

# Interakcije med zdravili

Janez Toni, mag.farm.

Simpozij klinične farmacije: Usklajevanje zdravljenja z zdravili  
Golnik, 26.9.2013

---

# NAMEN in CILJI

## NAMEN

Pravilna interpretacija interakcij med zdravili.

## CILJI

- uporabnost podatkov
- uporaba programov za napovedovanje interakcij
- časovni potek interakcij
- ovrednotenje klinične pomembnosti interakcij
- posledice interakcij
- nasvet zdravniku

# ZAKAJ JE TO PREDAVANJE POTREBNO?

„Ti dve zdravili vstopata v **interakcijo!**“

„Ti dve zdravili se **ne bi smeli predpisovati skupaj!**“

„Ta zdravila predpisujem že kar nekaj časa pa še **ni bilo nič narobe!**“

„Svetujem **spremljanje bolnika.**“

“Oba antihipertona bosta znižala krvni tlak – **pozor, možna hipotenzija!**”

# ZAKAJ JE TO PREDAVANJE POTREBNO?

„Ti dve zdravili vstopata v interakcijo!“

Ali je to sploh pomembno?

„Ti dve zdravili se ne bi smeli predpisovati skupaj!“

„Bolnik potrebuje obe zdravili“

„Ta zdravila predpisujem že kar nekaj časa pa še ni bilo nič narobe“

Klinično pomembna interakcija lahko nastopi šele pri višjih odmerkih, morda je za nastop posledic potrebno več časa... ali pa interakcija res ni klinično pomembna.

„Svetujem spremljanje bolnika.“

„Kaj pa naj spremljam?“

“Oba antihipertona bosta znižala krvni tlak – pozor, možna hipotenzija!”

Če bi imel bolnik urjen krvni tlak, bi imel zagotovo samo eno zdravilo.

# PODATKI O INTERAKCIJAH

Kje dobimo podatke o interakcijah:

- literaturni podatki
- izkušnje

Omejitve podatkov o interakcijah:

- case reports
- **manjše število zdravih** prostovoljcev
- podatki za interakcije **med 2 zdraviloma**
- težko **nedvoumno določljiva povezava** med zdravilo in posledico interakcije
- **kje je tu EBM?** - ali potrebujemo dodatne dvojno slepe klinične študije

Ali obstaja s placebom kontrolirana, dvojno slepa študija, ki dokazuje, da je skok z letala bolj varen s padalom kot brez?

Smith, Pell. *BMJ* 2003;327:1459–61

## SUBSTRATES

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
amitriptyline caffeine clomipramine clozapine cyclobenzaprine estradiol fluvoxamine haloperidol imipramine N-DeMe mexillette naproxen olanzapine ondansetron phenacetin_ acetaminophen → NAPQI propranolol riluzole ropivacaine tacrine theophylline tizanidine verapamil (R)warfarin zileuton zolmitriptan	bupropion cyclophosphamide efavirenz ifosfamide methadone	paclitaxel torsemide amodiaquine cerivastatin repaglinide	NSAIDs: diclofenac ibuprofen lornoxicam meloxicam S-naproxen_Nor piroxicam suprofen  Oral Hypoglycemic Agents: tolbutamide glipizide  Angiotensin II Blockers: losartan irbesartan  Sulfonylureas: glyburide glibenclamide glipizide glimepiride tolbutamide  amitriptyline celecoxib fluoxetine fluvastatin glyburide nateglinide phenytoin-4-OH2 rosiglitazone tamoxifen torsemide S-warfarin	Proton Pump Inhibitors: lansoprazole omeprazole pantoprazole rabeprazole  Anti-epileptics: diazepam → Nor phenytoin(O) S-mephenytoin phenobarbitone  amitriptyline carisoprodol citalopram chloramphenicol clomipramine cyclophosphamide hexobarbital imipramine N-DeMe indomethacin R-mephobarbital moclobemide nelfinavir nilutamide primidone progesterone proguanil propranolol teniposide R-warfarin → 8-OH	Beta Blockers: carvedilol S-metoprolol propafenone timolol  Antidepressants: amitriptyline clomipramine desipramine imipramine paroxetine  Antipsychotics: haloperidol perphenazine risperidone → 9OH thioridazine zuclopenthixol  alprenolol amphetamine aripiprazole atomoxetine bufuralol chlorpheniramine chlorpromazine codeine (→ O-desMe) debrisoquine dexfenfluramine dextromethorphan duloxetine encainide flecainide fluoxetine fluvoxamine lidocaine metoclopramide methoxyamphetamine mexillette minaprine nebivolol nortriptyline ondansetron oxycodone perhexiline phenacetin phenformin promethazine propranolol sparteine tamoxifen tramadol	Anesthetics: enflurane halothane isoflurane methoxyflurane sevoflurane  acetaminophen → NAPQI aniline2 benzene chlorzoxazone ethanol N,N-dimethyl formamide theophylline → 8-OH	Macrolide antibiotics: clarithromycin erythromycin (not 3A5) NOT azithromycin telithromycin  Anti-arrhythmics: quinidine → 3OH (not 3A5)  Benzodiazepines: alprazolam diazepam → 3OH midazolam triazolam  Immune Modulators: cyclosporine tacrolimus (FK506)  HIV Antivirals: indinavir nelfinavir ritonavir saquinavir  Prokinetic: cisapride  Antihistamines: astemizole chlorpheniramine terfenadine  Calcium Channel Blockers: amlodipine diltiazem felodipine lercanidipine nifedipine2 nisoldipine nitrendipine verapamil  HMG CoA Reductase Inhibitors: atorvastatin cerivastatin lovastatin NOT pravastatin simvastatin

# OMEJITVE UPORABE PROGRAMOV

Programi, ki napovedujejo interakcije imajo **omejitve**:

- različna teža **vstopnih podatkov**
- podatki so osnovani na **AUC**
- podatki so osnovani na **predpostavkah o enakem mehanizmu**
- ne upoštevajo **odmerkov zdravil**
- ne upoštevajo **indikacij in smernic**
- interindividualna **variabilnost**
- **interpretacija interakcij po pomembnosti je lahko izjemno zavajajoče** (tudi interakcija tipa X (izogibanje kombinaciji) za posameznega bolnika ni nevarna; npr sočasno jemanje profilaktičnega ZPČ (morda brez indikacije) in rifampicina)

# ČASOVNI POTEK INTERAKCIJ CYP P450

## INHIBICIJA ≠ INDUKCIJA

**Inhibicija;** inhibitor se **reverzibilno/ireverzibilno** veže in zavre metabolizem substrata → **povišajo se koncentracije substrata**

- vorikonazol, ketokonazol, ciprofloksacin, klaritormicin, parkosetin, lopinavir, ritonavir, omeprazol, verapamil,...

**Indukcija;** najpogosteje induktor preko vezave na receptor sproži sintezo novih citokromov → pospeši se metabolizem **substrata** in **znižajo** njegove **plazemske koncentracije**

- kabamazepin, rifampicin, šentjanževka, efavirenz, kajenje...



# INHIBICIJA CYP

**Inhibicija** nastopi po **prvem odmerku** inhibitorja

Čas ko nastopi največji učinek odvisen od :

- $t_{1/2}$  **inhibitorja**; v večini primerov < **1 teden**
- $t_{1/2}$  **substrata**

**Krajši  $t_{1/2}$**  substrata → **hitreje** se bodo višale njegove plazemske koncentracije.

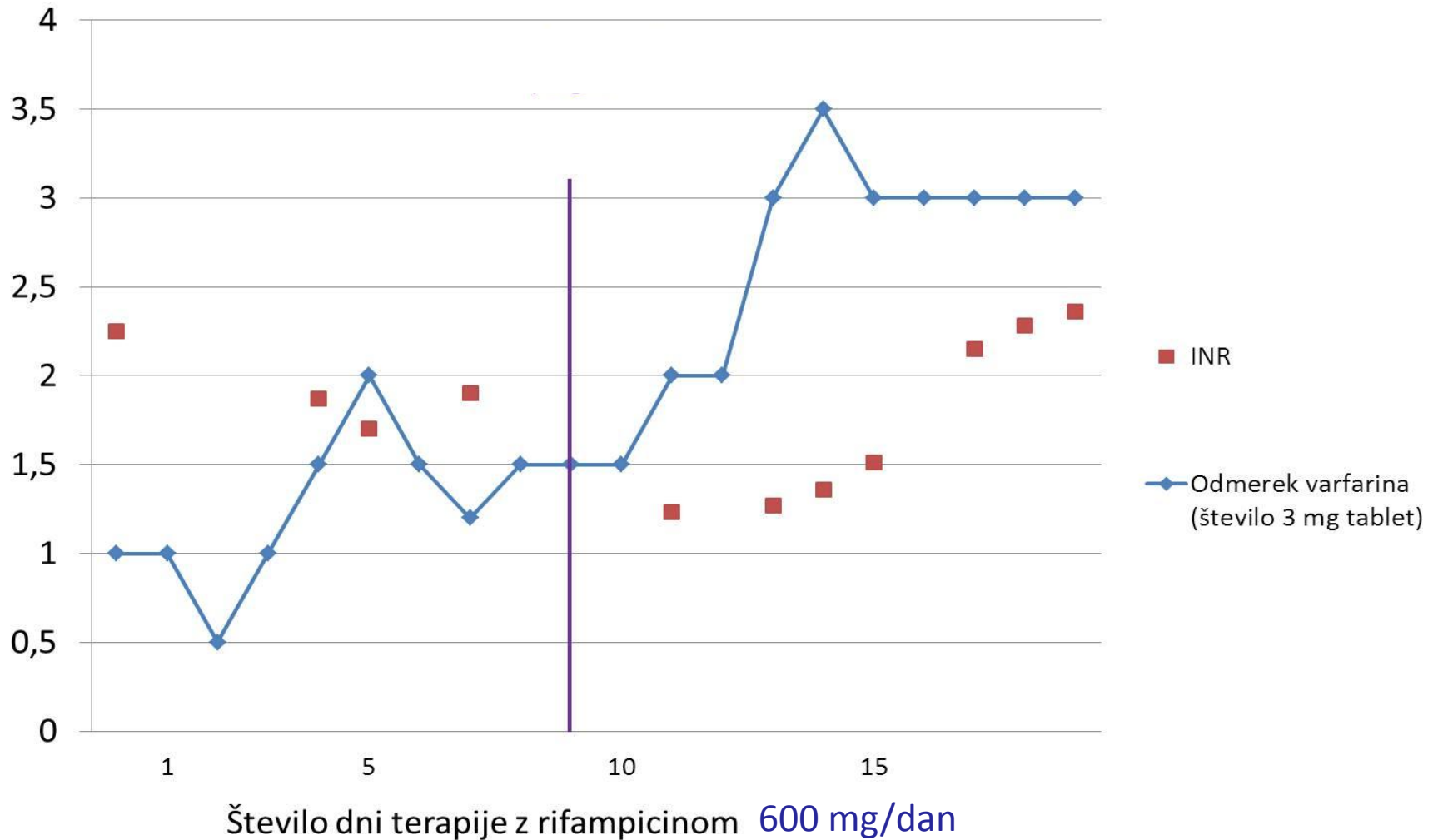
- 5x  $t_{1/2}$  potrebujemo za dosego stacionarnega stanja
- nevarnost predoziranja lahko **PRED** nastopom max inhibicije
- lahko časovni zamik pri učinku

# INDUKCIJA CYP

**Indukcija** nastopi **počasneje** kot inhibicija  
Čas ko nastopi največji učinek odvisen od:

- $t_{1/2}$  **induktorja**
  - $t_{1/2}$  **CYP**
  - $t_{1/2}$  **substrata**
- 
- 5x  $t_{1/2}$  potrebujemo za dosego stacionarnega stanja
  - sprememba plazemskih koncentracij substrata bo bolj **postopna**.
  - lahko časovni zamik pri učinku.

# RIFAMPICIN IN VARFARIN



# KAJ SE ZGODI PO UKINITVI ZDRAVILA?

**Interakcije ni več** (rifampicin, flukonazol, vorikonazol, ciprofloksacin,...)

Trajanje **inhibicije**:

- $t_{1/2}$  inhibitorja (flukonazol ima  $t_{1/2} = 30\text{h}$  (20-50h))
- **reverzibilna** inhibicija (ciprofloksacin); odvisno samo od  $t_{1/2}$  inhibitorja
- **irevezibilna** inhibicija (klaritromicin); mora priti **do sinteze novih CYP**

Trajanje **indukcije**:

- $t_{1/2}$  induktorja (rifampicin ima  $t_{1/2} = 4\text{h}$  )
- $t_{1/2}$  inducirane citokroma (CYP3A4 ima  $t_{1/2} = 90\text{h}$  (1-6 dni))

# KLINIČNE POSLEDICE INTERAKCIJ

**Koliko nam pomaga informacija**, da bolnik prejema dve zdravili, ki vstopata v klinično pomembno interakcijo?

Ali se bodo klinične **posledice interakcije izrazile pri vsakem bolniku**, ki prejema to kombinacijo?

Posledica interakcije – **spremembe v plazemskih koncentracijah** ene izmed učinkovin.

Na **učinek** zdravil in posledico interakcije vpliva **veliko spremenljivk**:

- spol, starost bolnika
  - bolezensko stanje
  - farmakogenomika
  - zdravilo, jakost, trajanje zdravljenja
-

# KLINIČNE POSLEDICE INTERAKCIJ

- bolniki s TB, Klinika Golnik, junij 2011 – februar 2012
- pri **33% pregledanih bolnikov** (18/54), ki so bili hospitalizirani vsaj 14 dni, so bile prisotne **potencialno klinično pomembne interakcije**
- povprečno število interakcij na bolnika je bilo 1,38.
- vzrok največkrat **rifampicin** (92%)
- najpogosteje **bisoprolol, esomeprazol in metadon**.
- izmed ostalih velja izpostaviti še **klopidogrel, statine, varfarin in fentanil**.

# NASVET ZDRAVNIKU

- zdravnika obveščamo o **klinično pomembnih** interakcijah
- nikakor **ne smemo uporabljati oznak za stopnjo interakcije** (npr. A, D, X...)
- poznati moramo **klinične posledice** interakcije
- poznati moramo **časovni potek**
- okvirno; učinek se bo izrazil največ 1 mesec (induktorji) oziroma 1 teden (inhibitorji) po spremembi v terapiji
- če je potrebno spremljanje moramo vedeti, **kaj naj zdravnik spremlja in kako pogosto** v času spreminjanja plazemskih koncentracij/učinka
- poznati moramo **alternativne možnosti** (npr. uporaba druge učinkovine znotraj iste Th skupine)

# KDAJ MORAMO BITI POZORNI

Pri uporabi nekaterih skupin zdravil moramo **avtomatično pomisliti na interakcije** (možna uporaba močnih inhibitorjev/induktorjev CYP):

- tuberkuloza
- epilepsija
- antimikotiki
- zdravljenje HIV
- depresija (tudi uporaba zelišč)
- amiodaron, ciprofloksacin,...
- kajenje



# ZAKLJUČKI

- **programi** za napovedovanje interakcij imajo **omejitve**
- **pravilna interpretacija** interakcij med zdravili je **več kot branje** vnaprej pripravljenih opozoril programa
- **časovni potek** inhibicije in indukcije **se razlikuje**
- klinična pomembnost **iste interakcije se** med posamezniki **razlikuje**
- zdravnik potrebuje **natančna opozorila in priporočila** za ukrepanje
- močni inhibitorji in induktorji bi morali biti na listi **rizičnih zdravil**