprotujočim farmakodinamičnim učinkom
- ◆ bolj predvidljive kot farmakokinetične interakcije

# Farmakokinetične interakcije

- ◆ **Absorpcija** (pH, gibljivost GIT, pretok krvi, bakterijska flora, adsorpcija/kelacija učinkovin, P-glikoprotein)
- ◆ **Distribucija** (vezava na plazemske proteine)
- ◆ **Metabolizem** (jetra, stena tankega črevesa – citokrom P450)
- ◆ **Eliminacija** (pH, aktiven transport v renalnih tubulih: P-glikoprotein)

Te interakcije merimo s spremembami farmakokinetičnih parametrov ( $c_{\max}$ ,  $t_{\max}$ ,  $t_{1/2}$ , AUC).

# Farmakokinetične interakcije

## Citokrom P450:

- ◆ superdružina encimov s številnimi predstavniki
- ◆ metabolizem učinkovin: CYP3A4, CYP2D6 , CYP1A2
- ◆ v hepatocitih in enterocitih najpogostejši: CYP3A4
- ◆ različne snovi lahko povzročijo:
  - inhibicijo encima  $\longrightarrow$   $\downarrow$  metabolizem
  - indukcijo encima  $\longrightarrow$   $\uparrow$  metabolizem

# Farmakokinetične interakcije

## P-glikoprotein (P-GP):

- ◆ efluksni mehanizem namenjen ksenobiotikom in celičnim metabolitom
- ◆ prisoten na membranah:
  - enterocitov (izločanje v lumen GIT)
  - renalnih tubulov (izločanje v urin)
  - hepatocitov (izločanje v žolč)
  - endotelijskih celic krvno-možganske bariere (zmanjšana absorpcija v CŽS)
- ◆ številni induktorji in inhibitorji P-GP

# Mehanizem interakcij

- Farmacevtske: fizikalna ali kemijska inkompatibilnost običajno napovedljive, skoraj vedno se jim je mogoče izogniti
- Farmakokinetične: nivo ADME procesov spremenjen koncentracijski profil nevezane učinkovine v plazmi
  - Absorpcija
  - Distribucija
  - Metabolizem
  - Eliminacija
- Farmakodinamične: spremenjen učinek kljub nespremenjenemu koncentracijskemu profilu nevezane učinkovine v plazmi
  - Neposredne (sinergistične, antagonistične)



# Klinični pomen

- Večino interakcij, zlasti tiste, ki temeljijo na enostavnih mehanizmih, lahko razložimo in tudi napovemo, bolj problematična je opredelitev njihovega kliničnega pomena
- Klinično pomembne interakcije (definicija EMEA)
  - Spremenjena učinkovitost in varnost v taki meri, da je potrebna prilagoditev režima odmerjanja, ali druga intervencija
  - Spremenjena učinkovitost nastopi pri priporočenih terapevtskih odmerkih
- Farmakoepidemiološki podatki

# Breugel

- Vsaka interakcija, neglede na to kako dobro je dokumentirana, ne nastopi pri vsakem bolniku in z enako intenzivnostjo.
- Predstavlja kompleksen pojav, odvisen od lastnosti zdravila, odmerka, plazemskih koncentracij in od številnih patofizioloških dejavnikov, ki so lastni posameznemu bolniku.



# Podatkovne zbirke o interakcijah med zdravili

- Klinični pomen interakcije je običajno vrednoten na osnovi:
  - Potencialne nevarnosti za pacienta
  - Pogostnosti in napovedljivosti interakcije
  - Obsega in kakovosti dokumentacije

# Skladnost med podatkovnimi zbirkami o interakcijah med zdravili\*

Interakcija klasificirana kot klinično zelo pomembna v:	Število klinično zelo pomembnih interakcij (%)				
	Skupaj	MicroMedex	EDI	DIAM	DIF
Vseh štirih zbirkah	9 (2,2)	9	9	9	9
Treh zbirkah	35 (8,6)	3	3	3	
		7	7		7
		20		20	20
Dveh zbirkah	71 (17,4)	4	4		
		12		12	
			3	3	
			10		10
				5	5
Eni zbirki	291 (71,7)	183	23	37	48
<b>Skupaj</b>	<b>406 (100,0)</b>	275	64	94	141

MicroMedex (Drug-REAX), EDI (Evaluations of Drug Interactions), DIAM (Drug Interactions: Analysis and Management), DIF (Drug Interaction Facts)

\* Abarca J et al. Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. J. Am. Pharm. Assoc., 2004; 44:136-141.

# Interakcije zdravil za zdravljenje koronarne bolezni

- ◆ Zaviralci kalcijevih kanalčkov (Ca antagonisti )  
amlodipin, nifedipin, verapamil, diltiazem
- ◆ Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (beta blokatorji)  
metoprolol
- ◆ Zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE inhibitorji)  
enalapril
- ◆ Antagonisti angiotenzina II (sartani)  
losartan

# Ca antagonisti

- ◆ zmanjšajo vstop Ca v celice srčne mišice ter celice gladkih mišic žil preko počasnih Ca kanalov tipa L
- ◆ tri skupine Ca antagonistov:
  - 1,4-dihidropiridinski tip: VAZODILATACIJA  
(amlodipin, nifedipin, nikardipin, felodipin, ...)
  - verapamilski tip: VAZODILATACIJA, NEG. KRONOTROPNI IN DROMOTROPNI UČINEK
  - diltiazemski tip: VAZODILATACIJA, NEG. KRONOTROPNI IN DROMOTROPNI UČINEK

# Ca antagonisti

- ◆ dobra absorpcija, a razen amplohidipina izrazit metabolizem prvega prehoda - CYP3A4 (tudi nekateri metaboliti so aktivni)
- ◆ inhibitorji CYP3A4: verapamil, diltiazem, nikardipin, nifedipin
- ◆ substrati za P-GP: verapamil, diltiazem, nikardipin, nifedipin
- ◆ inhibitorji P-GP: verapamil, nifedipin
- ◆ ↑ pretok krvi skozi jetra: nifedipin, verapamil
- ◆ ↑ vezava na plazemske proteine: 70-98%
- ◆ eliminacija: urin, blato

# Zmanjšan učinek Ca antagonistov

Učinkovine	Mehanizem
barbiturati (fenobarbital)	FK: indukcija CYP3A, CYP2C
rifampicin	FK: indukcija CYP3A4
fenitoin	
vitamin D, Ca soli	FD: antagonizem



# Povečan učinek Ca antagonistov

Učinkovine	Mehanizem
azolski antimikotiki (itakonazol, ketokonazol, ↓ flukonazol)	FK: inhibicija CYP3A4
H <sub>2</sub> antagonisti (cimetidin, ↓ ranitidin)	
zaviralci prevzema serotonina (fluoksetin, paroksetin, NE: citalopram)	
sok grenivke	FK: inhibicija CYP3A4, P-GP
etanol	FK: medsebojno ↓ mtb
cisaprid	FK: ↑ gibljivost GIT

# Ca antagonisti povečajo učinek

Učinkovine	Mehanizem
benzodiazepini (midazolam)	inhibicija CYP3A4
karbamazepin	
statini (NE: fluvastatin, pravastatin)	
teofilin	
ciklosporin	
makrolidni antibiotiki (eritromicin, klaritromicin)	FK: inhib. P-GP, CYP3A4 (obojestransko)

# Ca antagonisti povečajo učinek

Učinkovine	Mehanizem
amiodaron	
mišični relaksanti (atrakurij, mivakurij)	FD: sinergizem
digoksin	FD: sinergizem, FK: inhibicija P-GP
beta blokatorji	FD: sinergizem, FK
$\alpha_1$ antagonisti (prazosin, terazosin, doksazosin, ↓ tamsulozin )	FD: sinergizem, FK

# Beta blokatorji

- ◆ Atenolol, sotalol, bisoprolol :
  - hidrofilni  $\longrightarrow$   $\downarrow$  absorpcija
  - minimalen metabolizem
- ◆ Propranolol, metoprolol, karvedilol, timolol:
  - lipofilni  $\longrightarrow$   $\uparrow$  absorpcija
  - močan predsistemski metabolizem: CYP2D6
- ◆  $\beta_1$  selektivni: atenolol, metoprolol, bisoprolol
- ◆  $\beta_1$  neselektivni: propranolol, timolol, karvedilol, sotalol

# Zmanjšani učinek metoprolola

Učinkovine	Mehanizem
barbiturati (fenobarbital)	FK: indukcija CYP2C, CYP3A
rifampicin	
nesteroidne protivnetne učinkovine (indometacin, piroksikam, ibuprofen, naproksen)	FD: ↓ sinteza renalnih prostaglandinov

# Povečan učinek metoprolola

Učinkovine	Mehanizem
H <sub>2</sub> antagonisti (cimetidin, NE: ranitidin, famotidin)	FK: ↓ jetrni pretok krvi, ↓ mtb
zaviralci prevzema seratonina (fluoksetin, paroksetin, NE: citalopram)	FK: inhibicija CYP2D6
propafenon	

# Metoprolol poveča učinek

Učinkovine	Mehanizem
lidokain	FK: ↓ mtb, ↓ jetrni pretok krvi
teofilin	FK: ↓ mtb
digoksin	FD: sinergizem
$\alpha_1$ antagonisti (prazosin, terazosin, doksazosin, ↓ tamsulozin )	

# ACE inhibitorji

Učinkovine	Vpliv	Mehanizem
s kalijem varčni diuretiki (amilorid, spironolakton)	hiperkaliemija	FD: oboji $\uparrow$ $[K^+]$
nesteroidne protivnetne učinkovine (ASK, ibuprofen, indometacin)	$\downarrow$ učinek ACE inhibitorjev	FD: $\downarrow$ sinteza prostaglandinov v ledvicah
litij	$\uparrow$ $[Li^+]$	FK: $\uparrow$ izločanje Na sproži $\downarrow$ izločanje Li



# Losartan

Učinkovine	Vpliv	Mehanizem
indometacin	↓ učinek losartana	FD: ↓ sinteza prostaglandinov v ledvicah
litij	↑ [Li <sup>+</sup> ] v plazmi, nevrotoksičnost	FK: ↑ reabsorpcija Li

# Interakcije med zdravili

- ◆ vse interakcije se klinično ne izrazijo pri vsakem bolniku, a če se izrazijo, je njihova intenzivnost zelo različna
- ◆ otroci in starostniki so bolj izpostavljeni
- ◆ učinkovine z majhnim terapevtskim indeksom so bolj problematične
- ◆ potrebno je pretehtati koristi kombinacije in tveganje interakcij