

Interakcije zdravil

Marija Bogataj

Interakcije zdravil:

- ***farmaceutske***: fizikalna ali kemijska inkompatibilnost
 - običajno napovedljive
 - skoraj vedno se jim je mogoče izogniti

 - parenteralne oblike, peroralne: v GIT
 - primeri: tetraciklini+kovine, adsorpcija na holestiramin ...

- ***farmakodinamske***: na nivoju mehanizma delovanja
 - direktne
 - sinergistične (prim. depresorji CŽS ...)
 - antagonistične (prim. nalokson/opiati, nekatere interakcije z varfarinom ...)

 - indirektne (npr. uč., ki povzročajo lezije GIT+antikoagulantii...)

- ***farmakokinetske***: nivo (L)ADME procesov →
→ spremenjen farmakokinetični profil

Farmakokinetske interakcije - nadaljevanje:

- **Absorpcija:**
 - **kemijske interakcije**
 - **vpliv na gibljivost GIT**
 - **vpliv na pH GIT**
 - **vpliv na bakterijsko floro GIT**
- **Distribucija**
 - **vezava na plazemske proteine**
 - **distribucija v tkivih**
- **Metabolizem**
- **Eliminacija:**
 - **skozi ledvica: vpliv na pH urina,
tekmovanje za transportne sisteme
(akt. transport)**
 - **druge poti (jetra ...)**

Farmakokinetske in farmakodinamske interakcije statinov

Bayer AG začasno umaknil lipobay z vseh trgov

Kombiniranje zdravil je lahko tudi tvegano

Osebne izkaznice z zapisom predpisanih zdravil?

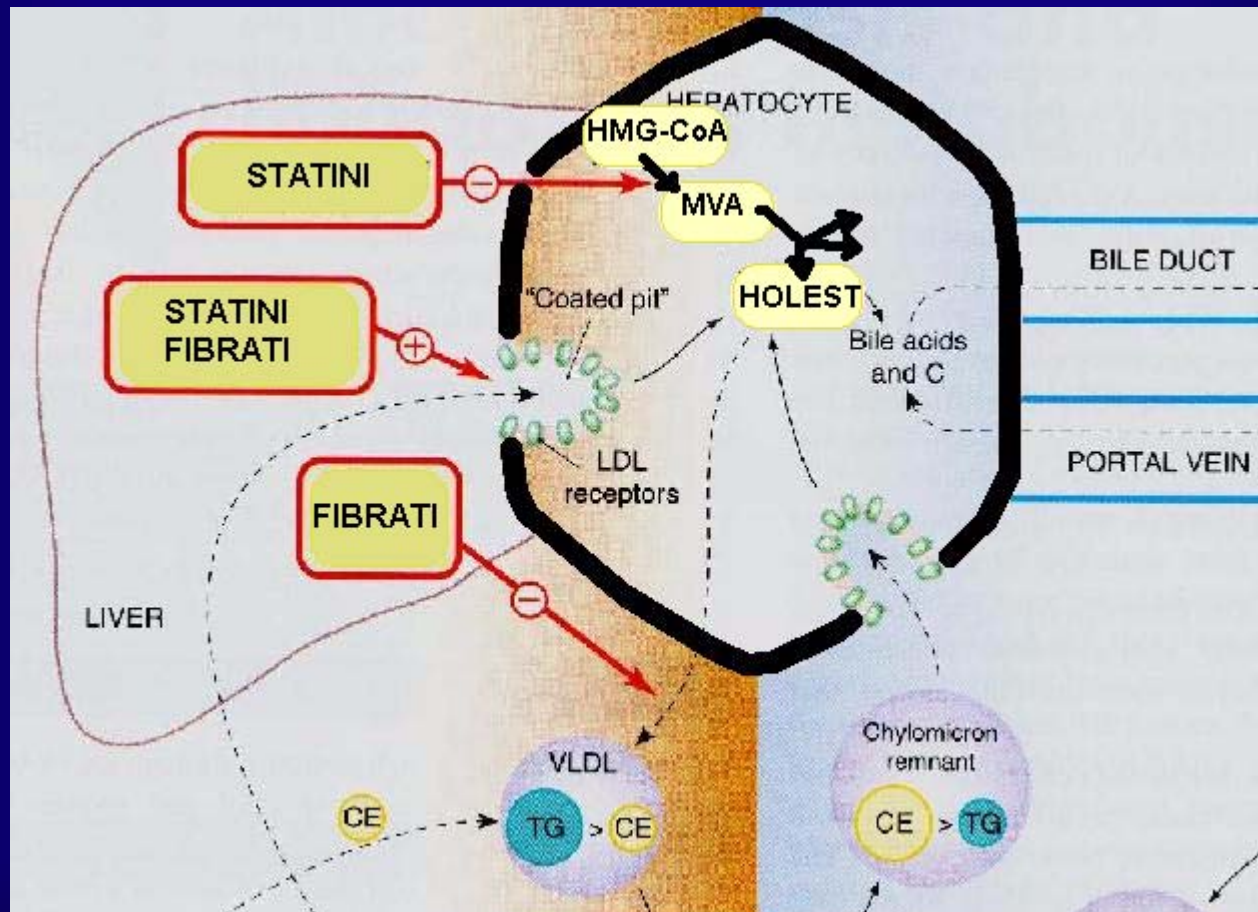
Zdravila tudi ubijajo

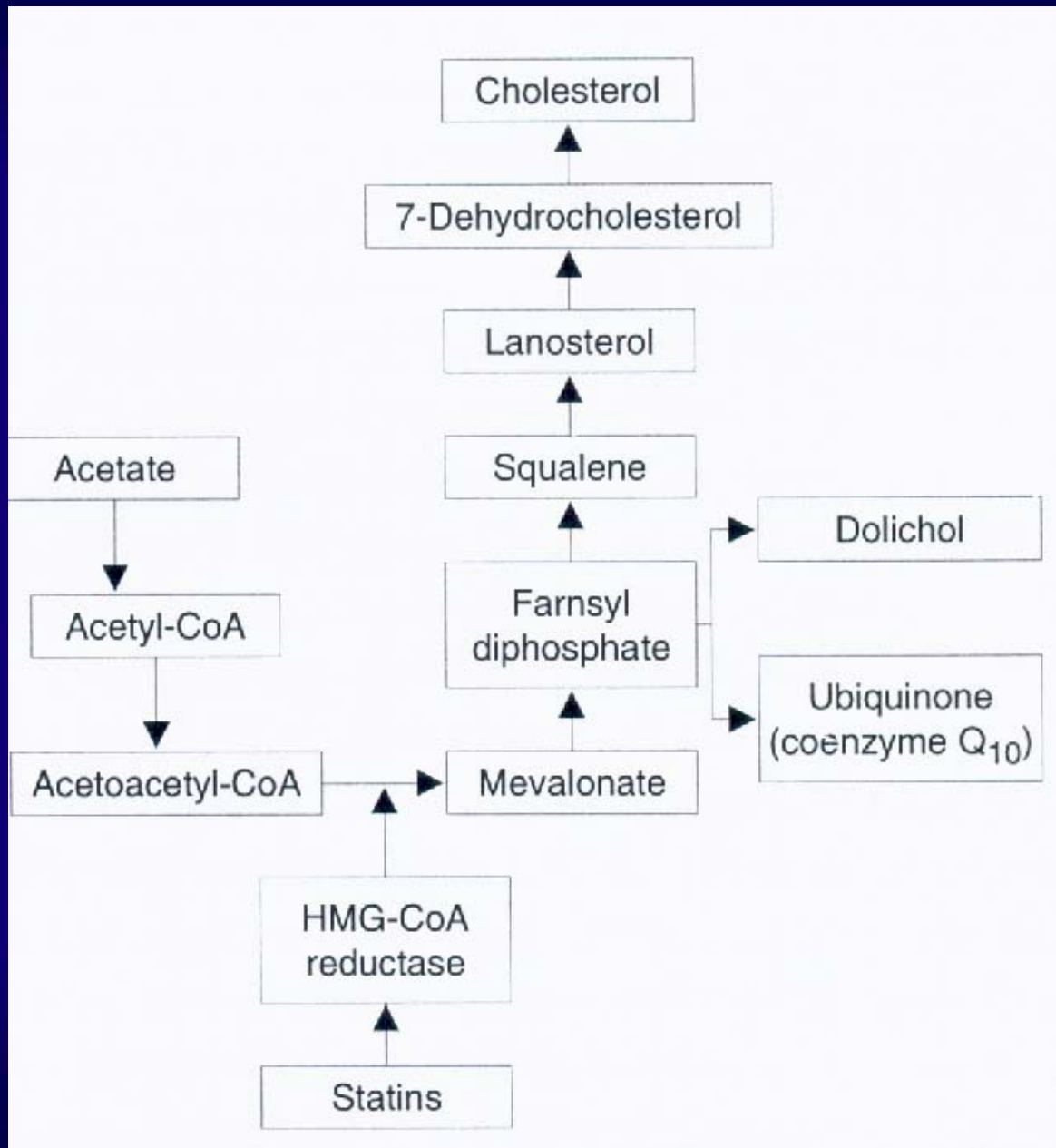
Vsi bi se radi izognili krivdi

»Brez panike, posvetujte se z zdravnikom«

**Tvegane tudi nekatere
druge kombinacije zdravil**

Mehanizem delovanja





MESTO DELOVANJA STATINOV:

- **jetra**
- **drugi organi in tkiva**

POSLEDICE DELOVANJA STATINOV:

- **znižana koncentracija holesterola**
- **znižana koncentracija drugih snovi**

NEŽELENI UČINKI STATINOV (USP DI):

- zaprtost, diareja, napenjanje, zgaga, bolečine v želodcu, omotica, glavobol, slabost, kožni osip
- impotenca, nespečnost
- akutni pankreatitis

- mialgija, miozitis, rabdomioliza
(vročina, bolečine ali krči v mišicah, neobičajna utrujenost ali šibkost)

pogostost miopatij 0,1-0,2%

% znižanja LDL holesterola

| doza(mg) | atorvast. | pravast. | simvast. | fluvast. | lovast. | doza(mg) | cerivast. |
|----------|-----------|----------|----------|----------|---------|----------|-----------|
| 10 | -38 | -19 | -28 | | | 0,3 | -31 |
| 20 | -46 | -24 | -35 | -17 | -29 | 0,4 | -36 |
| 40 | -51 | -34 | -41 | -23 | -32 | 0,8 | -45 |
| 80 | -54 | | -46 | -36 | -48 | | |

% znižanja LDL holesterola

| doza(mg) | atorvast. | pravast. | simvast. | fluvast. | lovast. | doza(mg) | cerivast. |
|----------|-----------|----------|----------|----------|---------|----------|-----------|
| 10 | -38 | -19 | -28 | | | 0,3 | -31 |
| 20 | -46 | -24 | -35 | -17 | -29 | 0,4 | -36 |
| 40 | -51 | -34 | -41 | -23 | -32 | 0,8 | -45 |
| 80 | -54 | | -46 | -36 | -48 | | |

**PLAZEMSKA
KONCENTRACIJA**

NI premosorazmerna

UČINKU

% znižanja LDL holesterola

| doza(mg) | atorvast. | pravast. | simvast. | fluvast. | lovast. | doza(mg) | cerivast. |
|----------|-----------|----------|----------|----------|---------|----------|-----------|
| 10 | -38 | -19 | -28 | | | 0,3 | -31 |
| 20 | -46 | -24 | -35 | -17 | -29 | 0,4 | -36 |
| 40 | -51 | -34 | -41 | -23 | -32 | 0,8 | -45 |
| 80 | -54 | | -46 | -36 | -48 | | |

NI premosorazmerna

UČINKU

**PLAZEMSKA
KONCENTRACIJA**

JE premosorazmerna

**NEŽELENIM
UČINKOM**

**VSAK DEJAVNIK,
KI DVIGNE PLAZEMSKO KONCENTRACIJO STATINOV,
POVEČA MOŽNOST ZA POJAV NEŽELENIH UČINKOV.**

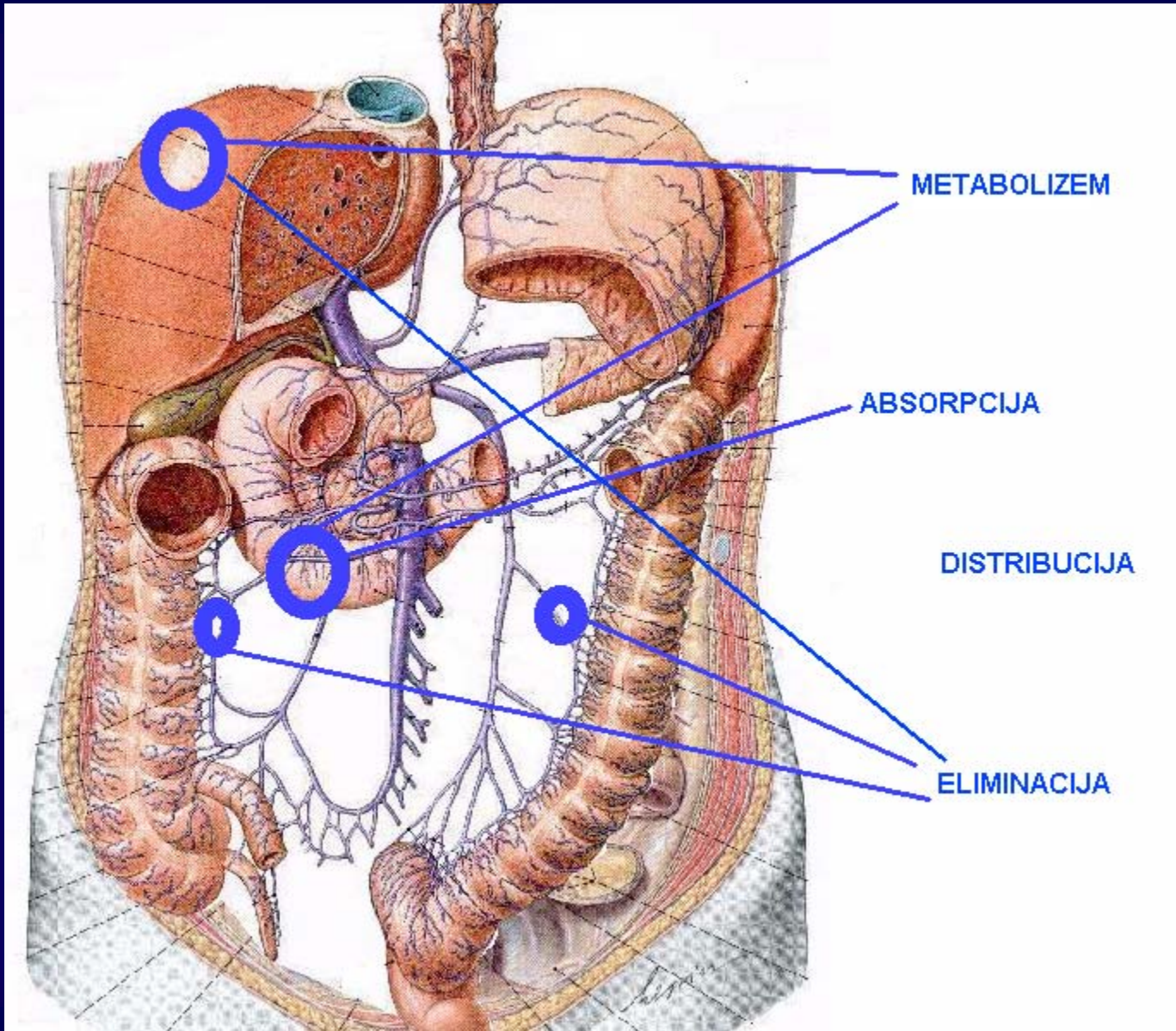
| Lastnost | Atorvastatin | Cerivastatin | Fluvastatin | Lovastatin | Pravastatin | Simvastatin |
|---|---------------------|---------------------|--------------------|-------------------|-----------------------------|--------------------|
| Predzdravilo | Ne | Ne | Ne | Da | Ne | Da |
| Odmerek* (mg) | 10-80 (18) | 0,1-0,3 (18) | 20-40 (12) | 20-80 (12) | 10-40 (12) | 5-40 (12) |
| Log P (5,7) | 4,1 | 1,5 | 3,2 | 4,3 | - 0,2 | 4,7 |
| Lipofilen (1) | Da | Da | Da | Da | Ne | Da |
| Absorpcija (%) | 30 | (>)98 | 98 | 30 | 34 | 60-80 |
| Biološka uporabnost | 12 | 60 | 29 | <5 | 18 | <5 |
| Vezava na proteine (%) | >98 | >99 | >98 | (>)95 | 43-54 | 95 |
| Metabolizem | CYP3A4 | CYP3A4 CYP2C8 | CYP2C9 | CYP3A4 | neencimski + encimski ** | CYP3A4 |
| Število aktivnih metabolitov | 2 | 2 | 0 | 3 | 2 (1) 0 (7) | 3 |

MEHANIZMI INTERAKCIJ:

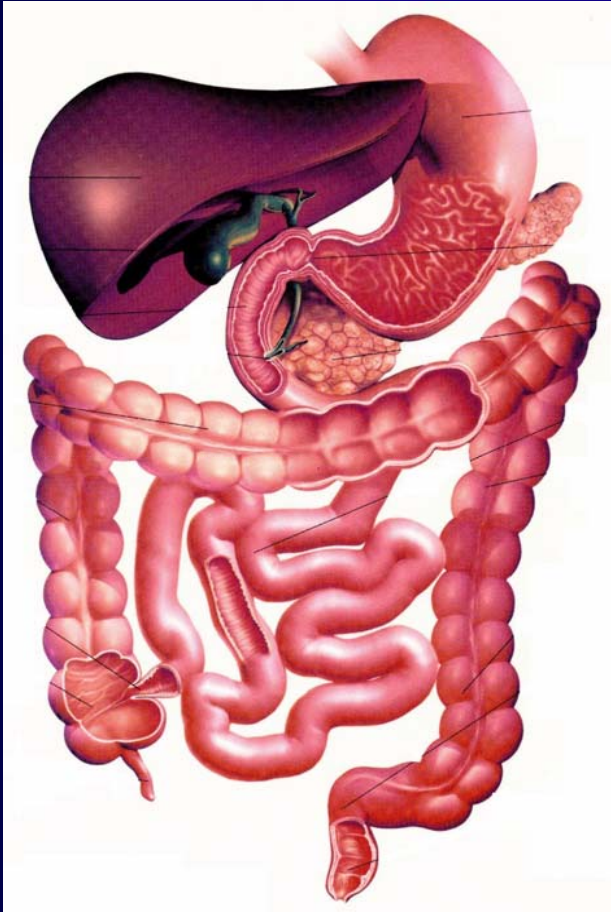
• FARMAKOKINETIČKE INTERAKCIJE

- sproščanje
- absorpcija
- distribucija
- metabolizem
- eliminacija

• FARMAKODINAMIČKE INTERAKCIJE



Absorpcija



- *sprememba pogojev v GIT:*
hrana
učinkovine, ki dvignejo pH želodca
- *vezava statinov:*
adsorbenti žolčnih kislin
hrana
- *vpliv na prehod sluznice:*
vpliv na P-glikoprotein
vpliv na predsistemski metabolizem

Distribucija

- *vezava na plazemske proteine*

Atorvastatin
Fluvastatin
Lovastatin
Simvastatin
Cerivastatin

> 95 %

Pravastatin

50%

- *prehod v tkiva*

Atorvastatin
Fluvastatin
Lovastatin
Simvastatin
Cerivastatin

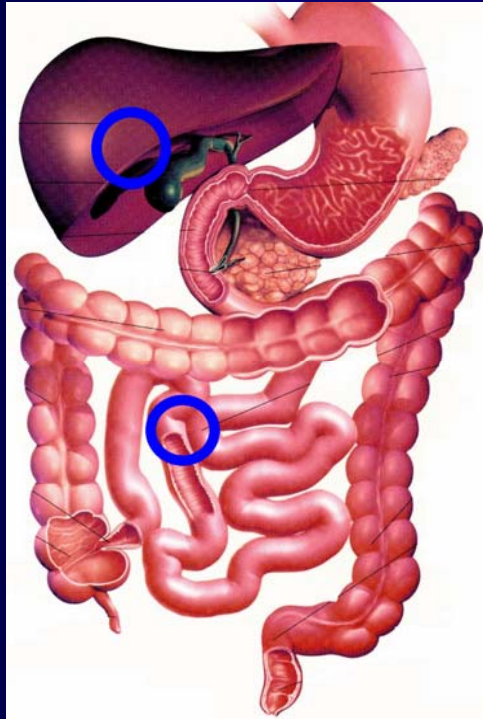
lipofilni

Pravastatin

hidrofilen



Predsistemski in sistemski metabolizem



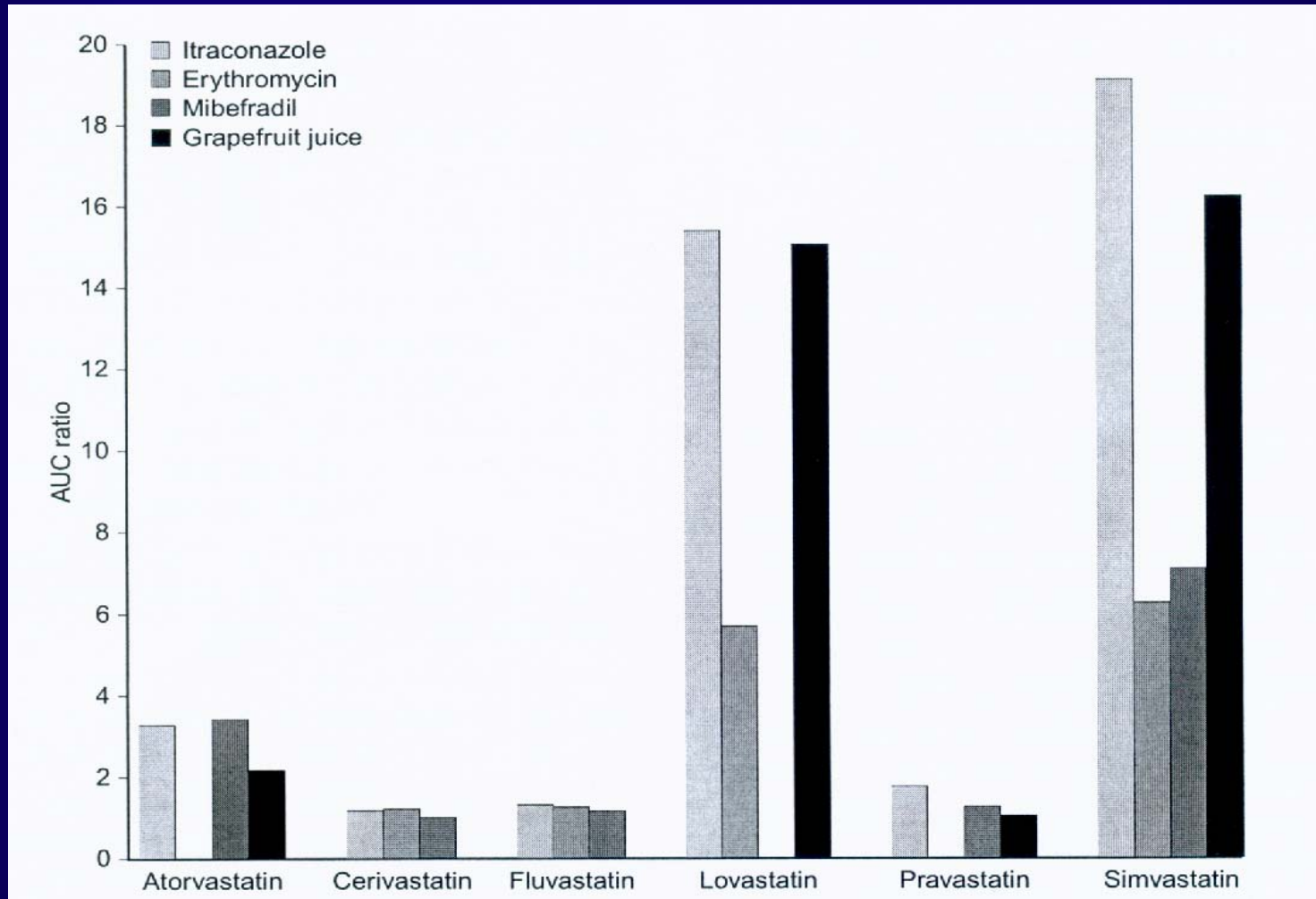
| | encim | BU (%) |
|---------------------|----------------------------------|--------------|
| Atorvastatin | CYP3A4 | 12 |
| Fluvastatin | CYP2C9 | 29 |
| Lovastatin | CYP3A4 | <5 |
| Simvastatin | CYP3A4 | <5 |
| Cerivastatin | CYP3A4, CYP2C8 | 60 |
| Pravastatin | Neencimski + encimski | 18 |

- na nivoju encimov
- oviranje prehoda v hepatocite
- zmanjšana sposobnost jeter za metabolizem
- oviran tok žolča

Najpogostejše interakcije na nivoju metabolizma:

- **antimikotiki za sistemsko zdravljenje**
- **grenivka**
- **makrolidni antibiotiki**
- **fibrati**
- **nikotinska kislina**
- **kalcijski antagonisti**
- **imunosupresivi**
- **antikoagulantni**
- **zaviralci proteaz**
- **rifampicin, troglitazon, šentjanževka**
- **druge učinkovine**

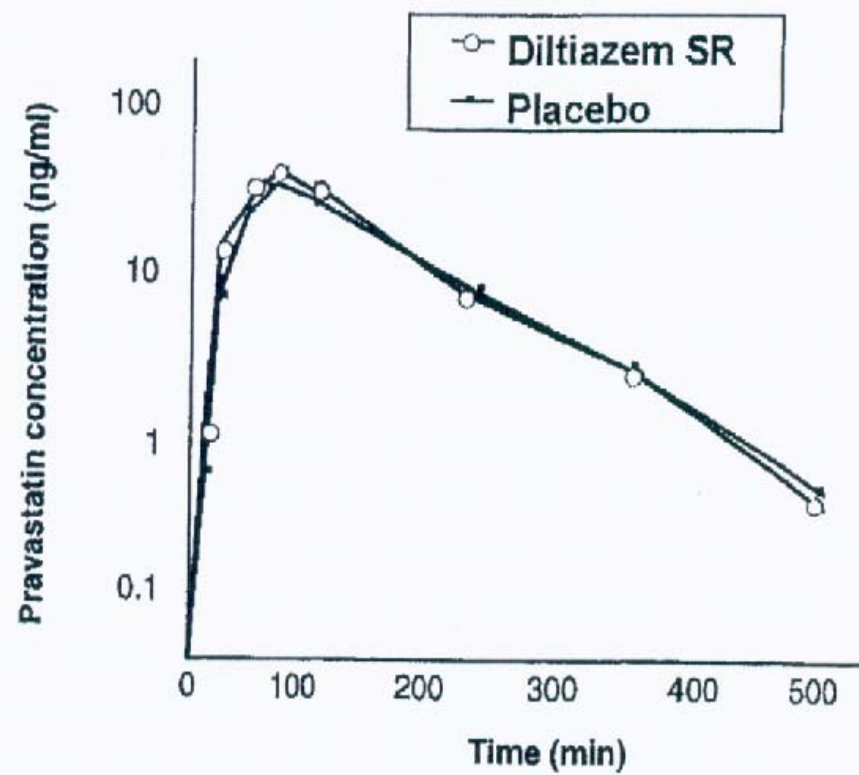
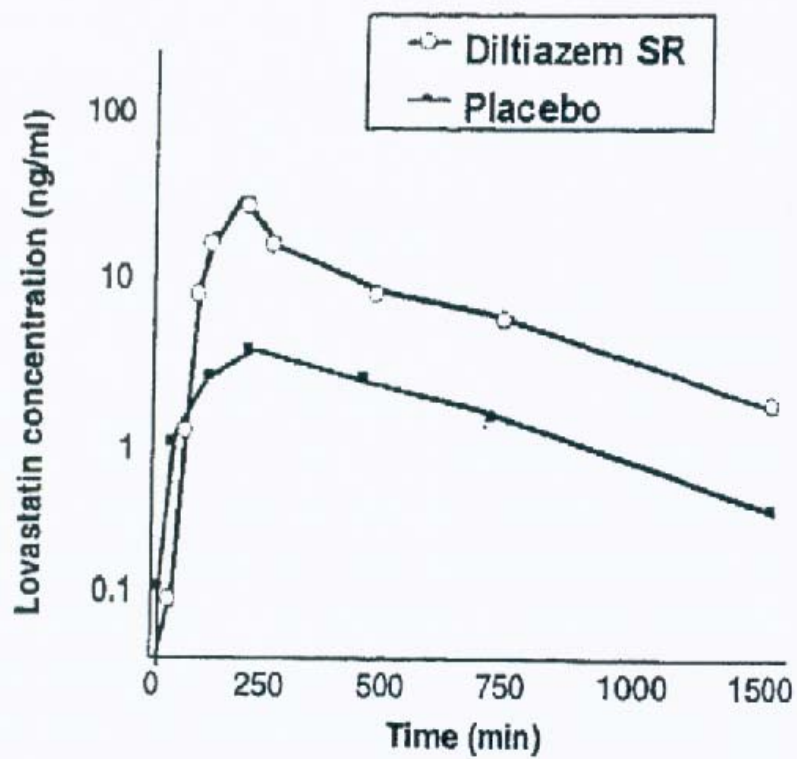
Interakcije med statini in nekaterimi inhibitorji CYP3A4:



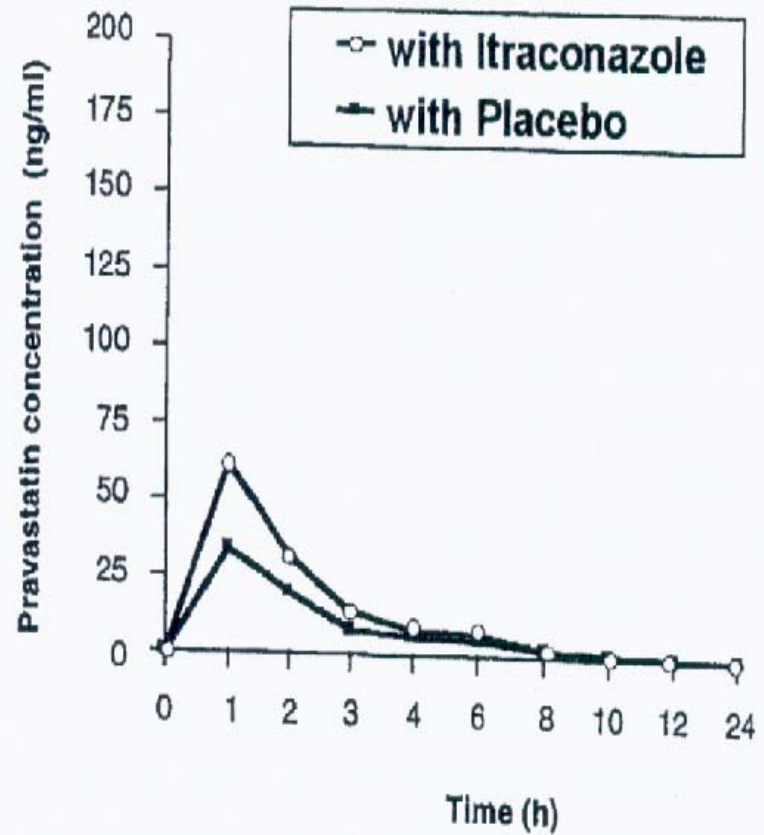
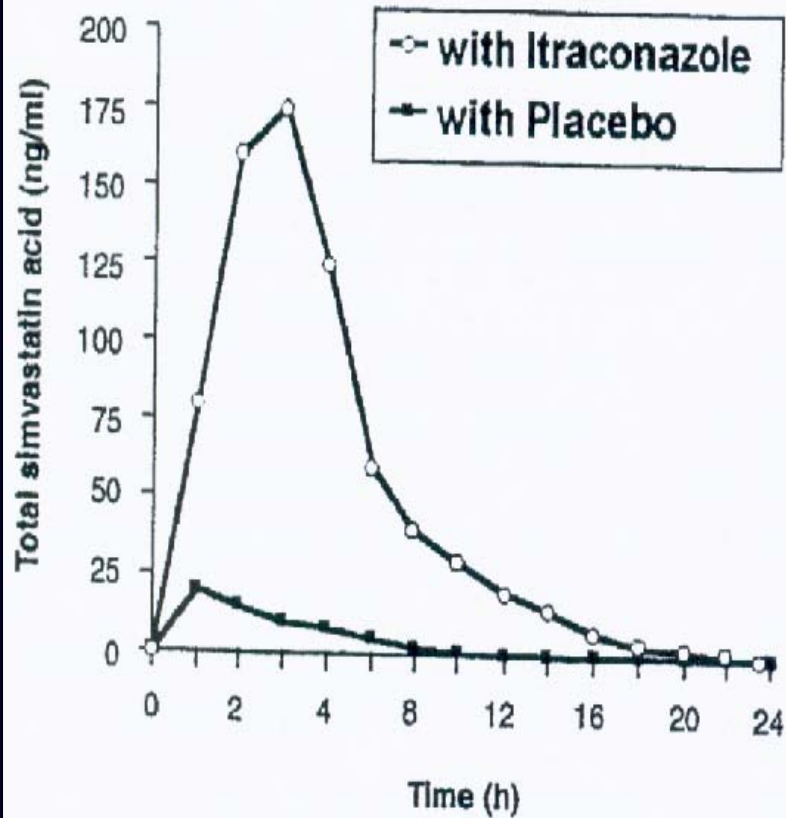
Vpliv ciklosporina A na farmakokinetične parametre nekaterih statinov ob hkratni aplikaciji, relativno glede na monoterapijo s statinom

| Parameter | Cerivastatin | Fluvastatin | Lovastatin | Pravastatin | Simvastatin |
|------------------------|---------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| AUC | ↑3,7 | ↑1,9 | ↑20 | ↑5-23 | ↑3-8 |
| C_{max} | ↑4,8 | ↑1,3 | | ↑8 | |

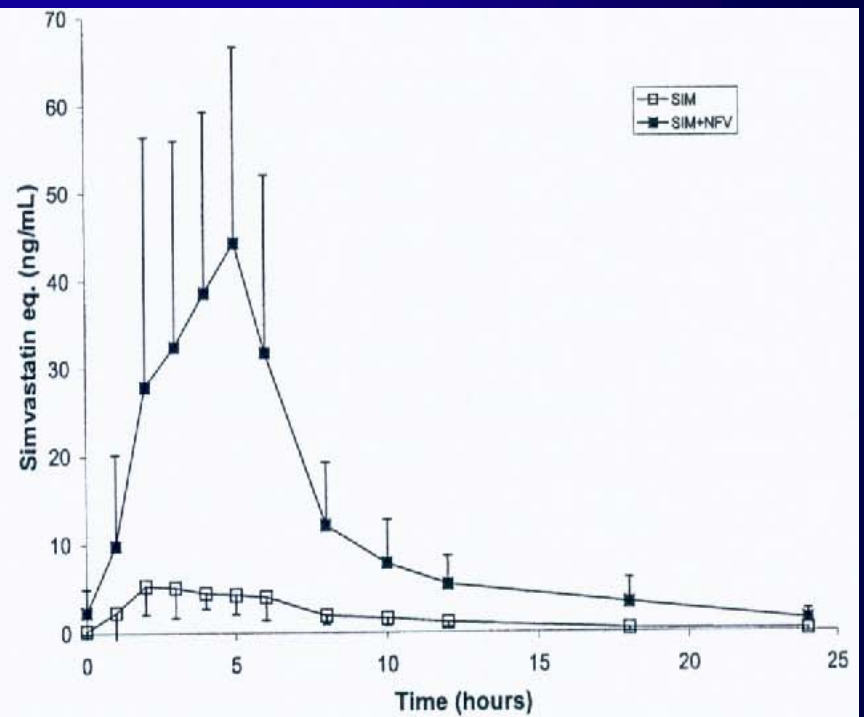
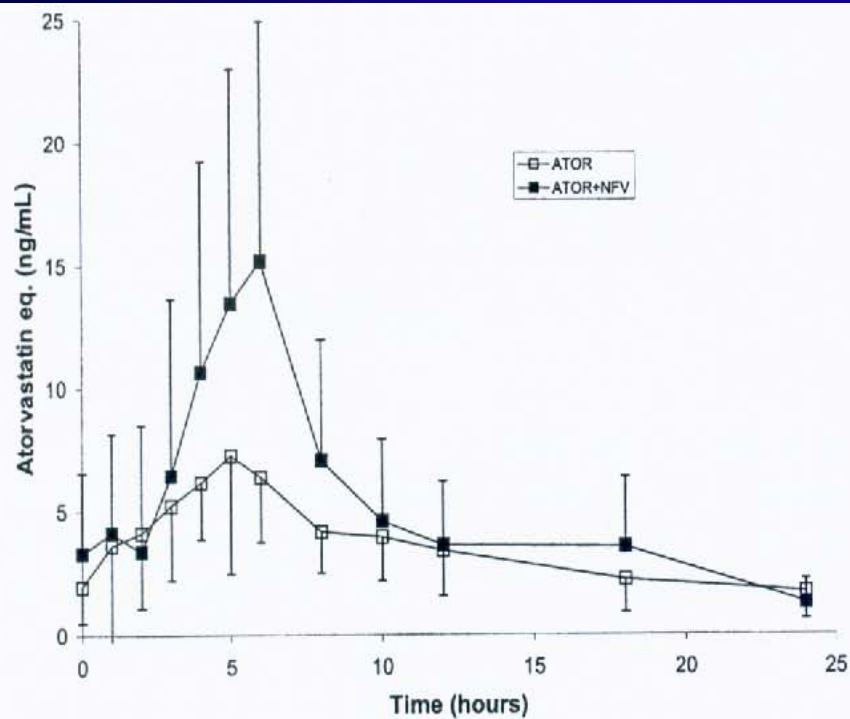
Interakcije z diltiazemom:



Interakcije z itrakonazolom:



Interakcije z nelfinavirjem:



POSLEDICE INTERAKCIJ ZA DRUGE UČINKOVINE

- varfarin
- digoksin
-

PODATKI O POSLEDICAH INTERAKCIJ (FDA)

(Annals Pharmacother 2002,36,288-295)

- november 1997 – marec 2000
- skupaj 458 111 prijav neželenih učinkov
- 871 prijav v zvezi s statini, 601 primerov

Učinkovine, s katerimi so statini vstopali v interakcije:

- | | | | |
|--------------------------|----|----------------------|----|
| ➤ mibefradil | 99 | ➤ antimikotiki | 12 |
| ➤ fibrati | 80 | ➤ nikotinska kislina | 4 |
| ➤ ciklosporin | 51 | ➤ takrolimus | 1 |
| ➤ makrolidni antibiotiki | 42 | ➤ klorzoksazon | 2 |
| ➤ varfarin | 33 | ➤ nefazodon | 4 |
| ➤ digoksin | 26 | | |

| Statin (mean daily dose [mg]) | Frequency of Unique Cases (%) | Frequency of Potentially Interacting Drugs^a | Outcomes^a (n) (% of cases of deaths) |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---|---|
| Simvastatin (30.2) | 215 (35.77) | mibefradil: 48 fibrates: 33 cyclosporine: 31 warfarin: 12 macrolide antibiotics: 10 digoxin: 9 azole antifungals: 4 chlorzoxazone: 2 nefazodone: 2 niacin: 2 tacrolimus: 1 fusidic acid: 1 | death: 11 (5.1) disability: 35 hospitalization: 165 life-threatening: 59 other: 20 required intervention: 29 |
| Cerivastatin (0.34) | 192 (31.95) | fibrates: 22 digoxin: 7 warfarin: 6 macrolide antibiotics: 2 cyclosporine: 1 mibefradil: 1 | death: 7 (3.6) disability: 10 hospitalization: 140 life-threatening: 20 other: 30 required intervention: 14 |
| Atorvastatin (26.9) | 73 (12.15) | mibefradil: 45 fibrates: 10 macrolide antibiotics: 13 warfarin: 7 cyclosporine: 5 digoxin: 5 azole antifungals: 2 | death: 7 (9.6) disability: 3 hospitalization: 53 life-threatening: 16 other: 16 required intervention: 7 |
| Pravastatin (16.9) | 71 (11.81) | fibrates: 6 macrolide antibiotics: 6 warfarin: 5 cyclosporine: 2 digoxin: 2 mibefradil: 1 niacin: 1 | death: 8 (11.3) disability: 5 hospitalization: 62 life-threatening: 10 other: 9 required intervention: 7 |

| Statin (mean daily dose [mg]) | Frequency of Unique Cases (%) | Frequency of Potentially Interacting Drugs ^a | Outcomes ^a (n) (% of cases of deaths) |
|-------------------------------|-------------------------------|--|---|
| Lovastatin (47.5) | 40 (6.65) | cyclosporine: 12 macrolide antibiotics: 11 azole antifungals: 6 fibrates: 5 mibefradil: 3 digoxin: 2 nefazodone: 2 niacin: 1 warfarin: 1 | death: 4 (10) disability: 3 hospitalization: 31 life-threatening: 10 other: 8 required intervention: 6 |
| Fluvastatin (32.5) | 10 (1.66) | fibrates: 4 warfarin: 2 digoxin: 1 mibefradil: 1 | death: 1 (10.0) disability: 2 hospitalization: 8 life-threatening: 5 required intervention: 3 |

(Annals Pharmacother 2002,36,288-295)

ZAKLJUČEK

- **v interakcije lahko vstopajo vsi statini**
- **še vedno veliko neznanega**
- **izogibanje interakcijam z veliko možnostjo pojavljanja**
- **velika previdnost pri kombinacijah, kjer obstaja možnost za pojav interakcij**

CPK bistveno zveča ali če diagnosticiramo miopatijo, oziroma obstaja sum nanje.

Tveganje za pojav miopatije je večje pri bolnikih, ki jemljejo poleg zaviralcev reduktaze HMG-CoA tudi ciklosporine, derivate fibrične kisline ali nikotinsko kislino.

Znanih je tudi nekaj primerov motenega delovanja ledvic, ki je bilo posledica rabdomiolize. Bolnikom, pri katerih obstaja možnost pojava ledvične insuficience, zaradi rabdomiolize, je treba zdravlilo začasno prenehati dajati..

V kliničnih raziskavah pri bolnikih, ki so jemali Lipobay eno leto ali dlje, niso ugotovili njegovega vpliva na nastanek očesne mreže.

Ionski izmenjevalci: Lipobay je treba vzeti najmanj eno uro po zaužitju izmenjevalcev žolčnih kislin (npr. holestiramina). Tako preprečimo vezavo zdravila na smolo in njuno medsebojno delovanje.

V številnih raziskavah o medsebojnem delovanju Lipobaya z zdravili, ki so pogosto predpisana bolnikom s hiperholesterolemijo (npr. varfarin, digoksin, antacidi, cimetidin), niso opazili klinično pomembnih interakcij.

O učinkovitosti in varnosti hkratne uporabe Lipobaya in nikotinske kisline, fibratov ali ciklosporina je zelo malo podatkov, zato moramo biti pri njihovem kombiniranju zelo previdni.

V raziskavah na živalih niso opazili teratogenih učinkov. Podatkov o uporabi Lipobaya pri