



# Lékové interakce

*Jiří Slíva, Tomáš Doležal*

# Agenda

- epidemiologie
- klasifikace a mechanismus LI
- recentní případy
  - cisaprid, statiny, grapefrut. šťáva, třezalka aj.
- kvalita informací o LI

# Výskyt NÚ

- 10 - 20 % hospitalizovaných pacientů
- příčina 2-6 % všech hospitalizací

■ *Pirmohamed BMJ 1998;316:1295-98*

# Výskyt NÚ

- Meta-analýza 39 prospektivních studií sledujících závažné NÚ u hospitalizovaných pacientů v USA
- Incidence závažných NÚ.....6,7 %  
fatálních NÚ.....0,32 %
- 1994.....2.216.000 hospit. pac. pro závažný NÚ  
106.000 fatálních NÚ / rok !!!
- = 4.-6. příčina úmrtí
  - *Lazarou J.JAMA 1998 Apr 15;279(15):1200-5*
- extrapolace na ČR ....3-4.000 úmrtí ročně
- v r. 1999 hlášeno jen 319 podezření na NÚ

# Epidemiologie LI

## ■ hospitalizovaní

- 7 % nemocničních nežádoucích účinků
- ...odpovídá 2 % hospitalizovaných pacientů celkem
- ...0,2 % hospit. pacientů zaznamená život ohrožující LI

## ■ ambulantní

- 2422 sledováno 2 měsíce
- 4,7 % užívalo potenciálně rizikové kombinace
- 0,3 % zaznamenalo nežádoucí interakci

# Definice a rozdělení

- LI = ...podání látky (léčiva) A ovlivňuje účinek léčiva B
- **farmakodynamické LI** - změna účinku bez ovlivnění farmakokinetických parametrů
- **farmakokinetické** - ovlivnění farmakokinetiky
  
- **klinicky významné / nevýznamné**  
záleží na terapeutickém rozmezí/indexu
- **přínosné** (kombinace analgetik, antihypertenziva, astma)
- **škodlivé**
- **synergní / antagonistické**

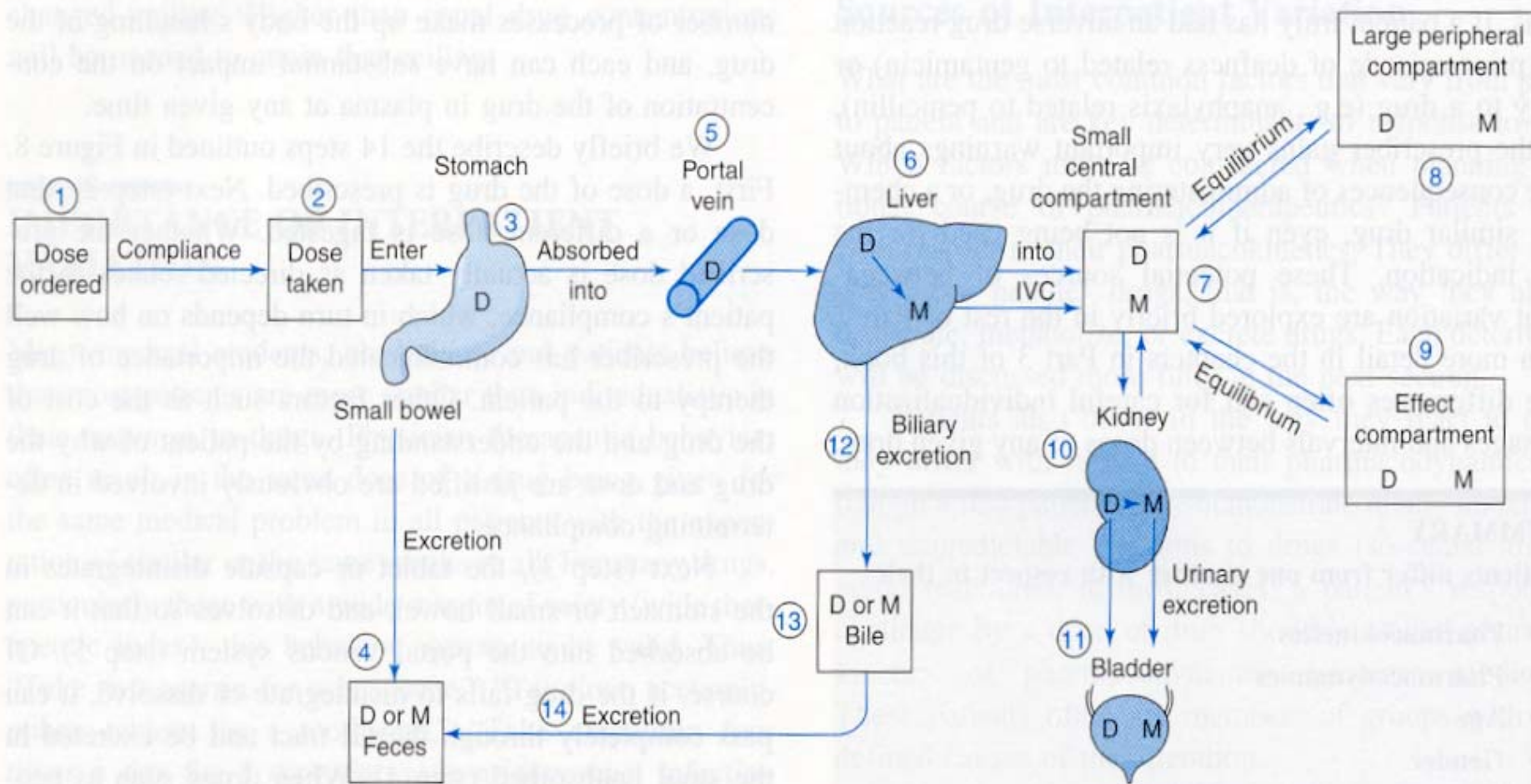
# Farmakodynamické interakce

- Diuretika + digoxin: hypokalemie - ↑ glykosidová toxicita
- IMAO + efedrin, tyramin: hypertenzní reakce
- warfarin + ASA (NSAID): ↑ krvácivosti
- NSAID + antihypertenziva: ↓ antihypertenzní efekt
- nesesedativní antihistaminika + alkohol: ↑ sedace

# Farmakokinetické interakce

- Absorpce
- Distribuce
- Biotransformace
- Exkrece





**FIGURE 8** A summary of the processes involved in drug absorption, distribution, redistribution, biotransformation, and elimination. D, drug; M, metabolite (product of biotransformation).

# Absorpce

- Ovlivnění GIT motility, vyprazdňování žaludku
  - urychlení - metoclopramid, cisaprid
  - zpomalení - atropin, opioidy
- Zabránění resorpce
  - cholestyramin x warfarin, digoxin
  - adrenalin v lokálních anestetikách

# NĚKTERÁ LÉČIVA, JEJICHŽ ABSORPCE JE OVLIVNĚNA CISAPRIDEM podle [1]

léčivo	ovlivnění		
	C <sub>max</sub>	t <sub>max</sub>	AUC
morphin	↑	↔	Nú
diazepam	↑	↓	↑ ↔ *
ciclosporin	↑	↓	↑
cimetidin	↔	↓	↓
ranitidin	↑ ↔	↓	↓
digoxin	↔	↔	↓
ethanol	↑ ↔	↓	↑
levodopa	↑	↓	Nú

Vysvětlivky:

- ↓ snížení
- ↑ zvýšení
- ↔ beze změny
- \* nárůst AUC<sub>0-1h</sub>, ale beze změny AUC<sub>0-48h</sub>
- Nú nejsou údaje

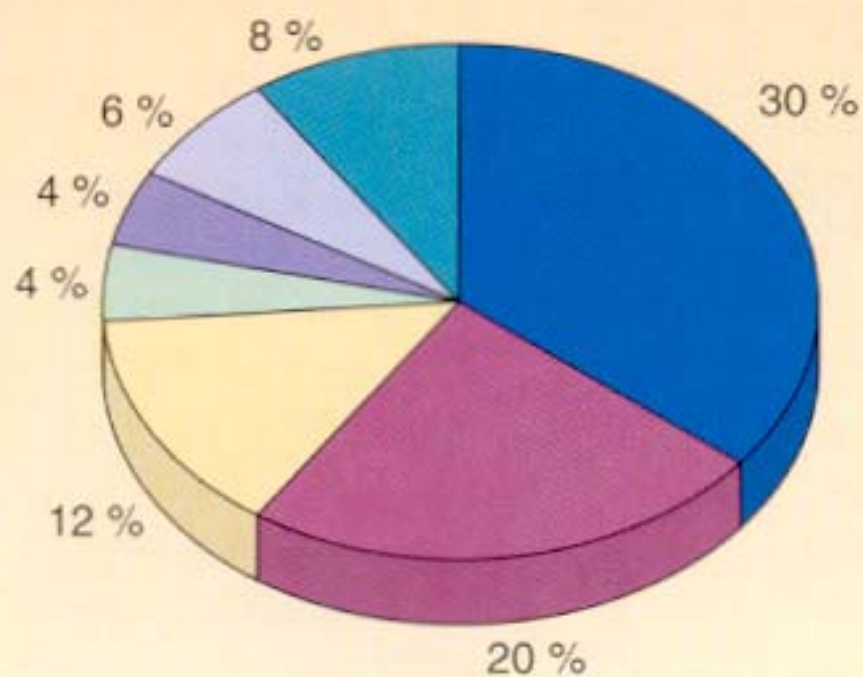
# Distribuce

- Vazba na plazmatické bílkoviny
  - většinou klinicky nevýznamné (+ ↓ eliminace)
  - ASA, NSAID, perorální antidiabetika, sulfonamidy, fenytoin
  - phenylbutazon x warfarin = vytěsnění z vazby na albumin + inhibice metabolismu S-warfarinu
  - salicyláty + methotrexat: + inhibice tubulární sekrece
  - verapamil, amiodaron + digoxin: + snížení renální exkrece

# Biotransformace

- Cytochrom P-450 - izoenzymy CYP 3A4, 2D6, 1A2, 2C9
- **INDUKCE** (barbituráty, rifampicin, fenytoin, carbamazepin, ethanol)
- **INHIBICE** (**3A4**-makrolidy, cimetidin, imidazoly, SSRI, grapefruit. šťáva; **2D6** - verapamil, amiodaron)

**Průměrný podíl jednotlivých izoform na celkovém obsahu P-450 v játrech**



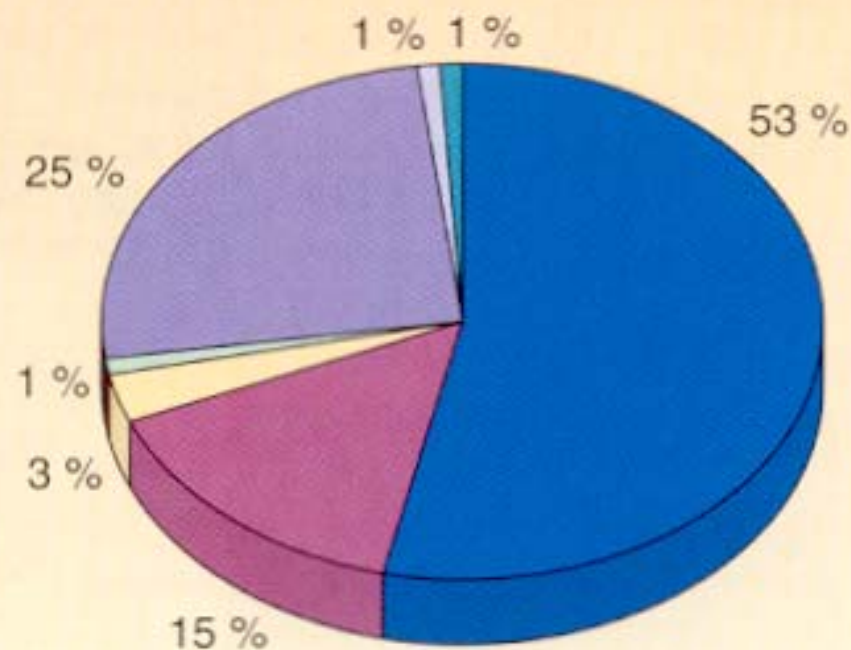
CYP3A4

CYP1A2

CYP2C

CYP2A6

**Průměrný podíl jednotlivých izoform na metabolismu léčiv**



CYP2D6

CYP3A5

CYP2E1



# ***Examples of CYP 450 Substrates, Inhibitors, & Inducers***

	<b>Substrates*</b>	<b>Inhibitors</b>	<b>Inducers</b>
<b>CYP3A4</b>	Alprazolam Lovastatin Quetiapine	Clarithromycin Ritonavir Ketoconazole	Rifampin Carbamazepine
<b>CYP2D6</b>	Risperidone Desipramine Donepezil	Quinidine Fluoxetine Paroxetine	None identified
<b>CYP1A2</b>	Clozapine Theophylline Caffeine	Fluvoxamine Cimetidine	Smoking Omeprazole Cruciferous veg

**Primary metabolic pathway**

## LÉČIVA INHIBUJÍCÍ IZOENZYMY CYP3A4 CYTOCHROMU P-450

### antibiotika

erythromycin  
clarithromycin  
troleandomycin  
azitromycin

### antimykotika

ketoconazol  
itraconazol

### antidepresiva

fluoxetin  
fluvoxamin  
sertralin  
nefazodon  
venlafaxin

### ostatní

cimetidin  
lovastatin  
norfluoxetin  
chinin  
grapefruitová  
šťáva  
diltiazem  
inhibitory  
proteáz



# Genetický polymorfismus

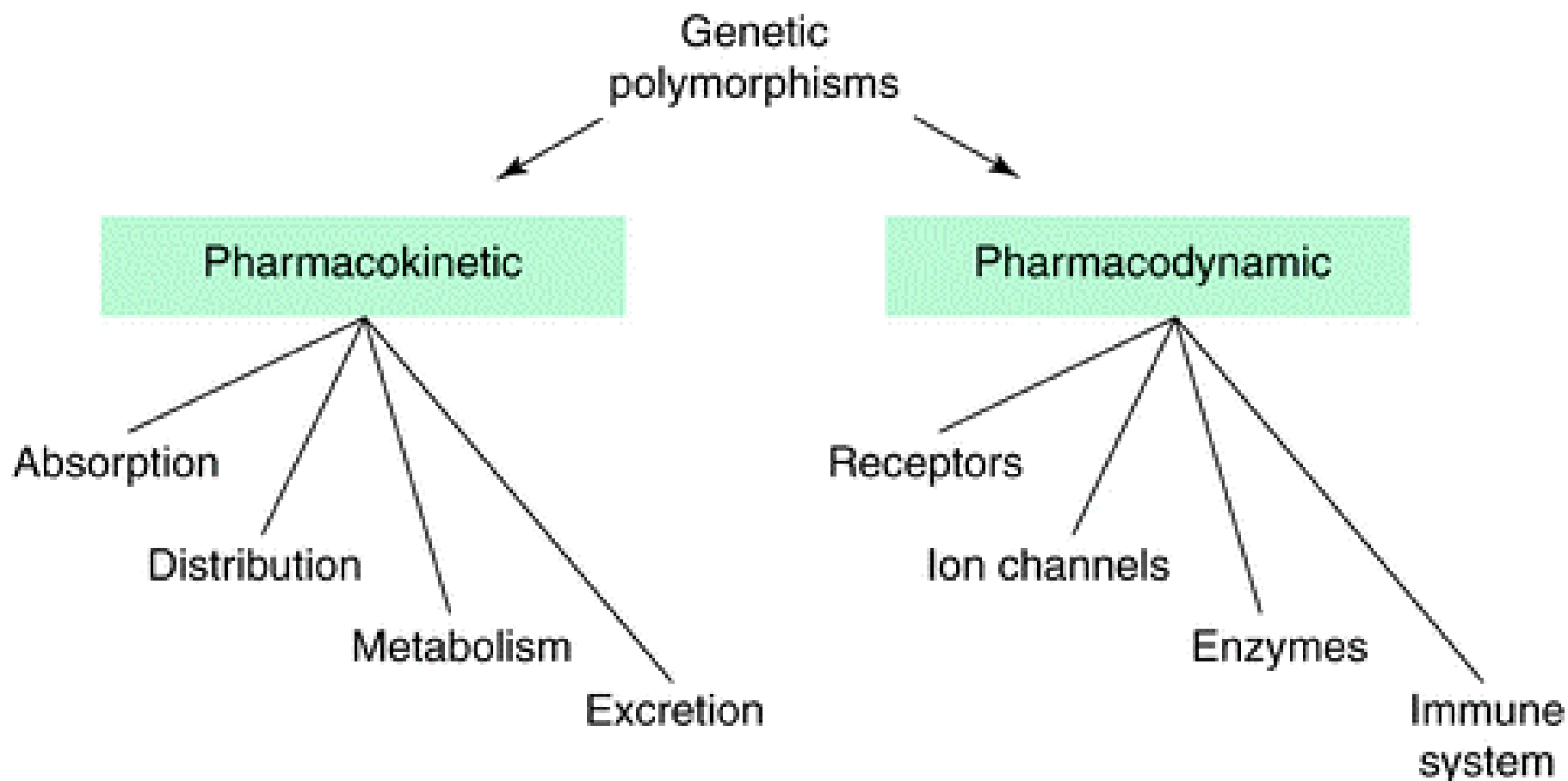
- Metabolizátoři - pomalí, intermediární, rychlí, ultrarychlí
- CYP 1A2, 2C9, 2D6, 2E1
- xantinoxidáza, alkoholdehydrogenáza, COMT, ACE
- fenotypizace - individualizace terapie

# Exkrece

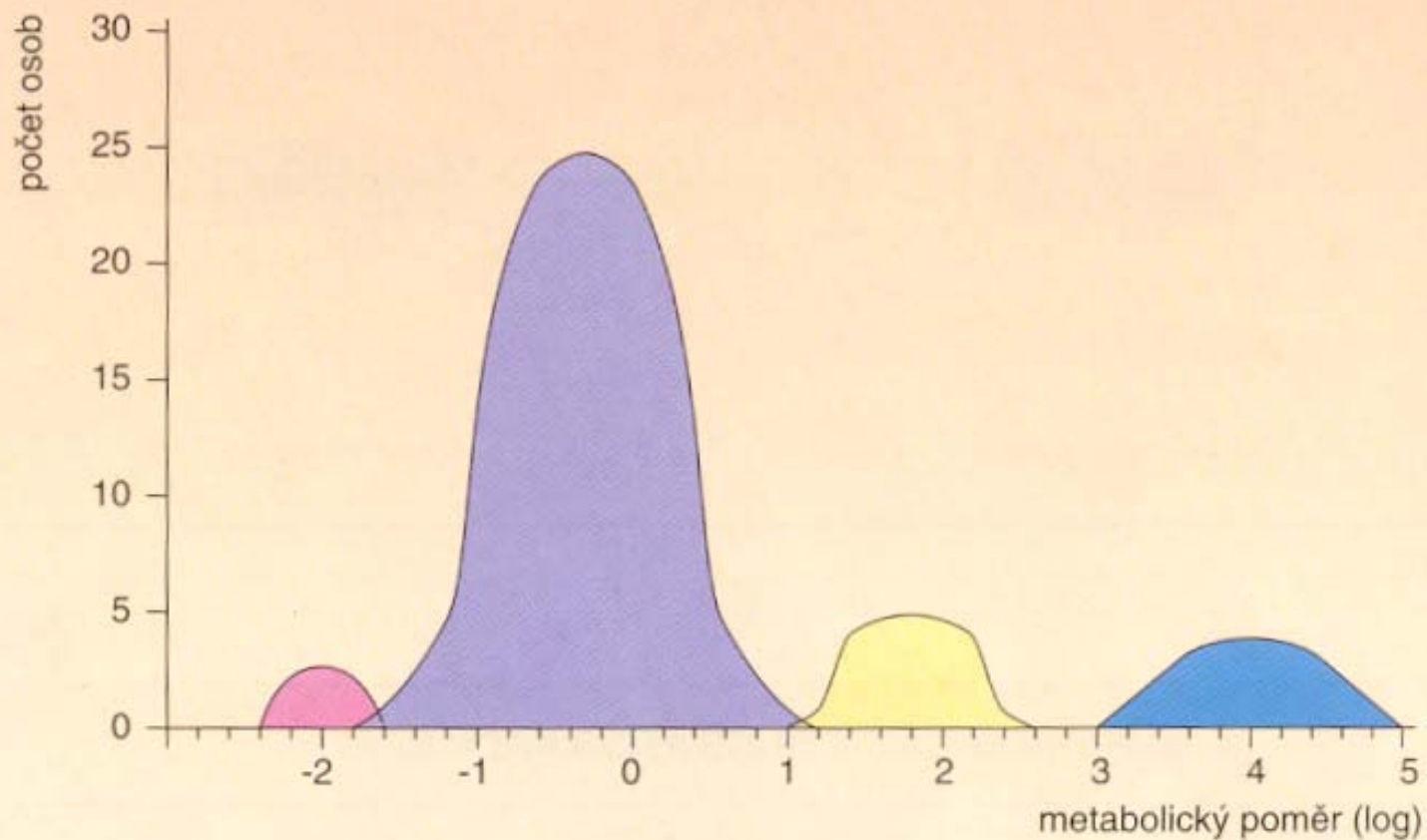
- Změna vazby na plazmat. bílkoviny - ↑volné frakce  
- ↑ filtrace - ↑exkrece
- Inhibice tubulární sekrece
  - probenecid x penicilin, AZT
- změna množství moči a pH
  - diuretika

# Genetická vnímavost k NÚ

## farmakogenetika



## DISTRIBUCE FENOTYPŮ CYP2D6 V BÍLÉ POPULACI



- ultrarychlí metabolizátoři (UM)
- rychlí metabolizátoři (EM)
- intermediární metabolizátoři (IM)
- pomalí metabolizátoři (PM)

# Mibefradil

- první CCB blokující T-kanály – hypertenze, CHF - 1997
- po 1 roce stažen pro LI
- historicky první stažení léku jen pro LI, vlastní toxicita minimální
- silný inhibitor CYP3A4

## LÉČIVA, U NICHŽ BYLA ZJIŠTĚNA INTERAKCE S MIBEFRADILEM

amiodaron	astemizol
terfenadin	bepriidil
cisaprid	ciclosporin
cyclophosphamid	desipramin
imipramin	erythromycin
etoposid	flecainid
flutamid	halofantrin
ifosfamid	lovastatin
simvastatin	mexiletin
pimozid	propafenon
chinidin	tacrolimus
tamoxifen	thioridazin
vinblastin	vincristin

*podle [6]*

## Kasuistika

Pacientka (83 let), která byla z důvodu hypercholesterolémie léčena 1 rok *simvastatinem* (20 mg jednou denně) a 4 týdny *mibefradilem* (50 mg jednou denně) byla přijata k hospitalizaci s klinickým obrazem progresivní imobilizující myopatie a oligurie. Laboratorní vyšetření odhalilo známky rabdomyolýzy (kreatinkináza 50125 U/l, ALT 1176 U/l, AST 998 U/l, hyperkalémie 7,2 mmol/l, myoglobinurie) a sekundárního renálního selhání (sérový kreatinin 814  $\mu$ mol/l, urea 46,1 mmol/l). Jelikož v anamnéze byla vyloučena možnost traumatu, infekce, nadměrné fyzické aktivity a konzumace alkoholu, byla stanovena diagnóza simvastatinem indukované rabdomyolýzy a veškerá medikace byla přerušena. Po opakované hemodialyzační léčbě a následné fyzioterapii byla pacientka propuštěna bez obtíží. [9]

# LI a riziko prodloužení QT intervalu

- komorová arytmie – torsade de pointes...fibrilace komor !!!
- astemizol, terfenadin.....staženy z trhu
- cisaprid ..... stažen z trhu

# Kombinace léků prodlužujících QT interval

## PŘÍČINY ZÍSKANÉ FORMY SYNDROMU DLOUHÉHO QT INTERVALU

### farmakologické

antiarytmika IA	chinidin, procainamid, disopyramid
antiarytmika III	sotalol, amiodaron
tricyklická antidepresiva	
antihypertenziva	bepidil, lidoflazin, prenylamin, ketanserín
antibiotika	erythromycin, trimethoprim-sulfamethoxazol,
antimykotika	ketoconazol, itraconazol
antihistaminika	astemizol, terfenadin
ostatní	haloperidol, kokain, vasopresin, organofosfáty, pentamidin, amantadin, chlorochin

### nefarmakologické

elektrolytové poruchy	hypokalémie hypomagnezémie
bradykardie	
myokarditida, nádory srdce	
endokrinní příčiny	hypothyreóza, hyperparathyreóza, feochromocytom



# LI statinů a rabdomyolýza

## ■ cerivastatin

- stažen pro rabdomyolýzu a interakce s inhibitory CYP3A4 a fibráty (gemfibrozil)

- imidazoly, makrolidy, inhibitory HIV-proteáz, diltiazem, verapamil, ciclosporin, grapefruit šťáva

**Tab. 1**   **CYTOCHROMY P-450**  
**ÚČASTNÍČÍ SE METABOLISMU**  
**STATINŮ**

statin	subtyp cytochromu P-450
lovastatin, simvastatin, atorvastatin	CYP 3A4
fluvastatin	CYP 2C9
cerivastatin	CYP 3A4 + 2C8
pravastatin	biotransformace na CYP nezávislá

# Rabdomyolýza v důsledku LI statinů a fibrátů

- srpen 2001 – stažen z trhu cerivastatin v důsledku vysokého rizika rabdomyolýzy
  - nejvíce lipofilní a nejvyšší biologická dostupnost (60 %)
  - v USA velmi často kombinován s gemfibrozilem
  - používán v poměrně vysokých dávkách

**Tab. 3 PŘÍPADY RABDOMYOLÝZY PŘI TERAPII STATINY V LITERATUŘE**  
(leden 1985 – říjen 2001)

statin	monoterapie	kombinovaná terapie	celkem
atorvastatin	0	3	3
cerivastatin	4	8	12
fluvastatin	0	0	0
lovastatin	5	30	35
pravastatin	5	5	10
simvastatin	6	23	29

# Absolutní riziko rabdomyolýzy

## ■ incidence pro všechny statiny

- 0,15 úmrtí / 1 milion receptů

## ■ cerivastatin

- 21 násobně vyšší riziko
- 31,9 % všech úmrtí po statinech, přestože byl používán krátce

.....*White CM, 2002*

# Složky potravy, fytofarmaka

- Grapefruitová šťáva
  - inhibitor 3A4 x felodipin (CCB), terfenadin, cyklosporin
- Třezalka tečkovaná
  - hypericin - induktor 3A4 - antiretrovirotika, digoxin, warfarin, cyklosporin
- OTC léky - salicyláty, paracetamol, NSAID
- Kouření - indukce 1A2 (imipramin, clozapin, propranolol)
- Alkohol - 2E1

# Zajímavé LI I.

## Crataegus levigata, Cr. monogyna

- současné podávání s digoxinem v dávce 0,25 mg po dobu 10 dnů nebo jeho kombinace s výtažkem z listů a květů hlohu 450 mg 2x denně (1 dávka = 84,3 mg oligomerních prokyanidinů) bylo pozorováno **mírné snížení maximálních plazmatických koncentrací digoxinu o 14 % a minimálních plazmatických koncentrací o 23 %**
- ***Mechanismus LI*** – ovlivnění P-glykoproteinu

...Tankanov R, 2003

# Zajímavé LI II.

## Ženšen

- zvýšené riziko krvácení při současném požití s warfarinem

*...Janetzky K, 1997*

- nižší účinnost diuretik

*...Becker BN, 1996*

- zvýšení pl. hladiny digoxinu

*...Mc Rae S, 1996*

# Zajímavé LI III.

## Gingko biloba

- 2 kazuistiky fatálního krváčení:
  - muž, 71 let, ibuprofen 600 mg/d, Gingko biloba 40mg bid, 4 týdny => fatální intracerebrální krváčení
  - žena, 70 let, warfarin 5 let, následně 2 měsíce Gingko biloba => intracerebrální krváčení

...Matthews MK, 1998

- *Mechanismus LI* – inhibice PAF aj.
- stimulace CYP2C19 – rychlejší metabolizace omeprazolu

...Yin OQ, 2004



# Zajímavé LI IV.

## Hypericum perforatum

### *Mechanismus LI*

- ***farmakokinetické***
  - indukce cytochromu P450 v játrech (zejména CYP1A2, CYP2C9 a CYP3A4)
  - indukce P-glykoproteinu
  - inhibice MAO
- ***farmakodynamické***
  - na úrovni nerv. synapsí – zvýšení 5-HT – IT s triptany, antidepresivy

# Zajímavé LI V.

## Hypericum perforatum

<i>Léčivé přípravky</i>	<i>Důsledek interakce</i>
<b>antihistaminika</b> (fexofenadin, loperamid)	nižší účinnost (fexofenadin), delirium (loperamid)
<b>antivirotika</b> (efavirenz, indinavir, lamivudin, nevirapin, stavudin)	snížení virostatického účinku
<b>digoxin</b>	nižší účinek digoxinu
<b>imatinib</b>	nižší účinnost imatinibu
<b>imunosupresiva</b> (cyclosporin, takrolimus)	snížení imunosupresivního účinku
<b>midazolam</b>	nižší účinek midazolamu
<b>perorální kontraceptiva</b>	těhotenství, děložní krvácení
<b>simvastatin</b>	nižší hypolipidemický účinek
<b>SSRI, triptany, dextrometorfan</b>	serotoninový syndrom
<b>verapamil</b>	nižší účinek verapamilu
<b>warfarin</b>	snížení antikoagulačního účinku

# Grapefruitová šťáva

- silný inhibitor CYP3A4 a P-glykoproteinu

## LÉČIVA, JEJICHŽ BIOLOGICKÁ DOSTUPNOST JE ZVYŠOVÁNA GRAPEFRUITOVOU ŠŤÁVOU

- blokátory kalciových kanálů
  - amlodipin
  - felodipin
  - nifedipin
  - nitrendipin
  - nisoldipin
  - verapamil
- benzodiazepiny
  - midazolam
  - triazolam
- lovastatin
- ciclosporin
- terfenadin
- kortisol
- ethinylestradiol
- kofein

# Současný stav informací o LI

## ■ Dostupné zdroje:

- AISLP – SPCs
- Interakce InfoPharm
- Stockley's Drug Interactions
- databáze Micromedex – přístupná přes Onelog

# Kvalita informací o lékových interakcích

## ■ **Klinická závažnost:**

- ☐ A...pravděpodobně nezávažná
- ☐ B...zatím nepotvrzena (teoretická)
- ☐ C...středně závažná (úprava dávkování, sledování)
- ☐ D...závažná ohrožující

## ■ **Úroveň dokumentace**

- ☐ 1...nekompletní kazuistika
- ☐ 2...dobře dokumentovaná kaz. nebo série kazuistik
- ☐ 3...studie se zdravými dobrovolníky
- ☐ 4...kontrolovaná studie s pacienty

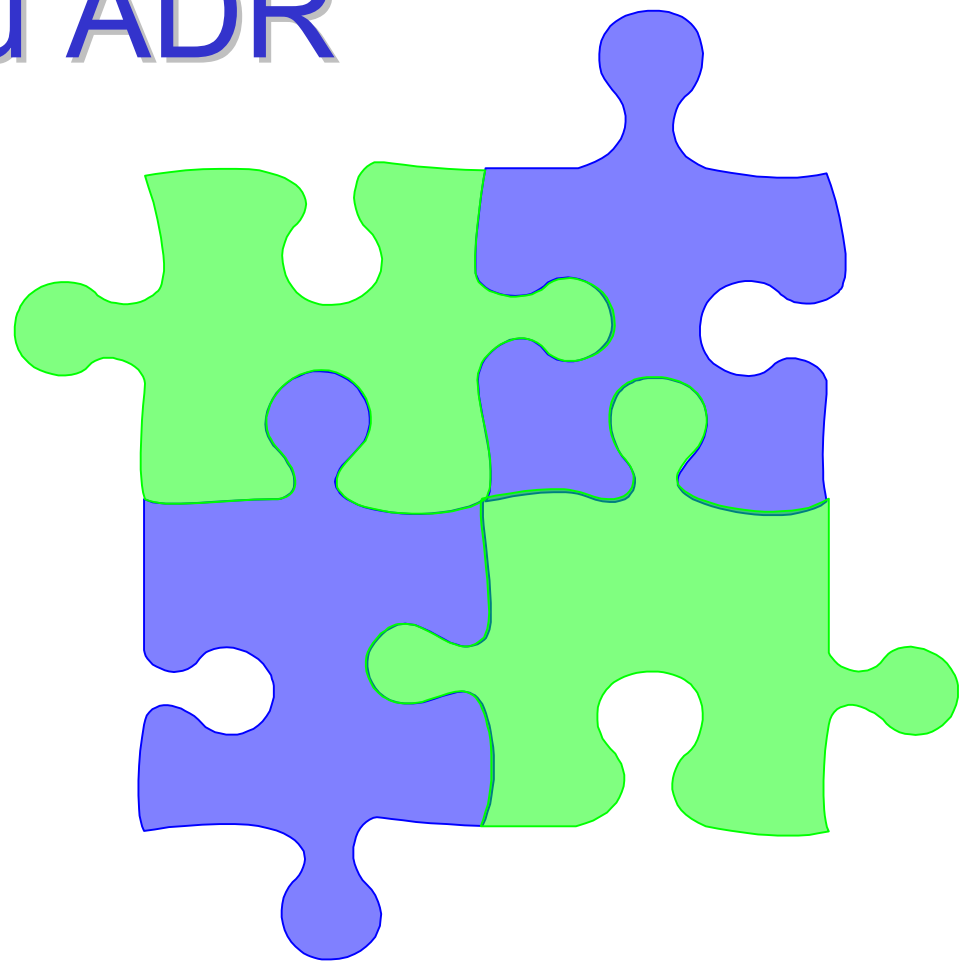
## ■ **Literární odkaz (citace)**



# Nežádoucí účinky (NÚ)

# Příčiny vzniku ADR

- ✓ Lék samotný
- ✓ Faktory na straně pacienta
- ✓ Nevhodná kombinace léků
- ✓ Nevhodný výběr pacienta



# Klasifikace ADR I.

## Závažné

- Smrt /ohrožení života
- Vážné poškození zdraví
- Trvalé následky
- Hospitalizace
- Prodloužení hospitalizace
- Pracovní neschopnost
- Vrozené anomálie

## Nezávažné

- Všechny ostatní



# Klasifikace ADR II.

## Očekávané

- ADR, jejíž povaha, intenzita a frekvence výskytu je v souladu s SPC

## Neočekávané

- Všechny ostatní



## PSUR (Periodic Safety Update Report)

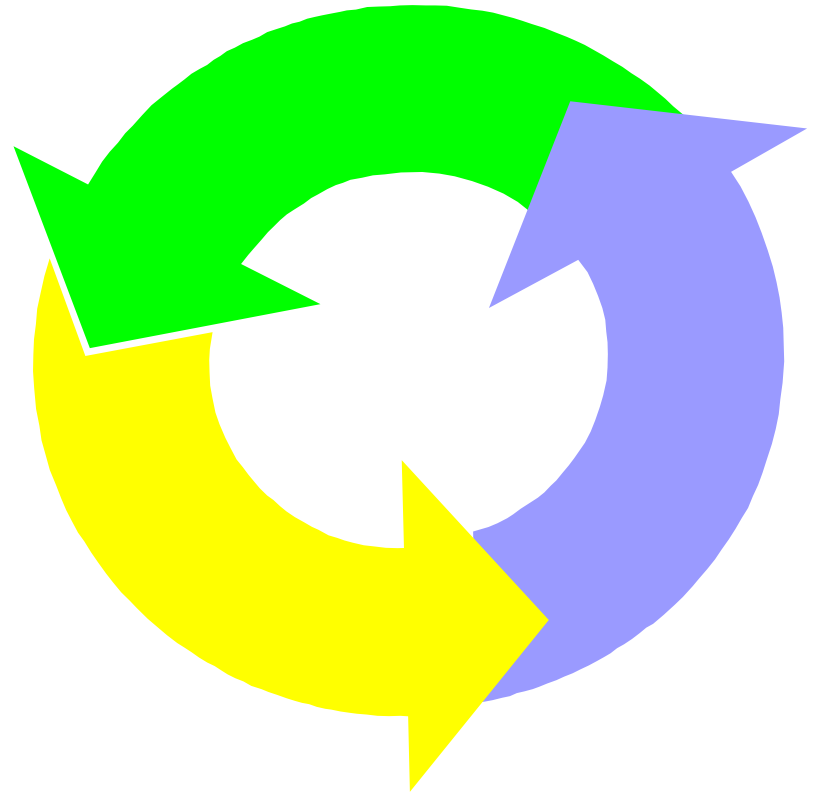
### Legislative in EU

*(Eudralex Vol. 9 Pharmacovigilance, Commission Directive 2001/20/E, CPMP/PhVWP/108/99 etc.)*

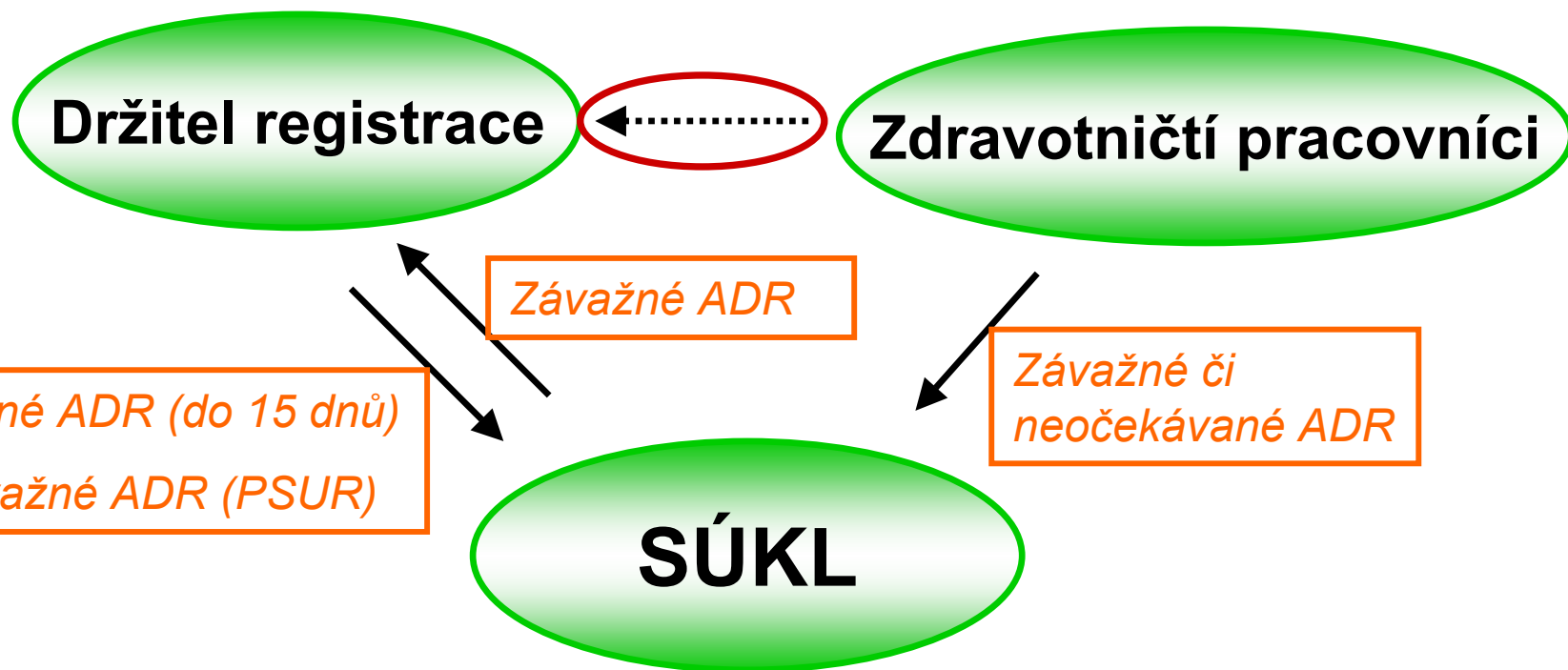
**+ místní opatření jednotlivých RA**

# Farmakovigilance

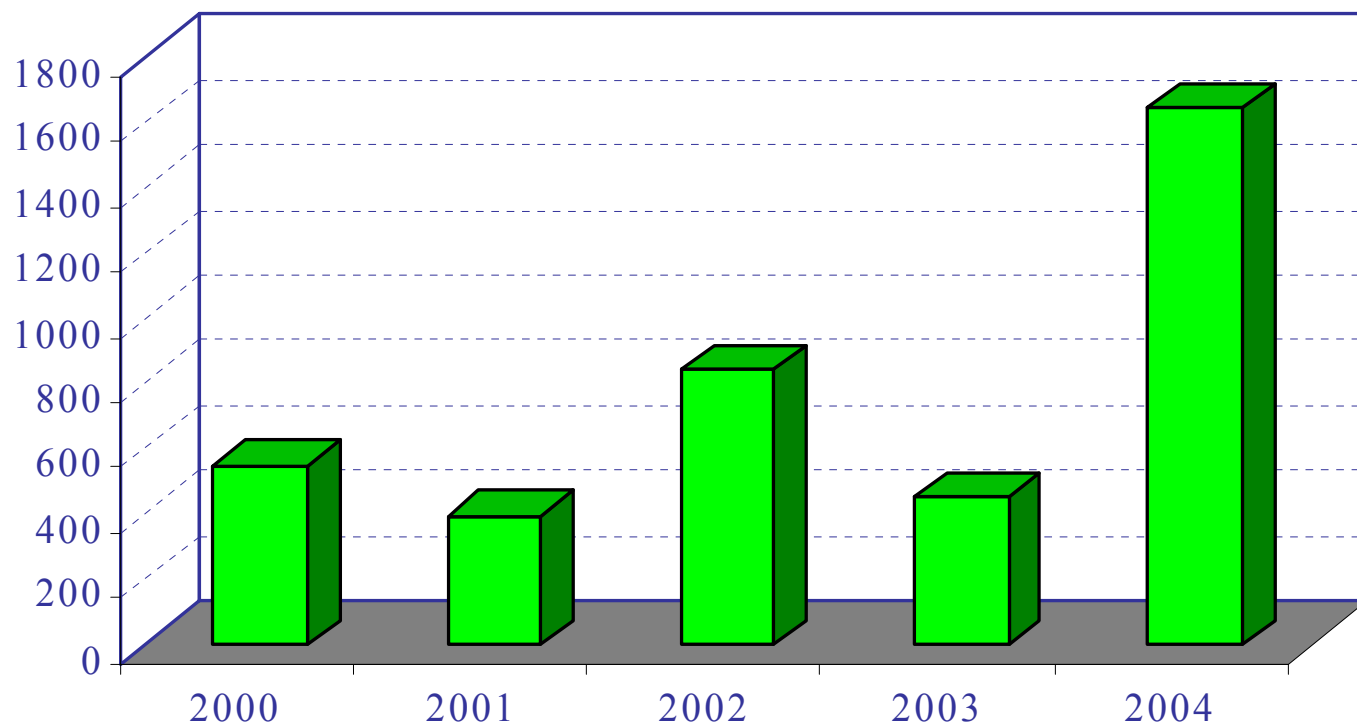
- **držitel registrace**  
(*Corp.Phv i každý zaměstnanec*)
- **SÚKL**
- **zdravotníční pracovníci**



# System hlášení NÚ v ČR



# Počet hlášených ADR 2000-2004



# Minimální údaje pro hlášení NÚ

- **Podezřelý přípravek**
- **Údaje o pacientovi (věk, pohlaví)**
- **Popis reakce**
- **Zdroj hlášení**

# 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



**Dotazy**