



Klinično pomembne interakcije antidiabetikov z drugimi zdravili

Iztok Grabnar

2. Simpozij Sekcije farmacevtov javnih lekarn

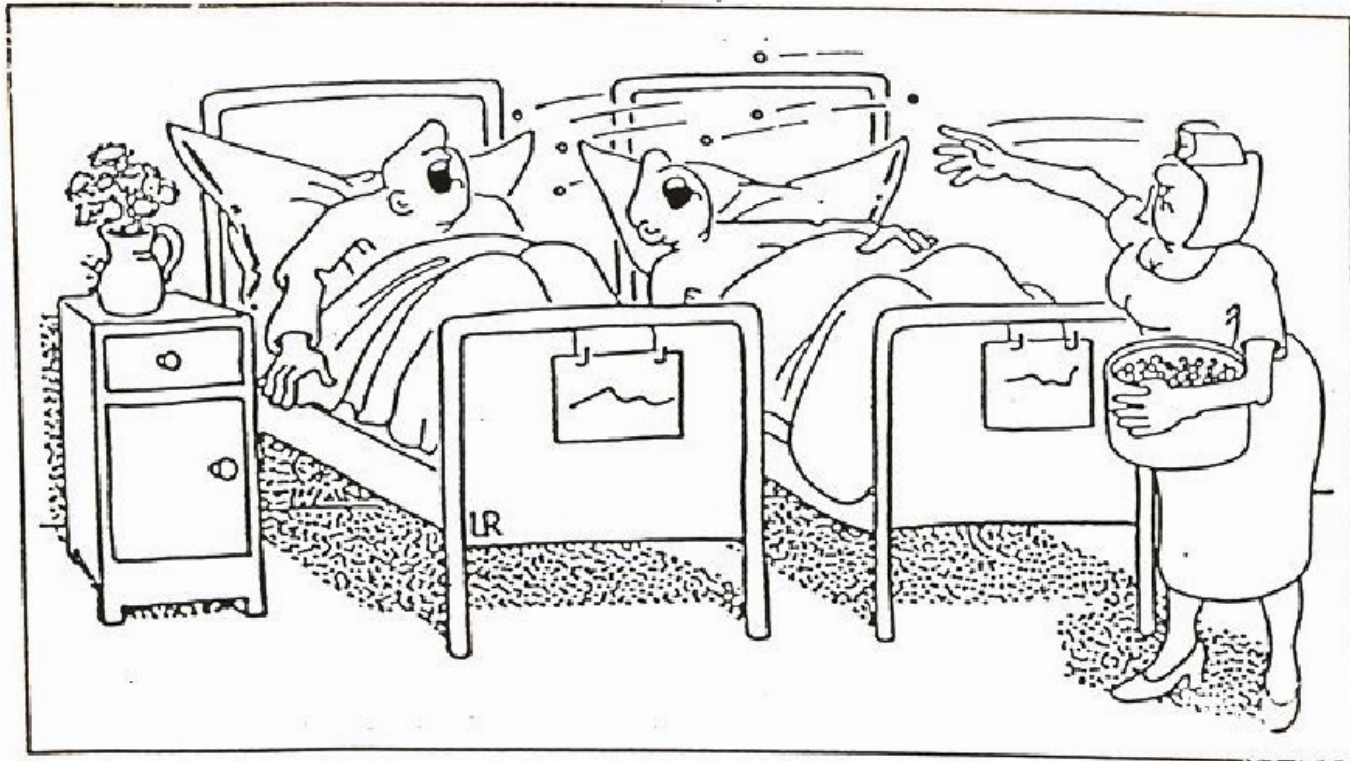


Brdo, 28. oktober 2004

Sladkorna bolezen

- Heterogena skupina obolenj
- Znižanje ali popoln izostanek učinkov insulina – hiperglikemija
- Razširjenost: v svetu 194 milijonov ljudi, v Sloveniji 8%*
- Pojavnost: v stalnem porastu
- Pogostejša je SB tipa 2 (nastopi v srednjem starostnem obdobju, zelo razširjena med starostniki)
- Spremljajoče bolezni: debelost, hipertenzija, dislipidemije, koronarna bolezen, srčno popuščanje, artropatije
- Polimedikacija: povečano tveganje za pojav interakcij med zdravili

* Zveza društev diabetikov Slovenije (<http://www.diabetes-zveza.si>)



Pilule et épidémiologie.

Interakcije med zdravili

- Učinek zdravila kakorkoli spremenjen v prisotnosti drugega zdravila

$$Rx + \text{☹️} = \text{😊}$$

- Zmanjšanje ali popoln izostanek terapevtskih učinkov

$$Rx + \text{☹️} = \text{☹️}$$

- Povečanje farmakodinamičnega učinka in pojav neželenih učinkov

$$Rx + \text{☹️} = \text{☠️}$$

- Idiosinkratske interakcije: učinek popolnoma nepričakovan na osnovi poznanih učinkov posameznih zdravil

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)
 - Posredne

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

* Note for guidance on the investigation of drug interactions CPMP/EWP/560/95

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 |
| Eni zbirki | 291 (71,7) | 183 | 23 | 37 | 48 |
| Skupaj | 406 (100,0) | 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.

Pregled učinkovin za zdravljenje sladkorne bolezni

- A10A Insulin in analogi
- A10B Peroralni antidiabetiki
 - A10BA Bigvanidi (metformin)
 - A10BB Sulfonamidni antidiabetiki, derivati sečnine (glibenklamid, gliklazid, glikvidon, glimepirid, glipizid, klorpropamid)
 - A10BF Zaviralci glukozidaze alfa (akarboza)
 - A10BG Tiazolidindioni (pioglitazon, rosiglitazon)
 - A10BX Drugi peroralni antidiabetiki (nateglinid, repaglinid)

Insulin in analogi

- Zdravljenje z insulinom je potrebno pri vseh bolnikih s SB tipa 1 in praviloma tudi pri tistih bolnikih pri katerih krvna koncentracija glukoze presega 17 mmol/l
- Režim odmerjanja prilagodimo glede na izmerjene koncentracije glukoze in pojav hipoglikemije
- SB pogosto spremlja hipertenzija, kar še dodatno poveča tveganje za nastanek kardiovaskularne bolezni
- Rezultati študije UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) nakazujejo, da kontrola krvnega tlaka učinkoviteje prispeva k preprečevanju komplikacij SB kot skrbna kontrola glikemije*

* Hanson L et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*, 1998; 351:1755-1762.

* Fisman EZ et al. Oral antidiabetic therapy in patients with heart disease A cardiological standpoint. *Herz*, 2003; 29: 290-298.

Nadzor krvnega tlaka

Običajno je potrebna kombinacija več učinkovin iz različnih farmakoterapevtskih skupin, izjema so bolniki z diabetično nefropatijo pri katerih se prednostno uporabljajo zaviralci ACE

Interakcije

- Zaviralci ACE

- Več poročil o pojavu hipoglikemije pri sočasni uporabi insulina in kaptoprila, enalaprila, lizinoprila ter perindoprila
- Mehanizem interakcije še ni pojasnen, najverjetnejši vzroki so povečana poraba glukoze, povečana občutljivost na insulin in spremenjena ledvična funkcija
- Pri sočasni uporabi je nujno opozoriti bolnika o možni interakciji, svetovati merjenje krvne koncentracije glukoze in po potrebi zmanjšati odmerek antidiabetika

- Neselektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta
 - Klinično pomembna interakcija s propranololom in oksprenololom
 - Zaviranje fiziološkega odgovora na hipoglikemijo, prikriti so tudi nekateri znaki hipoglikemije (tahikardija, tremor)
 - Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti je priporočeno skrbno spremljanje znakov hipoglikemije, v nekaterih primerih je potrebno prilagoditi odmerjanje insulina
 - Pri selektivnih beta blokatorjih je ta učinek izražen v manjši meri

- **Zaviralci kalcijevih kanalčkov**

- Redka klinična poročila o hiperglikemiji pri sočasnem jemanju diltiazema
- Različni podatki za nifedipin in nikardipin
- Nitrendipin, nimodipin in verapamil ne vplivajo na kontrolo SB
- Kalcijevi kanalčki so udeleženi v mehanizmu regulacije glukoze (inhibicija izločanja insulina in glukagona, spremenjen privzem glukoze v jetrih in drugih organih)
- Številne raziskave, a mehanizem interakcije in njen pomen še nista ovrednotena

● Salicilati

- Hipoglikemični učinki acetilsalicilne kisline pri velikih odmerkih
- Potencialni aditivni učinki z antidiabetiki, vendar ne pri običajnih analgetičnih odmerkih
- Majhen kliničen pomen
- Acetilsalicilna kislina lahko zviša plazemske koncentracije klorpropamida

- **Zaviralci MAO, tetraciklini**

- Možno je povečano hipoglikemično delovanje
- Mehanizem še ni pojasnen (neporeden učinek zaviralcev MAO na izločanje insulina, mehanizem interakcije s tetraciklini ni znan)

- **Hormonski kontraceptivi**

- Možno je povečano in zmanjšano hipoglikemično delovanje
- Mehanizem ni znan (spremenjeno izločanje kortizola in ravnega hormona, spremenjena jetrna funkcija)
- Spremljanje koncentracije glukoze in po potrebi prilagoditev odmerjanja antidiabetika

Bigvanidi

- Metformin
- Delovanje je kratkotrajno
- Vezava na plazemske proteine je zanemarljiva
- Se v celoti izloča skozi ledvica v nespremenjeni obliki
- Farmakokinetične interakcije so zato redke

Interakcije

- Cimetidin
 - Zavira izločanje metformina
 - Maksimalna plazemska koncentracija se lahko poveča za 80%
 - Ker je metformin peroralni antihiperglikemik zvišana koncentracija ne povzroči hipoglikemije
 - Hipoglikemija lahko nastopi, ko se metformin uporablja v kombinaciji z drugim antidiabetikom
 - Zvišana koncentracija metformina poveča tveganje za pojav sicer redkega neželenega učinka laktatne acidoze

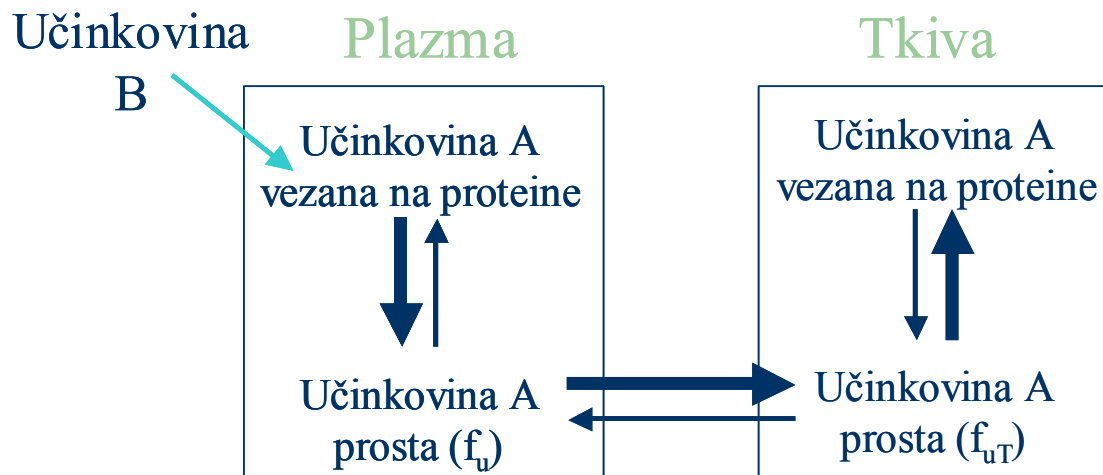
- Akarboza
 - Zmanjša biološko uporabnost metformina
- Antiholinergiki
 - Zaradi vpliva na motiliteto prebavnega trakta je biološka uporabnost metformina povečana
 - Klinični pomen obeh interakcij je zelo majhen
- Jodirana kontrastna sredstva
 - Zaradi možnosti odpovedi delovanja ledvic je potrebno jemanje metformina prekiniti

Sulfonamidni antidiabetiki, derivati sečnine

- Glibenklamid, gliklazid, glikvidon, glimepirid, glipizid in klorpropamid
- Zelo različne farmakokinetične lastnosti
- V literaturi je zelo veliko opisov interakcij na nivoju vezave na plazemske proteine, vendar je njihov klinični pomen vprašljiv
- Klinično so pomembnejše interakcije na osnovi spremenjene presnove

Klinični pomen interakcij na osnovi spremenjene vezave na plazemske proteine*

Akutna faza



$$V_d = \frac{f_u}{f_{uT}} V_T + V_P$$

Spremenjen je volumen porazdelitve, koncentracija proste učinkovine se ne spremeni, razen če gre za učinkovino z majhnim volumnom porazdelitve, ki je v veliki meri vezana na plazemske proteine

* Benet LZ, Hoener A. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. Clin. Pharmacol. Ther., 2002; 71:115-121.

Stacionarno stanje

Vpliv vezave na plazemski očistek in biološko uporabnost

$$Cl = \frac{Q \cdot f_u Cl_{\text{int}}}{Q + f_u Cl_{\text{int}}} = Q E \quad F = 1 - E$$

Veliko ekstrakcijsko razmerje:

$$f_u Cl_{\text{int}} \gg Q$$

$$Cl \approx Q$$

$$F \approx \frac{Q}{f_u Cl_{\text{int}}}$$

Majhno ekstrakcijsko razmerje:

$$Q \gg f_u Cl_{\text{int}}$$

$$Cl \approx f_u Cl_{\text{int}}$$

$$F \approx 1$$

Izpostavljenost učinkovini (AUC)

$$AUC = \frac{FD}{Cl}$$

Nevezana učinkovina:

$$AUC_u = f_u AUC$$

Peroralna aplikacija:

$$AUC = \frac{D}{f_u Cl_{int}} \quad AUC_u = \frac{D}{Cl_{int}}$$

Intravenska aplikacija:

Veliko ekstrakcijsko razmerje

$$AUC = \frac{D}{Q}$$

$$AUC_u = \frac{f_u D}{Q}$$

Majhno ekstrakcijsko razmerje

$$AUC = \frac{D}{f_u Cl_{int}} \quad AUC_u = \frac{D}{Cl_{int}}$$

Spremenjen intrinzični očistek učinkovine

Sprememba intrinzičnega očistka Cl_{int} vpliva na očistek učinkovin z majhnim ekstrakcijskim razmerjem

$$Cl \approx f_u Cl_{int}$$

B **zmanjša** intrinzični očistek A = **INHIBICIJA**

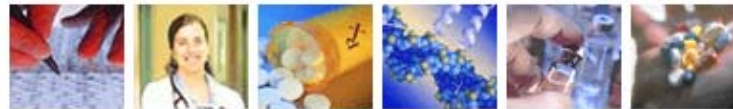
B* **poveča** intrinzični očistek A = **INDUKCIJA**

B* rifampicin, grizeofulvin, fenitoin,
karbamazepin, barbiturati

Te interakcije lahko napovemo na osnovi rezultatov raziskav *in vitro*

<http://medicine.iupui.edu/flockhart/>

DRUG INTERACTIONS



Defining Genetic Influences on Pharmacologic Responses

Links

[CYTOCHROME P450 DRUG-INTERACTION TABLE](#)

[\[CLINICALLY RELEVANT D-I TABLE\]](#)

[DIVISION OF CLINICAL PHARMACOLOGY AT IUPUI](#)

[FELLOWSHIP TRAINING AT IUPUI](#)

[POCKET REFERENCE CARD](#)

[PRINT THIS PAGE](#)

[CONTACT US](#)

Drug-Interaction Table Downloads



Overview

This table is designed as a hypothesis testing, teaching and reference tool for physicians and researchers interested in drug interactions that are the result of competition for, or effects on the human cytochrome P450 system.

Clinicians and health care providers may find an abbreviated clinical table designed for practical use during prescribing more useful.

The table contains lists of drugs in columns under the designation of specific cytochrome P450 isoforms. A drug appears in a column if there is published evidence that it is metabolized, at least in part, via that isoform. It does not necessarily follow that the isoform is the principal metabolic pathway in vivo, or that alterations in the rate of the metabolic reaction catalyzed by that isoform will have large effects on the pharmacokinetics of the drug.

Disclaimer

The content of this Website is for public use, free of charge and for information only. It is not intended to be used in any other manner. The authors disclaim any liability, loss, injury, or damage incurred as a consequence, directly or indirectly, or the use and application of any of the contents of this website.

The information presented on this site is intended as general health information and as an educational tool. It is not intended as medical advice. Only a physician, pharmacist, or other health care professional should advise a patient on medical issues and should do so using a medical history and other factors identified and documented as part of the health professional/patient relationship.

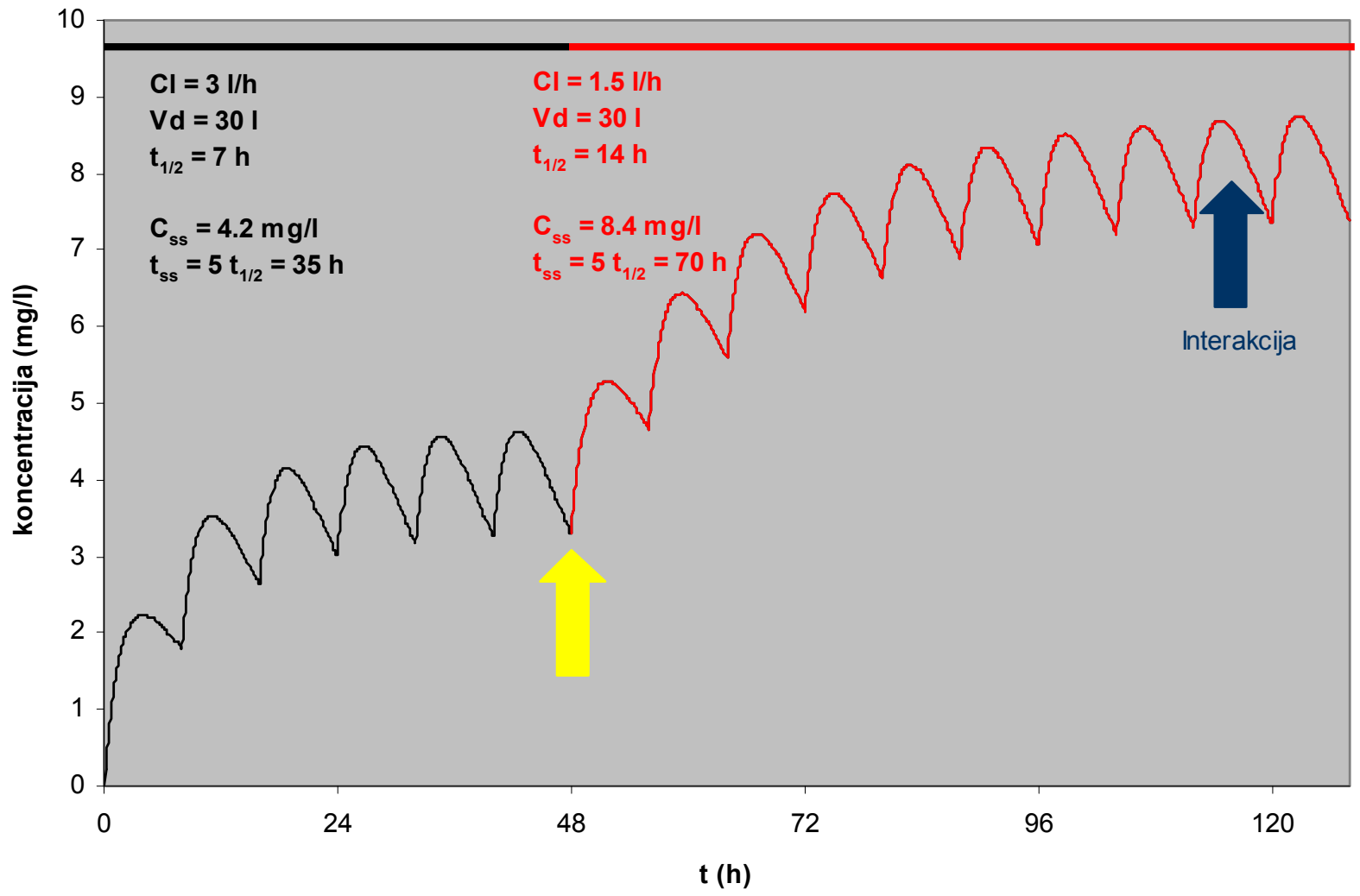
[Site Feedback](#)

126414

[bravenet.com](#)
site statistics

[View Drug Interaction Table \(Cytochrome P450 System\)](#)

[GO](#)



Interakcije

- Sulfonamidi, zaviralci MAO, sulfonamidni diuretiki
 - Zavirajo presnovo sulfonamidnih antidiabetikov
- Flukonazol
 - Zavira presnovo klorpropamida, glibenklamida, glimepirida in glipizida preko CYP2C9
- Cimetidin
 - Zavira presnovo gliklazida
- Ranitidin
 - Zavira presnovo glibenklamida
- Možen je pojav hipoglikemije

- Rifampicin
- Inducira inducira presnovo klorpropamida, glibenklamida, glimepirida in glipizida preko CYP2C9
- Možen je pojav hiperglikemije

Zaviralci glukozidaze alfa

- Akarboza
- Zmanjša absorpcijo metformina in digoksina
- Posamezna poročila o vplivu na antikoagulacijski učinek varfarina
- Holestiramin in črevesni adsorbenti lahko zmanjšajo učinek akarboze

Tiazolidinioni

- Pioglitazon
- Presnova preko CYP3A4
- Inhibicija CYP3A4 s ketokonazolom, itrakonazolom, flukonazolom in eritromicinom
- Indukcija presnove fenitoinom in rifampicinom

- Rosiglitazon
- Presnova preko CYP2C8
- Manjši interakcijski potencial na osnovi metabolizma, inhibicija s paklitakselom
- Proizvajalec odsvetuje sočasno uporabo z nesteroidnimi antirevmatiki – zvečano tveganje za nastanek edemov

Drugi peroralni antidiabetiki

- Repaglinid
- Presnova preko CYP2C8 in CYP3A4
- Inhibicija CYP3A4 z gemfibrozilom, ketokonazolom, itrakonazolom in makrolidnimi antibiotiki
- Indukcija presnove fenitoinom in rifampicinom

- Nateglinid
- Presnova preko CYP2C9 in CYP3A4
- Glede na SmPC je interakcijski potencial majhen

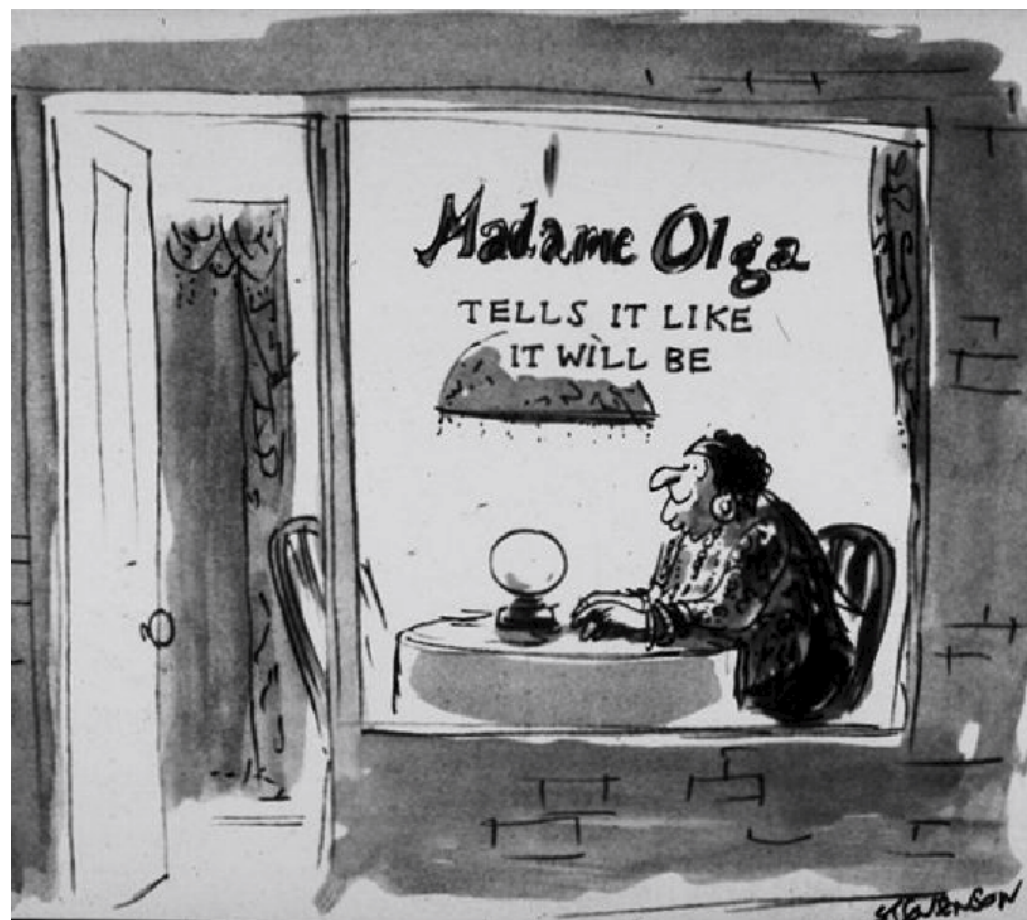
- Proizvajalca opozarjata na možnost interakcije z zdravili, ki vplivajo na presnovo glukoze (nesteroidni antirevmatiki, zaviralci MAO, zaviralci beta, tiazidi, kortikosteroidi, simpatomimetiki in ščitnični produkti)

Sklepi

- Za bolnike s sladkorno boleznijo je značilna polimedikacija
- Na presnovo glukoze vpliva veliko zdravil
- Številne interakcije z antidiabetiki
- Absolutno nezdržljivih kombinacij je malo
- Pozornost pri uvajanju ali odtegnitvi nekaterih zdravil, v tem času je potrebno redno merjenje krvne koncentracije glukoze

Analiza predpisane kombinacije zdravil

Glikvidon
Ranitidin
Varfarin
Trandolapril
Metildigoksin
Spironolakton
Furosemid
Diklofenak
Alopurinol
Zolpidem
Ipratropijev bromid
Fenoterol



Analiza predpisane kombinacije zdravil

Glikvidon

Ranitidin

Varfarin

Trandolapril

Metildigoksin

Spironolakton

Furosemid

Diklofenak

Alopurinol

Zolpidem

Ipratropijev bromid

Fenoterol

S furosemidom povzročena hipokaliemija je lahko ob sočasni uporabi metildigoksina vzrok za aritmijo. Kombinacija spironolaktona in trandolaprila lahko vodi v hiperkaliemijo.

Furosemid lahko povzroči hiperglikemijo (prilagajanje odmerjanja glikvidona).

Spironolakton lahko zmanjša pozitivne inotropne učinke metildigoksina.

Glikvidon lahko povzroči kratkotrajno povečanje proste koncentracije metildigoksina.

Analiza predpisane kombinacije zdravil

Glikvidon

Ranitidin

Varfarin

Trandolapril

Metildigoksin

Spiroolakton

Furosemid

Diklofenak

Alopurinol

Zolpidem

Ipratropijev bromid

Fenoterol

Alopurinol poveča antikoagulacijski učinek varfarina (zaviranje presnove)

Ranitidin zavira presnovo R-izomere varfarina

Diklofenak poveča antikoagulacijski učinek varfarina (draženje želodčne sluznica, zmanjšana funkcija trombocitov)

Ranitidin lahko spremeni terapevtski učinek diklofenaka in zmanjša očistek glikvidona - hipoglikemija