

FARMAKOKINETYKA
– SEMINARIUM 4

INTERAKCJE
FARMAKOKINETYCZNE LEKÓW

Cz I

PONIEDZIAŁEK
I PRACA.

NIESZCZĘŚCIA
CHODZĄ PARAMI.



PTWAJEDYNIAJAZKA.PL

INTERAKCJE A FARMAKOKINETYKA LEKÓW

Interakcja to wzajemne oddziaływanie podanych równocześnie kilku leków, w wyniku czego zmienia się końcowy wynik działania leku.



Czynniki zwiększające możliwość niepożądanych interakcji

- ✓ Polipragmazja
- ✓ Choroby współistniejące (niewydolność wątroby, nerek)
- ✓ Ambulatoryjne leczenie chorych
- ✓ Samoleczenie
- ✓ Wiek chorych (starszy wiek)
- ✓ Brak przestrzegania zaleceń (non-compliance)

SKUTKI FARMAKOKINETYCZNYCH INTERAKCJI LEKÓW



- **Następstwa niepożądane**
- **Wykorzystanie do celów leczniczych**

DAWKA LEKU

rozpad postaci leku
rozpuszczenie substancji
lecniczej

← faza farmaceutyczna

wchłanianie
dystrybucja
metabolizm
wydalanie

A
D
M
E

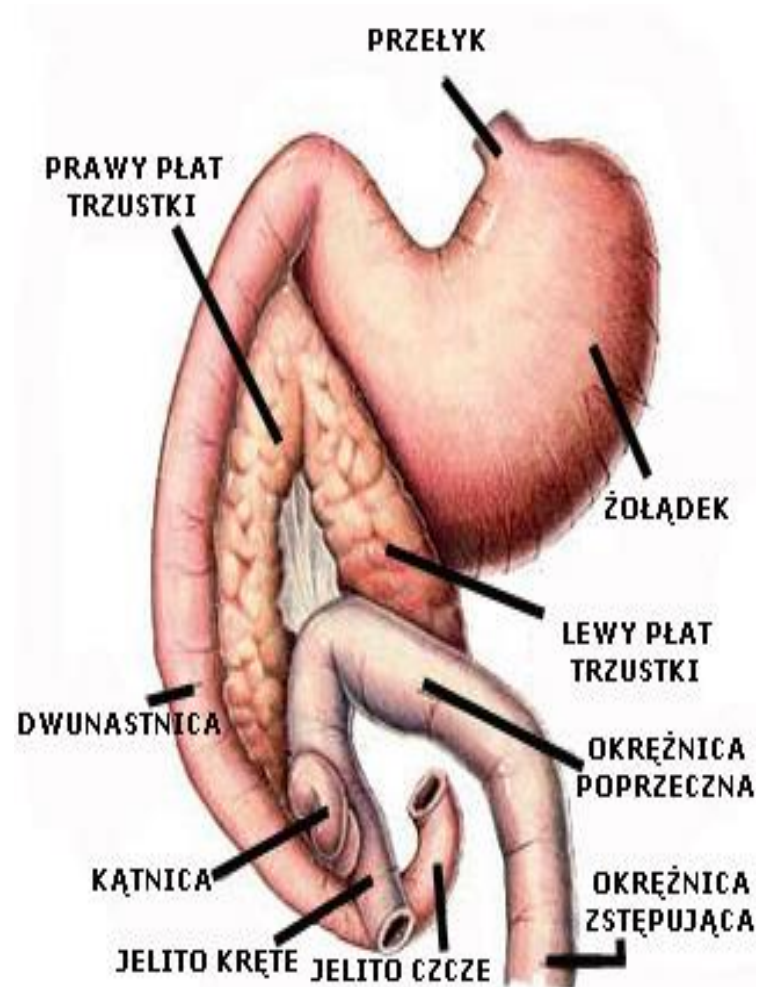
← **faza farmakokinetyczna**

oddziaływanie z receptorem
inne mechanizmy działania

← faza farmakodynamiczna

efekt farmakologiczny

*Na etapie
wchłaniania
z przewodu
pokarmowego*



INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE NA ETAPIE WCHŁANIANIA

1. Zmniejszenie lub zwiększenie ilości wchłoniętego leku
2. Zwolnienie lub przyspieszenie jego wchłaniania

**Nie ma to większego znaczenia w długotrwałym leczeniu;
istotne przy pojedynczym podaniu leku w celu
szybkiego łagodzenia objawów chorobowych.**

Mechanizmy interakcji w przewodzie pokarmowym

- Zmiana pH treści pokarmowej
- Adsorpcja jednego leku przez drugi lek
- Tworzenie trudno rozpuszczalnych/wchłanianych kompleksów
- Zmiany napięcia powierzchniowego

- Konkurencja o błonowe systemy transportujące
- Konkurencja o peptydowe aktywatory transportu

- Zmiana czynności przewodu pokarmowego
 - ✓ zespół złego wchłaniania
 - ✓ zmiany perystaltyki przewodu pokarmowego

Zmiana pH treści pokarmowej wpływa na wchłanianie substancji leczniczych o charakterze słabych kwasów lub słabych zasad.

- **W żołądku, w środowisku kwaśnym**, dobrze wchłaniają się substancje o charakterze słabych kwasów ($pK_a = 3,0 - 7,5$), jak kwas acetylosalicylowy, fenylobutazon, indometacyna.

Leki alkalizujące treść żołądka zmniejszają wchłanianie słabych kwasów, mogą natomiast spotęgować wchłanianie słabych zasad.

- **W świetle jelit, w środowisku zasadowym** łatwo wchłaniają się leki o charakterze słabych zasad, np. papaweryna.

• Zmiana pH spowodowana przez jeden z leków

- ✓ **Leki zobojętniające** (np. wodorotlenek magnezu, trójkrzemian magnezu, antagoniści rec. H_2 , inhibitory pompy protonowej) + NLPZ → upośledzenie wchłaniania NLPZ (kwas acetylosalicylowy)
- ✓ Leki zobojętniające + pochodne kumaryny → ułatwiają wchłanianie pochodnych kumaryny, nasilają ich działania
- ✓ Leki zobojętniające + digoksyna → zwiększone wchłanianie i działanie digoksyny
- ✓ Leki zobojętniające + ketokonazol → osłabione wchłanianie i działanie ketokonazolu

**Zapobieganie – podanie leku na 2 godziny przed
lub 2 godziny po podaniu leku zobojętniającego**



ZASTANÓW SIĘ:

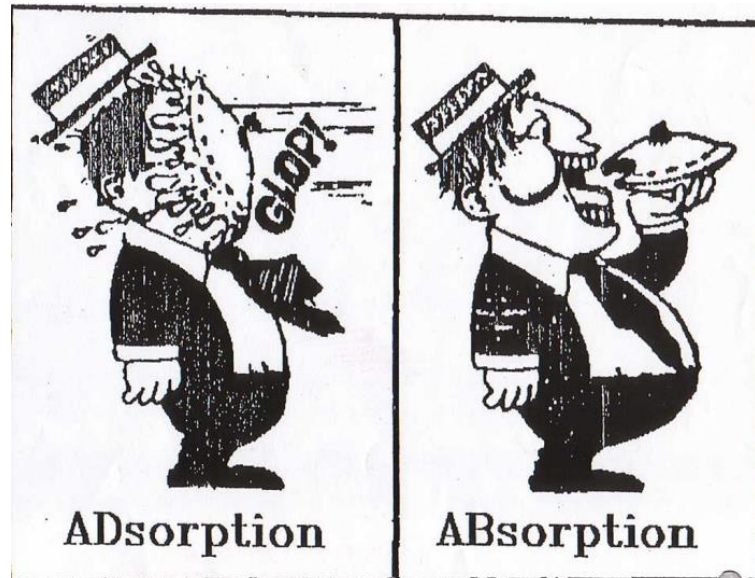


Pacjent stosuje ketokonazol, który jest słabym kwasem i jednocześnie ranitydynę. Jaki wpływ na wchłanianie ketokonazolu będzie miało stosowanie ranitydyny?

- a) wchłanianie ketokonazolu zmniejszy się**
- b) wchłanianie ketokonazolu zwiększy się**

- **Adsorpcja jednego leku przez drugi lek**

- Węgiel leczniczy może adsorbować na swojej powierzchni inny równocześnie podany lek



ZASTANÓW SIĘ:



Pacjent z cukrzycą stosuje regularnie metforminę i glipizyd. Z powodu biegunki od 2 dni stosuje węgiel leczniczy. Jakie mogą być tego konsekwencje?

a) hiperglikemia

b) hipoglikemia

- **Tworzenie trudno rozpuszczalnych/wchłanialnych kompleksów**

Lek powodujący interakcje	Lek wchodzący w interakcje	Efekt interakcji
<p>Żywice jonowymienne: cholestyramina, kolestypol</p>	<p>Digoksyna, Furosemid, Tyroksyna, Naprosken, Propranolol, Statyny (symwastatyna, lowastatyna, atorwastatyna, rozuwastatyna, prawastatyna, fluwastatyna), Glikozydy naparstnicy, Warfaryna, Kwas foliowy, Loperamid, Tetracykliny, Sole żelaza, Wit. A, D, K.</p>	<p>Zmniejszanie wchłaniania*</p>

- Tworzenie trudno rozpuszczalnych/wchłanialnych kompleksów**

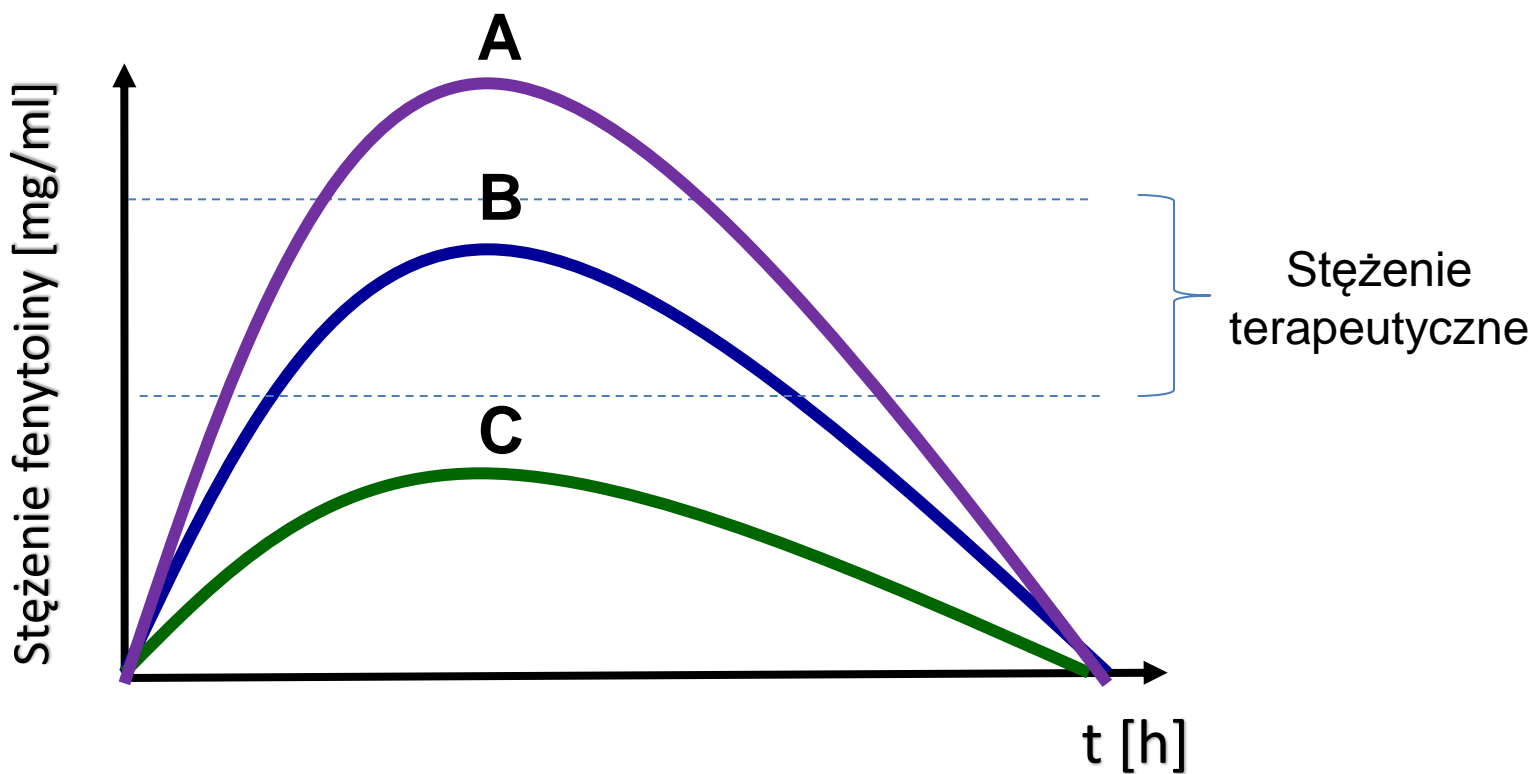
Lek powodujący interakcje	Lek wchodzący w interakcje	Efekt interakcji
Leki zobojętniające zawierające jony metali (Ca, Mg, Al, Fe)	Tetracykliny, Fluorochinolony	Tworzenie nierozpuszczalnych kompleksów
Sole żelaza	Penicylamina	Upośledzenie wchłaniania
Sukralfat	Fenytoina	Zmniejszone wchłanianie

**Interakcji można uniknąć, podając leki
co najmniej 2h przed podaniem środka
zobojętniającego
lub żywicy jonowymiennej lub 4 h
po ich zażyciu**



ZASTANÓW SIĘ:

Który wykres może obrazować interakcję fenytoina-sukralfat??



- **Zmiany napięcia powierzchniowego**

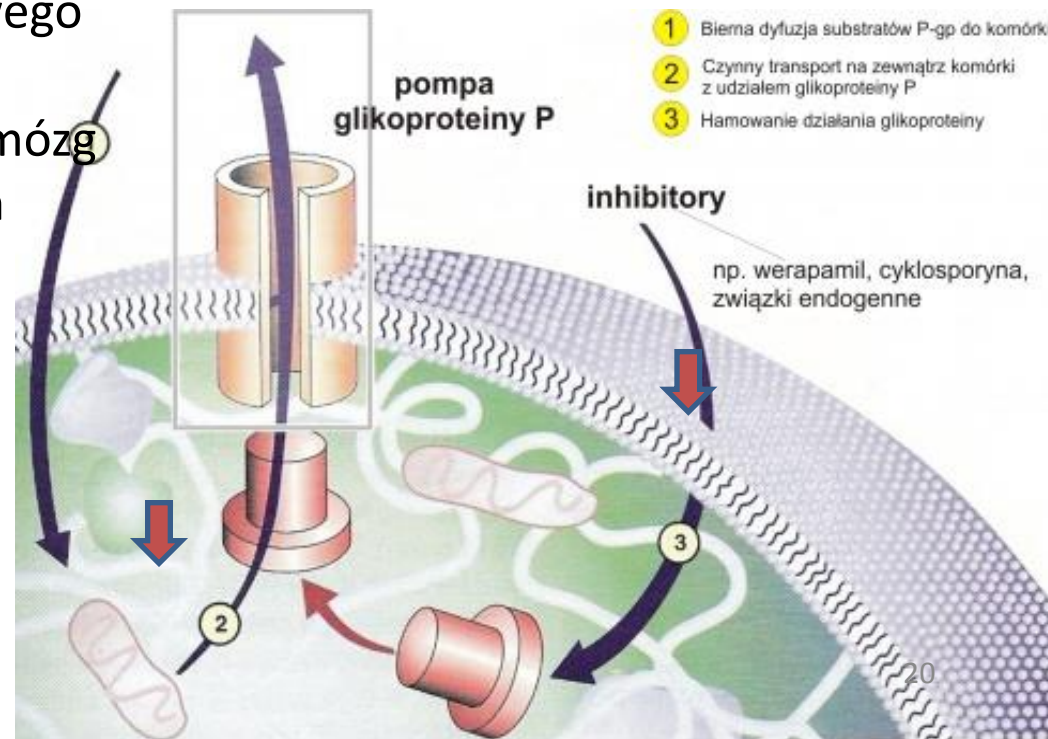
Saponiny lub kwasy żółciowe, znacznie wzmagają wchłanianie innych substancji leczniczych.

• Konkurencja o miejsca przenośnikowe

Interakcje wynikają z konkurencji o **błonowe systemy transportujące**, głównie o **glikoproteinę P** - wielocząsteczkowe białko obecne w błonach komórkowych różnych narządów. Dzięki właściwości „wyrzucania” cząsteczek leków z komórek wywiera wpływ na stopień absorpcji leków (poprzez jelita), dystrybucję i eliminację leków (z moczem i żółcią).

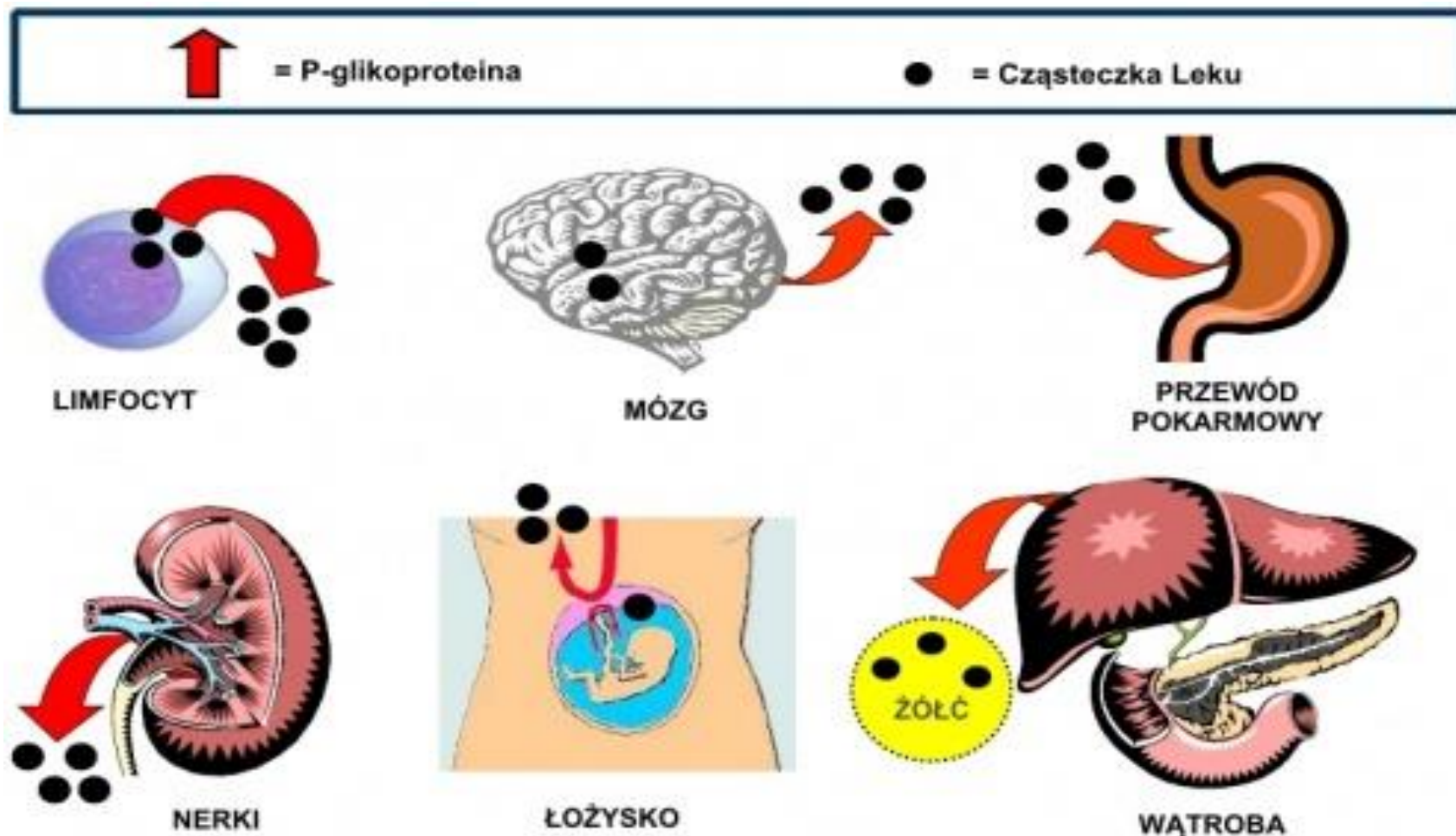
Odpowiedzialna jest za:

- wchłanianie z przewodu pokarmowego
- rozmieszczenie w wątrobie
- przechodzenie przez barierę krew-mózg
- transport do narządów docelowych
- eliminację leków



PRZYPOMNIENIE

Miejsca występowania P-gp:



Odkrycie P-glikoproteiny w niektórych komórkach nowotworowych (z których P-glikoproteina „wypompowuje” cytostatyki) dało początek badaniom nad **inhibitorami P-glikoproteiny** takimi jak **valsopodar**, których celem jest zwiększenie penetracji cytostatyków do komórek nowotworowych

- **Hamowanie P-glikoproteiny**

- **Do inhibitorów P-gp** należą: werapamil, diltiazem, amiodaron, chinidyna, flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, erytromycyna
- P-glikoproteina w śródbłonku naczyń kapilarnych tworzących barierę krew-mózg, usuwa leki z mózgu, zaś jej zahamowanie zwiększa rozmieszczenie w OUN niektórych leków (np. niektóre inhibitory proteazy HIV)
- Leki blokujące ten transporter mogą zwiększać osoczowe stężenia leków w stanie stacjonarnym

- **Zwiększenie aktywności P-glikoproteiny**

- **Do induktorów P-gp** należą: fenobarbital, rifampicyna, karbamazepina, deksametazon, wyciąg z dziurawca, te same substancje (leki), które wpływają na wzrost aktywności CYP3A4

- Ekspresja P-gp na powierzchni komórek nabłonkowych przewodu pokarmowego prowadzi do hamowania wchłaniania ksenobiotyków będących substratami podlegającymi transportowi przy jej udziale

Jednoczesne podanie chorym
digoksyny i rifampicyny
prowadzi do subterapeutycznych stężeń
glikozydu nasercowego.

Mechanizm:

Rifampicyna zwiększa aktywność P-gp w jelitach (enterocytach), wskutek czego przy podaniu doustnym zwiększa się wydzielanie digoksyny do jelit.

Skutkiem tego mechanizmu jest znaczne zmniejszenie biodostępności digoksyny!

Substancjami dla glikoproteiny P są leki:

- **kardiologiczne (chinidyna, digoksyna)**
- **immunosupresyjne (cyklosporyna)**
- **p/histaminowe (cymetydyna, ranitydyna)**
- **p/nowotworowe (winblastyna)**
- **p/bakteryjne (erytromycyna)**
- **leki działające na OUN (morfina, fenytoina)**
- **antagoniści kanałów wapniowych (werapamil, diltiazem)**
- **inhibitory proteazy HIV (rytonawir)**



ZASTANÓW SIĘ:

Ewerolimus jest substratem oraz umiarkowanym inhibitorem glikoproteiny P. Werapamil jest substratem i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 i glikoproteiny P.

ChPL podaje, że AUC ewerolimusu może wzrosnąć ponad 3-krotnie przy jednoczesnym stosowaniu z werapamilem.

- 1. Dlaczego AUC ewerolimusu może wzrosnąć?**
- 2. Jakie mogą być tego konsekwencje?**
- 3. Czy umiałbyś zobrazować na wykresie $C(t)$ podawanie ewerolimusu bez werapamilu i z werapamilem?**

- **Konkurencja o peptydowe aktywatory transportu**

Glukoza, zasady pirymidynowe mogą hamować wchłanianie substancji o podobnej budowie chemicznej.

- **Zmiany perystaltyki przewodu pokarmowego** – skrócenie lub przedłużenie czasu przebywania leku

Pobudzenie motoryki → lek krócej przebywa w przewodzie pokarmowym → zmniejszenie wchłaniania substancji leczniczej
np. biegunka, wymioty

Substancje pobudzające:

- Leki przeczyszczające, zioła, parafina ciekła
- Prokinetyki np. metoklopramid

Oślabienie motoryki → zwolnienie przesuwania się treści pokarmowej (lek dłużej przebywa w p.p.) → zwiększenie wchłaniania substancji leczniczej, zaparcia anatomiczne
Opóźnienie opróżniania żołądka i zwolnienie wchłaniania jelitowego niektórych leków np. paracetamolu

Substancje hamujące:

- Cholinolityki np. atropina, skopolamina
- Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
- Opioidy

Metoklopramid

- ↓ wchłanianie (głównie w żołądku) **digoksyny** - osłabienie działania
- ↑ wchłanianie leków z jelita cienkiego
 - **paracetamolu**
 - **kwasu acetylosalicylowego** - nasilenie działania przeciwbólowego tych leków



ZASTANÓW SIĘ:



**Jakie konsekwencje może mieć
stosowanie ziół przeczyszczających przez
osoby w podeszłym wieku?**

Zespół złego wchłaniania

nieprawidłowości w trawieniu i wchłanianiu składników odżywczych z przewodu pokarmowego

Efekt działania niektórych antybiotyków np. **neomycyny, tetracykliny** - upośledzone wchłanianie metotreksatu i digoksyny.

*Na etapie
wchłaniania
innymi drogami*

Podanie leku podskórnio lub domięśniowo

Wchłanianie zależy od stopnia ukrwienia tkanki:

- leki zwężające naczynia (norepinefryna) hamują wchłanianie
- leki rozszerzające nasilą wchłanianie z tkanek

ZASTANÓW SIĘ:



Pacjent otrzymał znieczulenie nasiękowe za pomocą lidokainy z noradrenaliną. W jaki sposób noradrenalina wpływa na wchłanianie lidokainy?

a) wchłanianie lidokainy zwiększa się

b) wchłanianie lidokainy zmniejsza się

*Na etapie
dystrybucji*

Mechanizm interakcji związany z:

- **Szybkością transportu przez błony biologiczne**
- **Stopniem wiązania z białkami osocza**

- **Interakcje związane z szybkością transportu przez błony biologiczne**

1. **Zmiana pH**

2. **Zmiana przepuszczalności błony
(wpływ na dyfuzję bierną)**

3. **Aktywatory lub inhibitory transportu
(wpływ na transport czynny)**

1. Zmiana pH

Zakwaszenie krwi powoduje zmniejszenie dysocjacji leków kwaśnych, np. wzrost przenikania do OUN oraz wzrost działania nasennego **barbituranów**

Alkalinizacja krwi powoduje obniżenie działania **barbituranów**

2. Zmiana przepuszczalności błony (wpływ na dyfuzję bierną)

Czynniki depolaryzujące np. **cholinomimetyki**- rozluźniają strukturę błon i zwiększa się przenikanie substancji leczniczej

Substancje zmniejszające napięcie powierzchniowe, np. **kwasy żółciowe, związki depolimeryzujące** (hialuronidaza) zwiększają przepuszczalność błon biologicznych

Znaczenie w przypadku modyfikacji wchłaniania drugiej substancji lub w leczeniu zatruc!

3. Aktywatory lub inhibitory transportu (wpływ na transport czynny)

- **insulina**: wzrost transportu glukozy do komórek, wzrost stężenia izoniazydu w płucach, chloropromazyny w mózgu

- **insulina, bradykinina, angiotensyna**: wzrost działania p/bólowego morfiny, salicylanów i cytostatyków

- **glikozydy nasercowe** (inhibitory ATP) hamują wchłanianie chloropromazyny

- **Interakcje związane ze stopniem wiązania z białkami osocza**

- 1. Konkurencja o miejsca wiążące**

- 2. Wpływ pH na wiązanie z białkami**

Stopień wiązania z białkami osocza

- Większość leków po przejściu do krwi wiąże się odwracalnie z białkami osocza
- Cząsteczki leków związane z białkami stanowią farmakologicznie nieczynny zapas leku
- Wiązanie leku z białkami można rozpatrywać jako reakcję chemiczną, w której ustala się stan równowagi pomiędzy formą wolną i związaną danego związku

Białka osocza wiążące leki

leki o charakterze kwaśnym (np. warfaryna, fenytoina, fenylobutazon)

Albuminy

witaminy A, D, E, K, B12, hormony

Globuliny

leki o charakterze zasadowym (np. propranolol, imipramina, lidokaina)

kwaśna α 1-glikoproteina

PRZYPOMNIENIE

Miarą wiązania leku z białkami jest stopień wiązania białek EPB (Extend of Protein Binding):

$$\text{EPB} = \left(\frac{\text{st. leku związanego z białkiem}}{\text{cał. st. leku w osoczu}} \right) \cdot 100$$

Stopień wiązania leku z białkami może przyjmować wartości **0 - 1**

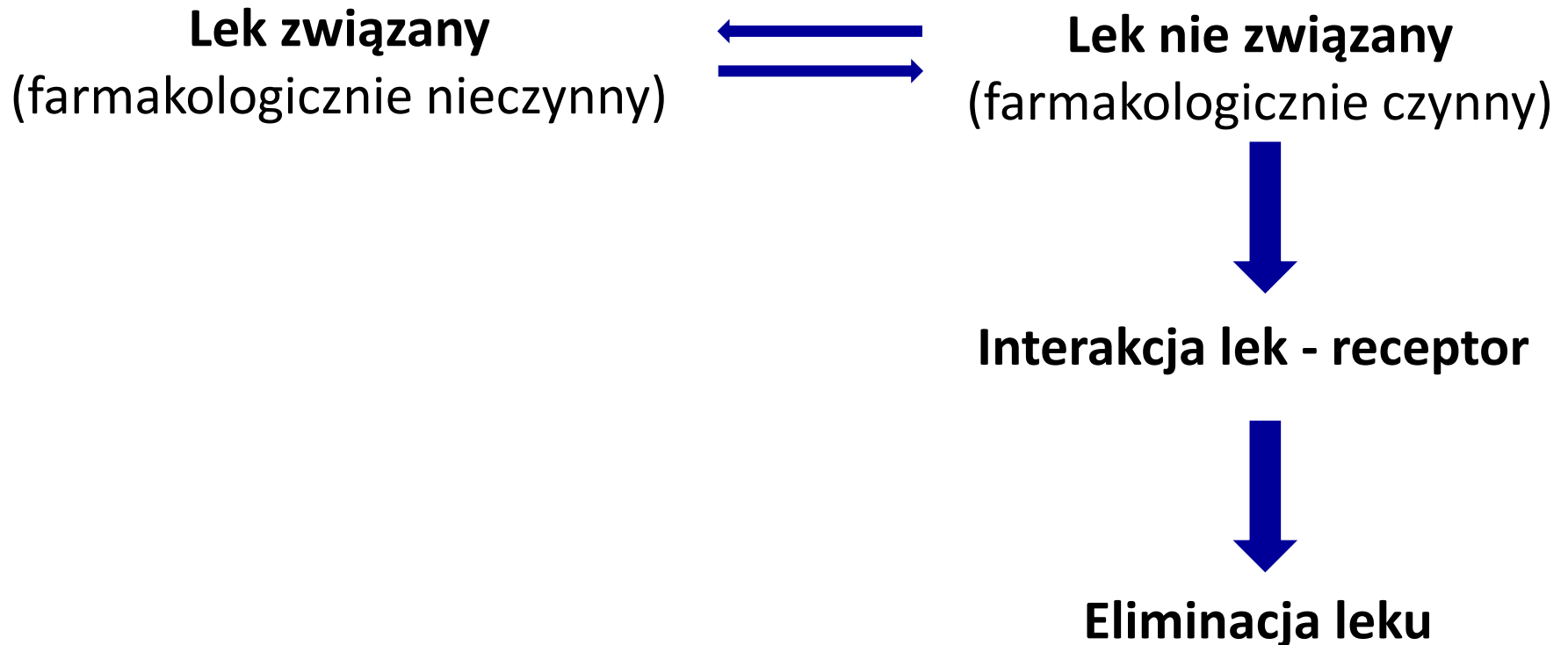
Większy od 0,9:
Wiązanie z białkami jest silne

Równy lub mniejszy od 0,2: Wiązanie z białkami jest słabe lub lek nie wiąże się wcale

Silne wiązanie z białkami informuje o:

- **Konieczności podania dużej dawki inicjującej i mniejszych podtrzymujących**
- **Możliwości wypierania leku słabiej związanego z białkiem (szczególnie niebezpieczne w przypadku leków o małym indeksie terapeutycznym)**

Konkurencja o miejsca wiązania na białkach osocza



- **Konkurencja o miejsca wiązania na białkach osocza**

Leki mogą wypierać się wzajemnie z połączeń z białkiem

W zależności od:

- **stężenia cząsteczek leku**
- **jego powinowactwa do miejsca wiązania z białkami**

Leki o silnym powinowactwie do wiązania się z białkami osocza:

Lek	% wiązania
Warfaryna	99,5
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (ibuprofen, naproksen)	99,0
Diazepam	97,0
Amitryptylina, chlorpromazyna, oksazepam, imipramina	96,0
Nortryptylina	95,0
Fenytoina	93,0
Kwas walproinowy	90,0

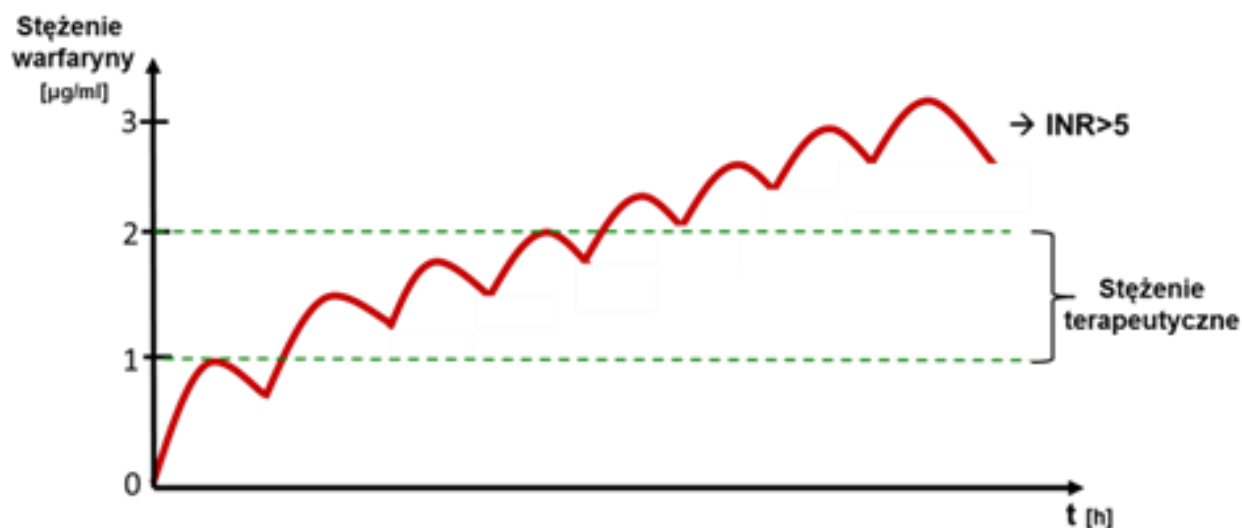
Przykłady interakcji na drodze wypierania leku z połączeń z białkami osocza

- **NLPZ + pochodne kumaryny** → wypieranie pochodnych kumaryny z połączeń z białkami, wzrost ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego
- **NLPZ + digoksyna** → wzrost stężenia digoksyny na skutek wypierania z połączeń z białkami oraz zmniejszenia wydalania przez nerki → zwiększenie siły działania i ryzyka wystąpienia działań niepożądanych
- **Kwas walproinowy + fenytoina** → wyparcie fenytoiny z połączeń z białkami i hamowanie jej metabolizmu; nasilenie działania i toksyczności fenytoiny
- **Sulfonamidy + pochodne kumaryny** → krwawienia
- **Fenylobutazon + sulfonamidy** → objawy toksyczne
- **Sulfonamidy, fenylbutazon, salicylany + doustne leki przeciwcukrzycowe** → śpiączka hipoglikemiczna

ZASTANÓW SIĘ:



Rycina przedstawia skutki interakcji warfaryny i NLPZ.



1. Zastanów się jaki jest potencjalny mechanizm tej interakcji?
2. Zastanów się jakie skutki kliniczne mogą być tej interakcji, co dla pacjenta oznacza $INR > 5$?
3. Zastanów się jak można zapobiec tej interakcji ($t_{0,5}$ warfaryny $\approx 40h$)?

- **pH środowiska a wiązanie leku z białkami osocza**
- **alkalizacja krwi zwiększa stopień wiązania leków, które są słabymi zasadami**
- **zakwaszenie krwi zwiększa stopień wiązania leków, które są słabymi kwasami**

Lek, który zmniejsza wiązanie z białkami z 99% do 95% będzie zwiększał stężenie aktywnego leku z 1% do 5% - pięciokrotny wzrost

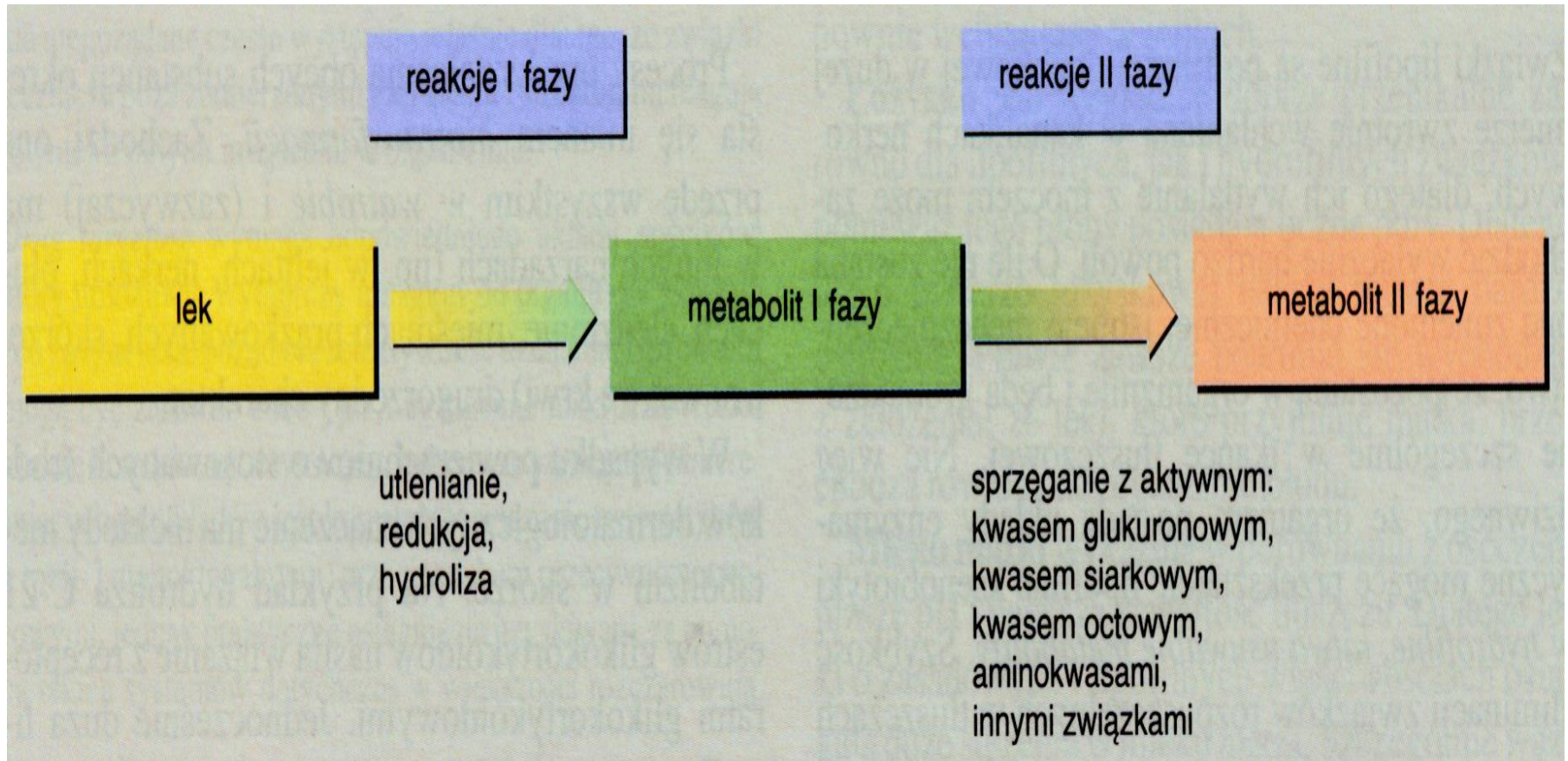
Może to zwiększyć znacząco stężenie aktywnego leku wówczas, kiedy większość leku znajduje się w osoczu, a nie w tkance.

Zatem opisane zjawisko będzie dotyczyło leków o niskiej objętości dystrybucji (V_d) np.:

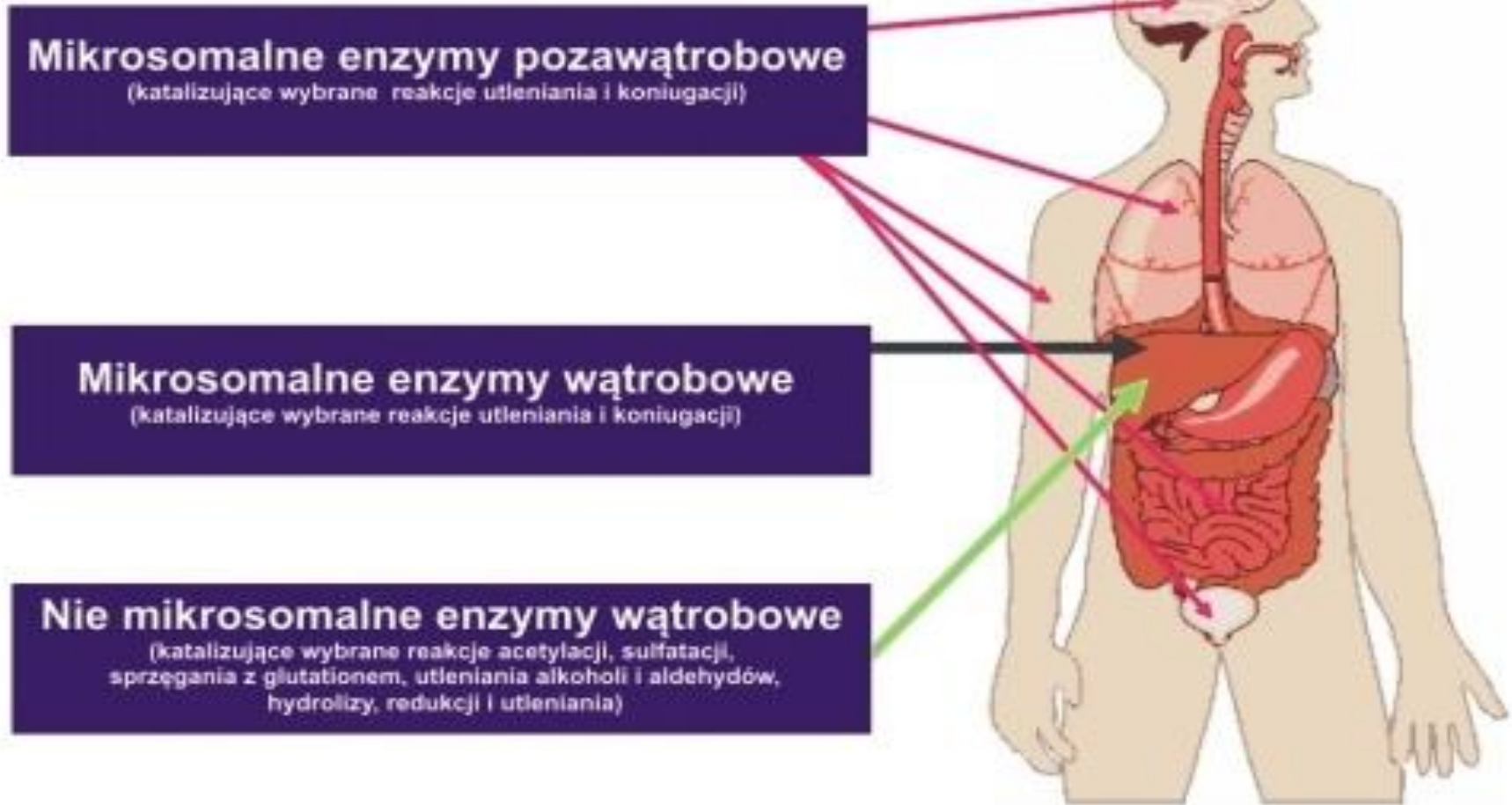
- **pochodnych sulfonilomocznika - tolbutamid**
(96% wiązania z białkami, V_d 10 litrów)
- **doustnych leków przeciwkrzepliwych - warfaryna**
(99% wiązania z białkami, V_d 9 litrów)
- **leku przeciwpadaczkowego - fenytoiny**
(90% wiązania z białkami, V_d 35 litrów)

*Na etapie
metabolizmu*

METABOLIZM



METABOLIZM



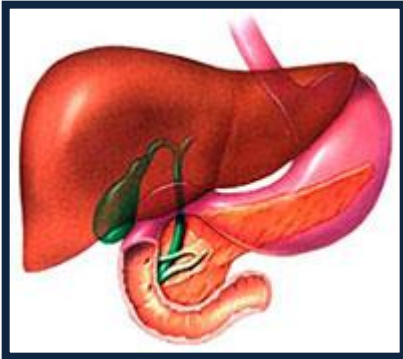
METABOLIZM LEKÓW

W następstwie procesu biotransformacji:

- ✓ może powstawać aktywny metabolit
- ✓ może powstać związek toksyczny
- ✓ może dojść do przekształcenia związku farmakologicznie nieczynnego w substancje o właściwościach leczniczych



Wysoko wyspecjalizowane enzymy CYP

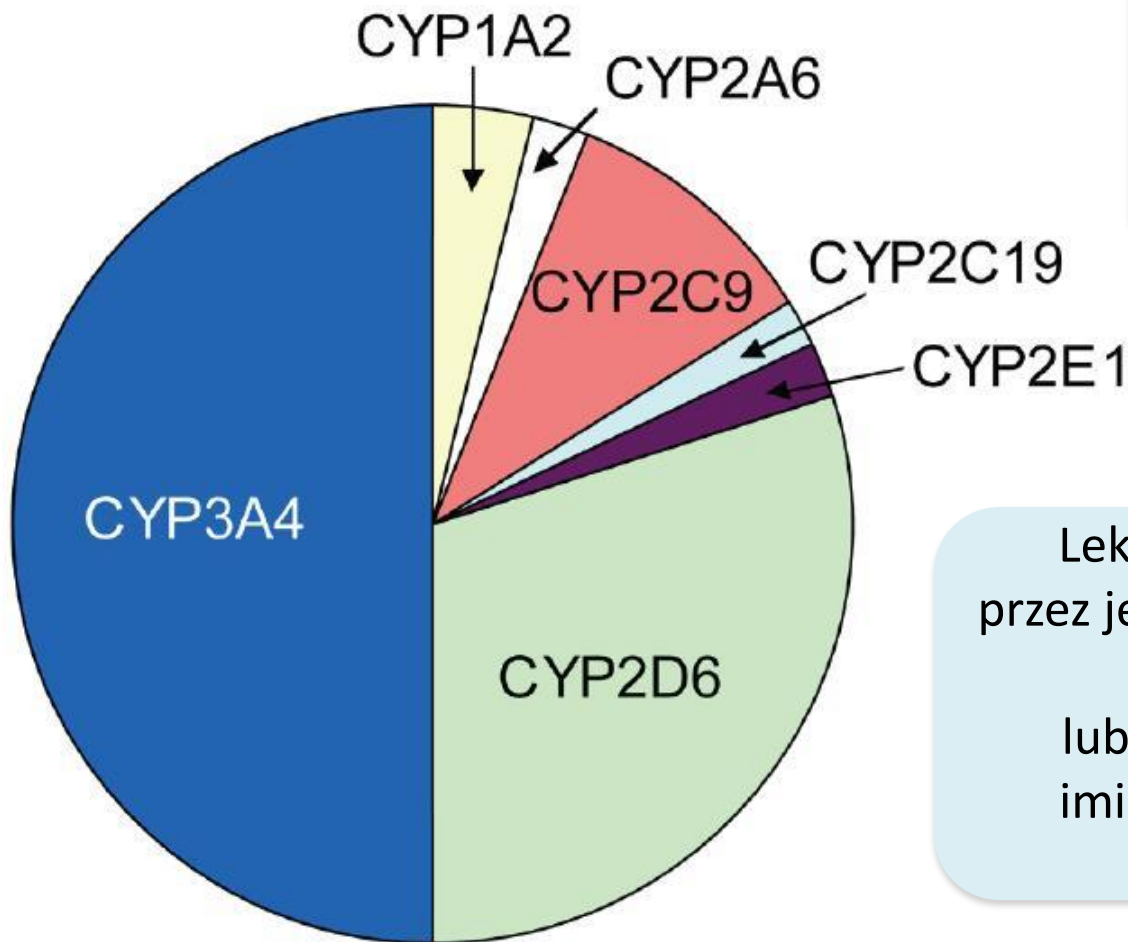


Spośród izoenzymów CYP około dziesięciu jest ważnych dla farmakoterapii. Różne izoenzymy różnią się swoistością w stosunku do substratu.



Podanie leku może przyspieszać lub hamować aktywność izoenzymu.

Udział izoenzymów cytochromu P450 w metabolizmie leków



Najważniejsze

CYP3A4 i CYP2D6

Leki mogą być metabolizowane przez jeden izoenzym, np. omeprazol – CYP2C19, lub przez różne izoenzymy, np. imipramina – CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19.

INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE

metabolizm

Ten sam lek może być:

- substratem
- induktorem
- inhibitorem aktywności danego enzymu lub różnych enzymów, zatem wpływać na metabolizm wielu różnych leków

Mechanizmy interakcji w zakresie metabolizmu leków

Inhibicja enzymatyczna

Indukcja enzymatyczna

Upośledzenie przepływu krwi przez wątrobą

Polimorfizm izoenzymów cytochromu P450



Inhibicja enzymatyczna

Zmniejszenie aktywności enzymatycznej (inhibicja), prowadzi do zwiększonego stężenia leku w osoczu oraz nasilenia jego działania

Substancje mogą hamować enzymy metabolizujące, działając poprzez różne mechanizmy:

Wiązanie substancji hamującej z systemem enzymatycznym

Konkurencję dwóch leków o to samo miejsce wiązania substratu (odwracalne)

Niekonkurencyjne wiązanie substancji hamującej z białkiem (odwracalne)

Grupy leków hamujące aktywność enzymów CYP450

- **Atypowe leki przeciwpsychotyczne**
- **Benzodiazepiny**
- **Cyklosporyna**
- **Statyny**
- **Warfaryna**
- **Amiodaron**
- **Leki przeciwpadaczkowe**
- **Leki przeciwdepresyjne**
- **Leki przeciwgruźlicze**
- **Makrolidy**
- **Inhibitory proteaz**

INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE - INHIBICJA

- **CYP 2C9**

Leki p/grzybicze (azole) + pochodne kumaryn (acenokumarol, warfaryna) → zahamowanie metabolizmu pochodnych kumaryn → wzrost INR, ryzyko krwawienia

INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE - INHIBICJA

- **CYP 3A4**

- Ciężka miopatia wskutek zwiększenia stężeń inhibitorów reduktazy HMG-CoA (statyny)

- Statyny + fibraty – zmniejszenie eliminacji statyn, zwiększenie stężenia w organizmie, kumulacja działania niepożądanego

INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE - INHIBICJA

flukonazol, werapamil, diltiazem, propafenon, chinidyna, rytonawir, neuroleptyki, pochodne fenotiazyny

hamują metabolizm TLPD:

- nasilają ich działanie
 - oraz zwiększają toksyczność – nasilają działanie kardiotoksyczne i antycholinergiczne
-
- Fenytoina, karbamazepina + werapamil, diltiazem, fluoksetyna
 - **hamowanie metabolizmu leków p/padaczkowych**, nasilenie ich działania i neurotoksyczności

INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE - INHIBICJA

Przykłady interakcji:

- Klarytromycyna + warfaryna → krwawienia
- Werapamil + tolbutamid → hipoglikemia
- Chloramfenikol + fenytoina → ataksja
- Flukonazol + warfaryna → krwawienie
- Itrakonazol + cyklosporyna → nefrotoksyczne
- Ketokonazol + simwastatyna → rabdomioliza

ZASTANÓW SIĘ:



Pacjent z migotaniem przedsionków stosuje przewlekle acenokumarol, dawkowanie adekwatnie do wartości INR (≈ 2). Z powodu zakażenia grzybiczego przełyku otrzymuje 2x dziennie flukonazol, w dawce 100 mg. Po dwóch dniach stosowania flukonazolu, pacjent obserwuje krwawienia podczas golenia czy mycia zębów. Pomiar INR wskazuje wartość 5,2.

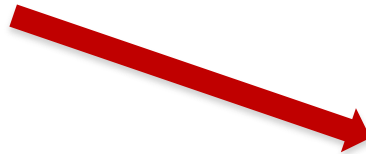
- 1. Zastanów się co jest przyczyną wzrostu INR?**
- 2. Zastanów się jaki jest mechanizm interakcji acenokumarol-flukonazol?**
- 3. Zastanów się jak można zapobiec tej interakcji ($t_{0,5}$ acenokumarolu $\approx 8-10$ h)?**



Indukcja enzymatyczna

Przyśpieszenie eliminacji wątrobowej - zwiększenie ilości enzymu w wątrobie i jelicie cienkim

Pobudzenie syntezy białek następuje po 5-10 dniach i zatrzymuje się ten proces po dalszych kilku od chwili wycofania induktorów



Zwiększona szybkość metabolizmu, a przez to zmniejszenie stężenia w osoczu leku metabolizowanego przez indukowany izoenzym

Zwiększenie klirensu metabolicznego wywołane indukcją może zostać zrównoważone przez:

- zwiększenie dawki leku
- a następnie zmniejszenia jego dawki w momencie odstawienia induktora

Indukcja enzymatyczna – konsekwencje

- **Zwiększona szybkość** biotransformacji leku
- **Skrócenie okresu półtrwania** leku
- **Zmniejszenie stężenia w osoczu** (długo stosowanego) leku metabolizowanego przez indukowany izoenzym
- **Efekty działania zależą od właściwości związku:**
 - jeśli metabolity są mniej aktywne od substancji wyjściowych – działanie ulega osłabieniu,
 - jeżeli metabolity są bardziej aktywne – wzmocnieniu

Jeżeli w celu wyrównania stężeń zostaje zwiększona dawka leku, po odstawieniu induktora stężenia we krwi mogą wzrosnąć **powyżej wartości toksycznych!**

INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE INDUKCJA

Przykłady:

- **Barbiturany, ryfampicyna + trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne**
 - zwiększenie matabolizmu TLPD, osłabienie ich działania
- **Karbamazepina + neuroleptyki**
 - pobudzenie aktywności izoenzymu CYP 3A4, nasilenie metabolizmu neuroleptyków, nasilenie objawów psychotycznych
- **Karbamazepina, barbiturany, ryfampicyna**
 - pobudzenie metabolizmu pochodnych benzodiazepiny, osłabienie ich działania
- **Ryfampicyna** - zwiększenie metabolizmu statyn
- **Barbiturany** – pobudzenie metabolizmu statyn, osłabienie ich działania

ZASTANÓW SIĘ:



Pacjent z migotaniem przedsionków stosuje przewlekle warfarynę. Ze względu na niedawno rozpoznaną padaczkę rozpoczął terapię karbamazepiną.

- 1. Zastanów się czy może dojść do interakcji leków i jaki jest możliwy mechanizm tej interakcji?**
- 2. Zastanów się jakie mogą być skutki jednoczesnego stosowania warfaryny i karbamazepiny?**
- 3. Zastanów się jak można zapobiec tej interakcji?**

Główne enzymy cytochromu P450 (CYP)

	Inhibitory	Induktory	Substraty
1A2	Amiodaron, Cymetydyna, Ciprofloksacyna, Fluwoksamina	Karbamazepina, Fenobarbital, Rifampicyna Insulina, Omeprazol , Benzopiren tytoń	Kofeina, Teofilina, R-Warfaryna, Tyzanidyna
2E1	Disulfiram Rytonawir	Etanol, Izoniazyd	Paracetamol, Halotan, Enfluran
2C9	Amiodaron, Fluoksetyna, Metronidazol, Trimetoprim Sulfametaksazol (Biseptol), Fenofibrat Izoniazyd, Flukonazol	Karbamazepina, Fenytoina, Fenobarbital, Rifampicyna	Karwedilol, Sartany, S-Warfaryna, Fluwastatyna, Diazepam, Omeprazol, NLPZ Amitryptylina

Główne enzymy cytochromu P450 (CYP)

	Inhibitory	Induktory	Substraty
2C19	Izoniazyd, Rytonawir, Fluwoksamina, Prazole Fluoksetyna, Ketokonazol, Indometacyna	Karbamazepina, Fenytoina, Rifampicyna Prednizon, Fenobarbital	Omeprazol, Fenytoina, Fenobarbital
2D6	Amiodaron, Difenhydramina, Rytonawir, Fluoksetyna, Klomipramina Metadon, Chinidyna, Amitryptylina, Haloperidol,	Brak znaczących induktorów Deksametazon	Karwedilol, Amitryptylina, Kodeina, Metoprolol, Haloperidol, Chloropromazyna, Metadon, Tramadol, cyklofosfamid, Amiodaron,
3A4	Diltiazem, Werapamil, Erytromycyna, Klaritromycyna, Rytonawir, Ketokonazol, Fibraty, Fluoksetyna	Karbamazepina, Fenytoina, Fenobarbital, Rifampicyna, Wyciąg z dziurawca	Blokery kanału Ca ²⁺ , statyny, Zolpidem, R-Warfaryna, Prednizon,

*Na etapie
wydalania*

Przypomnienie

Drogi wydalania leków

- **Nerkowa - najczęstszy sposób eliminacji leków, zależy od:**
 - Stopnia czynnościowego nerek
 - pH moczu
 - Resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych
- **Pozanerkowa - żółć, płuca, jelita, skóra, ślina, mleko, kał**

INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE

Zmiany w wydalaniu przez nerki:

- 1. Zmiany pH moczu**
- 2. Zmiany aktywnego transportu przez kanaliki nerkowe**
- 3. Zmiany w przepływie krwi przez nerki**

Leki zakwaszające mocz

Zmniejszenie jonizacji
leków kwaśnych

Zwiększenie jonizacji
leków zasadowych

Wzmożenie resorpcji

Osłabienie resorpcji

Hamowanie wydalania

Wzmożenie wydalania

**Wzmożenie
i przedłużenie działania**

Skrócenie ich działania

Leki alkalizujące mocz

Zwiększenie jonizacji
leków kwaśnych

Osłabienie resorpcji

Zwiększenie
wydalania

Skrócenie ich działania

Zmniejszenie jonizacji
leków zasadowych

Wzmocnienie resorpcji

Hamowanie
wydalania

**Wzmożenie
i przedłużenie działania**

Leki o charakterze kwasowym	Leki o charakterze zasadowym
Ampicylina	Amfetamina
Barbiturany	Aminofenazon
Fenylobutazon	Atropina
Penicylina	Erytromycyna
Salicylany	Prokaina
Sulfonamidy	Metyloksantyny

Znaczenie kliniczne zmian pH moczu

PROCEDURA	WYKORZYSTANIE
Wodorowęglan sodu przyspiesza wydalanie i skraca czas działania fenobarbitalu	W przypadku zatruc fenobarbitalem
Alkalizacja moczu pozwala <u>na zachowanie takiego samego działania leczniczego i obniżenia dawki antybiotyków zasadowych</u>	W przypadku leczenia antybiotykami zasadowymi: gentamycyną i kanamycyną
Zakwaszanie moczu <u>zwiększa siłę działania antybiotyków o charakterze kwaśnym</u>	W przypadku leczenia antybiotykami kwasowymi: ampicyliną i nowobiocyną

Konkurencja między lekami **o układ przenośnikowy**

Białka transportujące leki:

- **glikoproteina P**
- **OATs (transportery anionów organicznych)**
- **OCTs (transportery kationów organicznych)**

Konkurencja między lekami o układ przenośnikowy może prowadzić do zmniejszenia ich wydalania z moczem

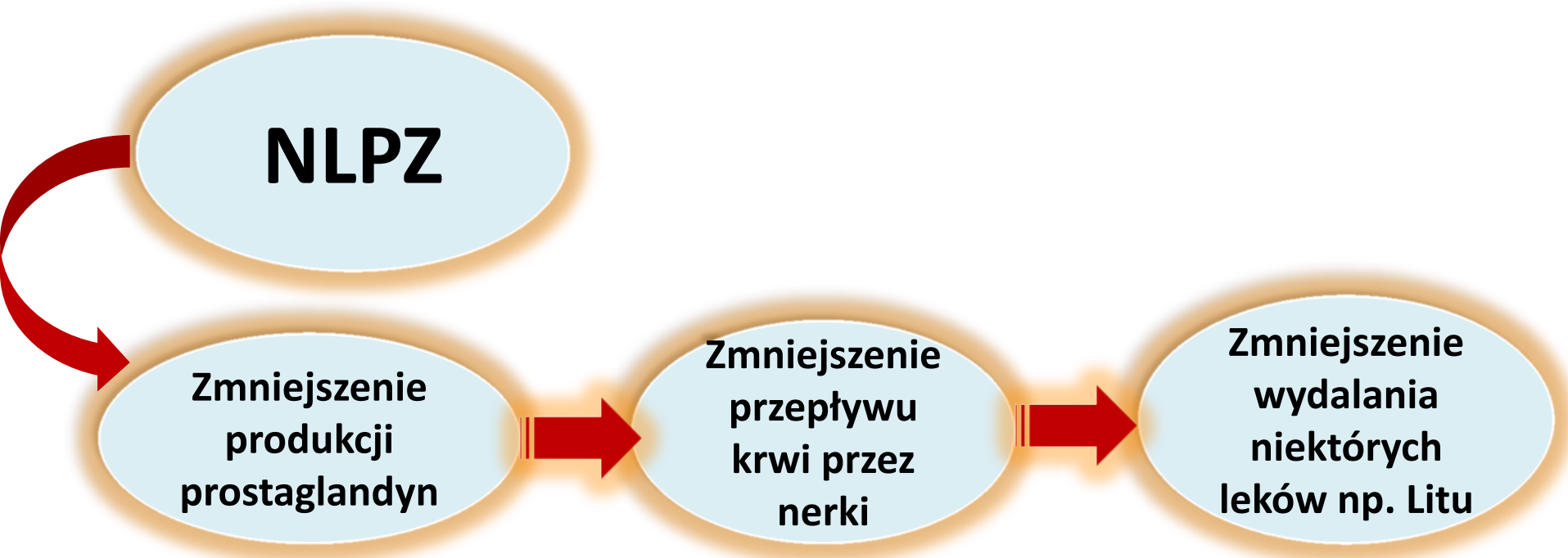
Probenecid **Blokuje wydalanie** **Penicyliny**
Indometacyny
Cefazoliny
Metotreksatu

Kw. Para-aminosalicylowy **Ogranicza wydalanie** **Izoniazylu**

Kw. acetylosalicylowy **Hamuje wydalanie** **Metotreksatu**

Zmiany w przepływie krwi przez nerki

Przepływ krwi przez nerki kontrolowany m.in. przez prostaglandyny



Terapia litem

Połączenia przy których powinno się częściej monitorować stężenie litu w surowicy z uwagi na zmiany wydalania litu:

- diuretyki tiazydowe i pętlowe
- niesteroidowe leki przeciwzapalne
- inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora AT₁

Diuretyki

Przyspieszają wydalanie innych leków,
zmniejszanie ich stężenie nawet poniżej
stężenia terapeutycznego

! zjawisko to może zostać wykorzystane w celu
zmniejszenia nefrotoksyczności leków wydalanych
przez nerki *np. mannitol zmniejsza cytotoksyczność
cisplatyny*

ZASTANÓW SIĘ:



**Jakie konsekwencje może mieć
stosowanie ziół moczopędnych przez
osoby w podeszłym wieku?**

Interakcje w trakcie wydalania leków z żółcią

– krążenie wątrobowo-jelitowe

LEKI

**W postaci sprzężonych metabolitów
II fazy biotransformacji**

W postaci niezmienionej

- wydalane z żółcią do jelita
- lub wydalenie z kałem

Wchłonięcie do krwi - krążenie wątrobowo-jelitowe

**Enzymy
hydrolityczne
bakterii flory
jelitowej**

**Metabolity
w dalszych
odcinkach
jelita**

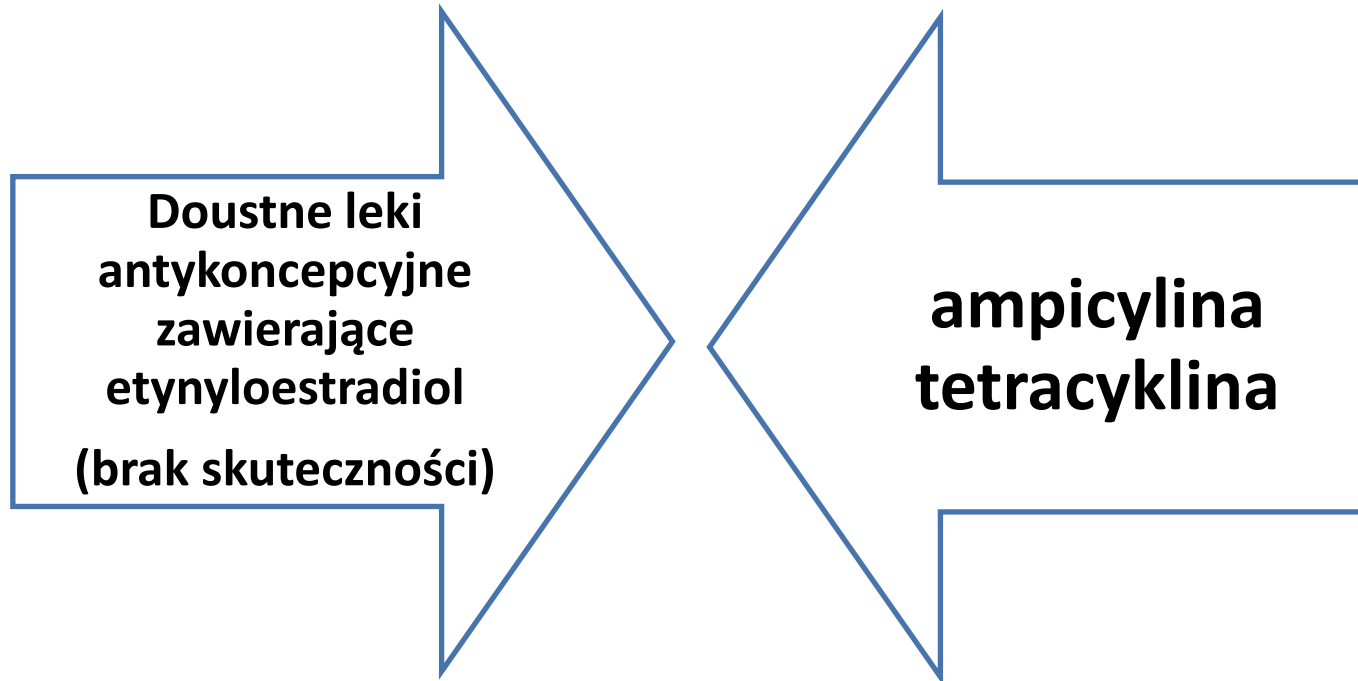
**Rozszczepienie
metabolitów II
fazy
biotransformacji**

**Wchłonięcie
uwolnionego
środka czynnego
(krążenie
wątrobowo-
jelitowe)**

ZASTANÓW SIĘ:



Przykłady interakcji



Jaki jest potencjalny mechanizm tej interakcji (weź pod uwagę krążenie wątrobowo-jelitowe)?

WYJAŚNIENIE:



Doustne leki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol, podlegają metabolizmowi II fazy (sprzężanie z kwasem glukuronowym)

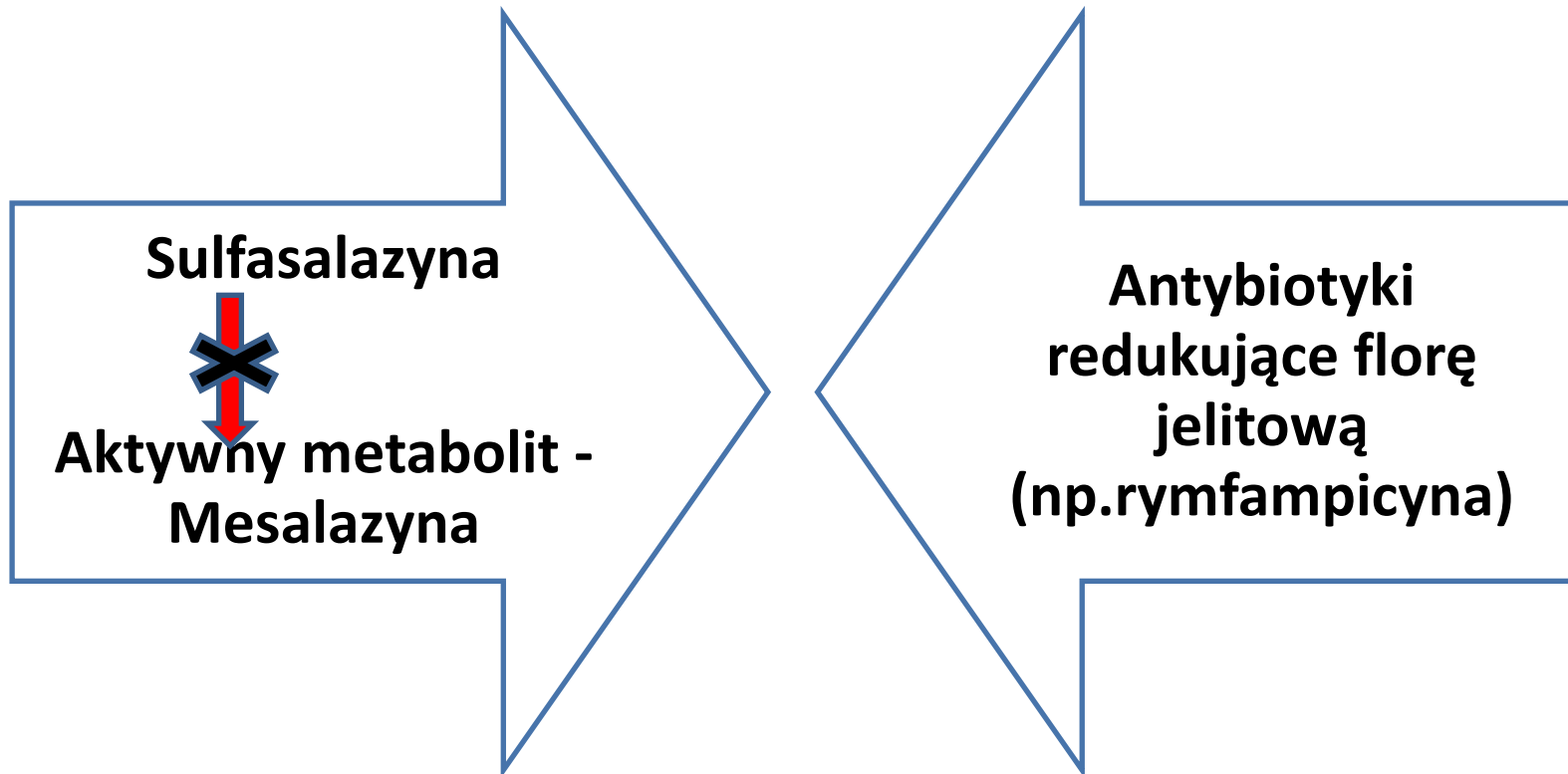
- koniugaty wydalone są z żółcią do jelita**
- pod wpływem flory bakteryjnej wiązania w koniugatach zostają zhydrolizowane**
- wolny etynyloestradiol zostaje ponownie wchłonięty do krwi (krążenie wątrobowo-jelitowe).**

Antybiotykoterapia powoduje eradykację flory bakteryjnej i zaburzenie krążenia wątrobowo-jelitowego etynyloestradiolu, a tym samym spadek jego dostępności biologicznej i osłabiony efekt farmakologiczny.

ZASTANÓW SIĘ:



Przykłady interakcji



Jaki jest potencjalny mechanizm tej interakcji?

PODSUMOWANIE

Kliniczne aspekty interakcji leków

Interakcja w zakresie		Aspekt terapeutyczny	Aspekt toksykologiczny
Wchłaniania leków	Zwiększenie	Zwiększenie wchłaniania leków trudno wchłaniających się	
	Zmniejszenie	Zmniejszenie wchłaniania leków w celu przedłużenia ich działania	Hamowanie wchłaniania (z przewodu pokarmowego) trucizn
Wiązania przez białka	Zwiększenie (wycofanie „wypieraczy”)	Niebezpieczeństwo zmniejszenia efektów leczniczych	
	Zmniejszenie (zastosowanie „wypieraczy”)		Niebezpieczeństwo objawów toksycznych Zwiększenie eliminacji trucizn

Interakcje w zakresie		Aspekt terapeutyczny	Aspekt toksykologiczny
Transportu błonowego	Wzmożenie (aktywatory)	Wzmożenie efektów terapeutycznych	
	Zahamowanie (inhibitory)	Niebezpieczeństwo zmniejszenia efektów leczniczych	Zmniejszenie efektów toksycznych (?)
Metabolizmu	Wzmożenie (induktory)	Niebezpieczeństwo zmniejszenia efektów leczniczych	
		Leczenie zespołu policystycznych jajników i zespołu Gilberta#	
	Zahamowanie (inhibitory)	Możliwość przedłużenia działania leków	Niebezpieczeństwo objawów toksycznych
Wydalania (nerkowego)	Wzmożenie		Zwiększenie eliminacji trucizn
	Zahamowanie	Przedłużenie działania leków	

spowodowany mutacją genu *UGT1A1* w *locus* 2 q37, który koduje glukuronylotransferazę (UGT). Prowadzi to do zaburzenia sprzężenia bilirubiny w hepatocytach