

FARMAKOKINETYKA
– SEMINARIUM 5

INTERAKCJE
FARMAKOKINETYCZNE LEKÓW

Cz II



PRZYPADKI KLINICZNE

Opis przypadku:

71-letni pacjent cierpi od lat z powodu przewlekłej niewydolności serca i dlatego przyjmuje regularnie **digoksyne** (Digoxin).

W związku z utrzymującym się ostrym bakteryjnym zapaleniem płuc w przebiegu infekcji górnych dróg oddechowych chory otrzymuje już od 10 dni **antybiotyk makrolidowy** – klarytromycynę (Klacid).

Chory zgłosił się na SOR skarżąc się na zawroty głowy, zaburzenia widzenia kolorów, nudności i kołatanie serca.

O czym mogą świadczyć objawy:

- **zaburzenia rytmu serca**
- **nudności, zawroty głowy, zaburzenie widzenia barw?**

Antybiotyki makrolidowe mogą u 10-15% chorych leczonych glikozydami nasercowymi już po kilku dniach terapii nasilić działanie digoksyny (↑ **digoksyny w osoczu**) i zwiększyć ryzyko zatrucia tym lekiem.

Objawy:

- zaburzenia rytmu serca
- nudności, zawroty głowy, osłabienie, zaburzenie widzenia barw i ograniczenie pola widzenia

Efekt makrolidów (interakcja) może być związany z:

❖ **zahamowaniem jelitowej glikoproteiny P** → ↑ stężenia digoksyny

❖ eradykacją bakterii jelitowych *Eubacterium lentum*, szczepu odpowiedzialnego za **metabolizm glikozydów nasercowych** jeszcze w jelitach → eradykacja bakterii → ↑ stężenia digoksyny

(jednak kolonizacja jelit tymi bakteriami obserwowana jest tylko u niektórych pacjentów)

Interakcja farmakokinetyczna związana z białkami transportowymi i metabolizmem



Należy rozważyć redukcję dawki antybiotyku lub zamianę antybiotyku np. na amoksycylinę (brak interakcji)

Opis przypadku:

55-letni chory z padaczką jest leczony **karbamazepiną**. Po zabiegu chirurgicznym w obrębie naczyń choremu zalecono pochodną kumaryny – **warfarynę** jako lek przeciwzakrzepowy.

Bardzo duże dawki warfaryny obniżyły współczynnik Quicka w stopniu niewystarczającym, do 40% (INR=1,8).

Pacjent jest poza tym uzależniony od alkoholu.

Dlaczego działanie warfaryny było osłabione?

Zarówno **karbamazepina** jak i **alkohol indukują aktywność enzymów mikrosomalnych** wątroby, które odpowiadają za metabolizm kumaryn (CYP2C9 i CYP3A4). Przyspieszony metabolizm **skraca biologiczny okres półtrwania i zmniejszenie stężenia osoczowego warfaryny.**

Efekt indukcji enzymatycznej, z uwagi na konieczność zsyntetyzowania białek, **pojawia się po dniach lub tygodniach i utrzymuje się długo po odstawieniu induktora.** Parametry krzepnięcia krwi (INR) powinny być monitorowane, a dawka warfaryny, w oparciu o ich wartość, zwiększana.

→ **Interakcja farmakokinetyczna związana z metabolizmem**

Opis przypadku:

51-letni mężczyzna po przebytych 6 lat temu ostrym zawale mięśnia sercowego, został przyjęty do szpitala z podejrzeniem aspergilozy płuc.

Pacjent stosował zachowawczo **klopidogrel** w skojarzeniu z **ASA**, w profilaktyce przeciwzakrzepowej. Podczas hospitalizacji zastosowano **worikonazol** w dawce 4 mg/kg m.c., we wlewie dożylnym.

W trakcie leczenia wykonano rutynowe testy PFA, które wykazały niedostateczne działanie zastosowanej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Dlaczego profilaktyka przeciwzakrzepowa była niewystarczająca?

- **Worikonazol jest inhibitorem CYP 2C19**
- **Klopidogrel jest prolekiem metabolizowanym przez CYP 2C19**
 - **Interakcja farmakokinetyczna związana z inhibicją metabolizmu proleku**

Opis przypadku:

63-letnia kobieta, leczona **warfaryną** w dawce 5 mg dziennie, INR pomiędzy 2 a 3, przyjmująca **torasemid** w dawce 5 mg na dobę oraz **monoazotan izosorbidu** w dawce 50 mg raz na dobę, dostała napadu migotania komór.

Wezwany zespół pogotowia podjął akcję ratunkową, podając rutynowo **amiodaron** w iniekcji dożylniej w dawce 300 mg na 10 ml roztworu 5% glukozy.

Pacjentkę zacewnikowano celem kontroli bilansu płynów. Po kilku minutach nastąpiło rozległe krwawienia z pęcherza moczowego.

Co mogło być przyczyną krwawienia?

1. Amiodaron silnie wiąże się z albuminami osocza (>95%)
2. Warfaryna jest wypierana z połączeń z białkami przez amiodaron
3. Inwazyjne procedury (np. cewnikowanie) mogą dodatkowo zwiększać ryzyko krwawienia (kliniczne objawy interakcji)

→ **Interakcja farmakokinetyczna związana z dystrybucją – wiązanie z białkami**

Opis przypadku:

70-letnia kobieta, z historią migreny i ciężkiej depresji, w przebiegu z bezsennością i lękiem od 20 roku życia, narzekała na napięciowy ból głowy.

Podczas jednego z ataków migreny zastosowała **kodeinę**.

W terapii choroby podstawowej przyjmowała **wenlafaksynę** i **diazepam**. Niekiedy bez konsultacji z lekarzem również **ryzatryptan**.

Po ok. 30 h od przyjęcia kodeiny u pacjentki wystąpiły następujące objawy: nerwowość, pobudzenie, drażliwość, mania, dezorientacja, drgawki, nadmierna potliwość.

Co mogło być przyczyną wystąpienia objawów neurologicznych?

Zespół serotoninergiczny w przebiegu zatrucia lekami (nadmierne pobudzenie receptorów 5-HT_{2A} i 5-HT_{1A})

Potencjalne interakcje:

- Wenlafaksyna – ryzatryptan (nadmierne pobudzenie 5-HT)
- Ryzatryptan – kodeina (ryzatryptan hamuje CYP2D6)
- Wenlafaksyna – kodeina (wenlafaksyna hamuje CYP2D6)
- Diazepam – kodeina (wzrost ryzyka depresji OUN)

→ **Interakcja farmakokinetyczna (metabolizm)
i farmakodynamiczna (nadmierne pobudzenie receptorów
5-HT)**

Opis przypadku:

50-letnia kobieta, przyjmująca **lit** (dawka dobową 500 mg), otrzymała z powodu zakażenia pochwy **metronidazol** w postaci tabletek dopochwowych i **ibuprofen** (doustnie), z powodu dolegliwości bólowych.

Po 2 dniach u pacjentki wystąpiły zaburzenia mowy, zawroty głowy i mrowienie w kończynach górnych.

Wykonano pomiar stężenia litu we krwi, uzyskując wynik 1,5 mmol/l (zakres terapeutyczny 0,6-1 mmol/l).

Co mogło być przyczyną wystąpienia dolegliwości?

Objawy zatrucia solami litu

Interakcja litu i NLPZ-u, wywołana zmniejszeniem syntezy nerkowych prostaglandyn i zmniejszoną perfuzją nerkową, co zmniejszyło eliminację litu

→ Interakcja farmakokinetyczna na etapie wydalania

Opis przypadku:

74-letniej mężczyzna przyjmujący **digoksynę** przez 10 lat miał wartości oznaczanych stężeń w surowicy w zakresie normy 0,9-2,2 ng/ml.

Po zażyciu preparatu zawierającego wyciąg z korzenia **Siberian ginseng** stężenie digoksyny zwiększyło się do 5,2 ng/ml. Mimo to, u pacjenta nie obserwowano objawów zatrucia.

Co mogło być przyczyną wystąpienia toksycznych stężeń digoksyny przy braku objawów klinicznych?



- Obecność **immunoreaktywnej substancji digoksynopodobnej** - *digoxin-like immunoreactive substance (DLIS)*
- DLIS może być przyczyną nieprawidłowych odczytów stężenia digoksyny!
- Reakcję taką mogą dawać: spironolakton, kanrenon, kanreonian potasu, produkty medycyny chińskiej (np. żeń-szeń)

ZASTANÓW SIĘ:



W jaki sposób farmaceuta apteczny może ograniczyć ryzyko zaistnienia interakcji farmakokinetycznych u pacjenta?



Pamiętaj, że możesz:

- **przeanalizować leki, suplementy diety, zioła, które stosuje pacjent (przegląd lekowy)**
- **zalecić czasowe odstawienie leku (uwaga: jeśli jest to lek OTC, w przypadku leków Rx poinformuj lekarza o interakcji)**
- **włączyć dodatkowy lek zapobiegający działaniom niepożądanym (np. wydanie leku OTC działającego gastroprotekcyjnie)**
- **zalecić modyfikację schematu dawkowania i rozdzielenie w czasie przyjmowanych leków**
- **zalecić obserwację (samokontrola objawów np. krwawienia) i udzielić wskazówek co do postępowania w razie wystąpienia konkretnych działań niepożądanych**
- **wydać specjalne zalecenia żywieniowe**

Sprawdź!



Dobre narzędzie do wyszukiwania interakcji leków:

www.drugs.com

→ Zakładka: *Interactions checker*

→ Zakładka: *Professional*

- waga interakcji: „major”, „moderate”, „minor”
- opis interakcji, mechanizm
- zalecane postępowanie, alternatywa leczenia



NAJCZĘSTSZE INTERAKCJE LEKÓW IDENTYFIKOWANE PRZEZ FARMACEUTÓW W POLSKICH APTEKACH

*Na podstawie wyników projektu „Pilotaż wdrożenia opieki farmaceutycznej z praktykami grupy opieka.farm”
Kongres „Opieka farmaceutyczna od zaraz: leki i choroby wieku podeszłego”
15.12.2019r.*

1. Doustne GKS + NLPZ

Interakcja dotyczy wszystkich doustnych GKS przyjmowanych razem z NLPZ

Doustne GKS:	Przykłady NLPZ:
<ul style="list-style-type: none">• prednizon• prednizolon• metyloprednizolon	<ul style="list-style-type: none">• diklofenak• ibuprofen• naproksen• piroksykam• meloksykam• ketoprofen• nimesulid

Konsekwencje kliniczne:

Wzrost ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego.

Sugerowana interwencja:

Zalecane jest leczenie gastroprotekcyjne – do czasu wizyty u lekarza można zalecić dostępne OTC inhibitory pompy protonowej.

2. SSRI/SNRI + NLPZ

Interakcja dotyczy wszystkich leków hamujących wychwyt zwrotny serotoniny i wszystkich NLPZ

SSRI/NSRI:	Przykłady NLPZ:
SSRI: <ul style="list-style-type: none">• paroksetyna• fluoksetyna• citalopram• escitalopram• sertralina	<ul style="list-style-type: none">• diklofenak• ibuprofen• naproksen• piroksykam• meloksykam• ketoprofen• nimesulid
NSRI: <ul style="list-style-type: none">• duloksetyna• wenlafaksyna	

Konsekwencje kliniczne:

Wzrost ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego.

Sugerowana interwencja:

Zalecane jest leczenie gastroprotecyjne – do czasu wizyty u lekarza można zalecić dostępne OTC inhibitory pompy protonowej.

3. Tryptany + alkaloidy sporyszu

Interakcja dotyczy wszystkich tryptanów i alkaloidów sporyszu

Tryptany:	Alkaloidy sporyszu:
<ul style="list-style-type: none">• sumatryptan	<ul style="list-style-type: none">• ergotamina• dihydroergotamina

Konsekwencje kliniczne:

Wzrost ryzyka obkurczenia naczyń krwionośnych i zwężenia tętnic wieńcowych, a także ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego.

Sugerowana interwencja:

Zalecany jest bezwzględny odstęp w czasie między 2 grupami leków (min. 24-godzinny).

W razie nieskuteczności któregoś z leków, można zalecić połączenie tryptanów z NLPZ (np. naproksenem).

4. Statyny + leki p/grzybicze

Interakcja dotyczy simwastatyny i lowastatyny oraz leków p/grzybiczych z grupy azoli

Statyny:	Leki przeciwgrzybicze:
<ul style="list-style-type: none">• simwastatyna• lowastatyna	<ul style="list-style-type: none">• itrakonazol• mikonazol• ketokonazol

Konsekwencje kliniczne:

Wzrost ryzyka rabdomiolizy, co może prowadzić do niewydolności nerek i śmierci. Łączenie tych leków jest bezwzględnie przeciwwskazane (ketokonazol jest inhibitorem CYP3A4, który metabolizuje lowastatynę i simwastatynę).

Sugerowana interwencja:

Zalecane jest przed przyjęciem leku p/grzybiczego odstawienie statyny i powrót do statyny po upływie 14 dni od zakończenia leczenia grzybicy.

Alternatywą jest zmiana leku p/grzybiczego lub statyny (np. na atorwastatynę, rozuwastatynę – nie są metabolizowane przez CYP3A4) – konieczna konsultacja z lekarzem!

5. Opioidy + benzodiazepiny

Interakcja dotyczy wszystkich opioidów i benzodiazepin

Przykłady opioidów:	Przykłady benzodiazepin:
<ul style="list-style-type: none">• kodeina• morfina• oksykodon• bupronorfina• fentanyl• metadon• petydyna• tramadol	<ul style="list-style-type: none">• alprazolam• diazepam• lorazepam• temazepam• bromazepam• klorazepam

Konsekwencje kliniczne:

Wzrost ryzyka depresji oddechowej, co może prowadzić do śmierci. Łączenie tych leków powinno być ściśle monitorowane przez jednego specjalistę.

Sugerowana interwencja:

Jeśli leczenie jest ustawione i kontrolowane przez lekarza, nie należy interweniować. Jeśli pacjent stosuje benzodiazepiny i prosi o lek OTC z kodeiną, należy zasugerować inny preparat.

6. Opioidy + gabapentynoidy

Interakcja dotyczy wszystkich opioidów i gabapentynoidów

Przykłady opioidów:	Gabapentynoidy:
<ul style="list-style-type: none">• kodeina• morfina• oksykodon• bupronorfina• fentanyl• metadon• petydyna• tramadol	<ul style="list-style-type: none">• gabapentyna• pregabalina

Konsekwencje kliniczne:

Wzrost ryzyka depresji oddechowej, co może prowadzić do śmierci. Łączenie tych leków powinno być ściśle monitorowane przez jednego specjalistę.

Sugerowana interwencja:

Jeśli leczenie jest ustawione i kontrolowane przez lekarza, nie należy interweniować. Jeśli pacjent stosuje gabapentynoidy i prosi o lek OTC z kodeiną, należy zasugerować inny preparat.

7. NLPZ + leki p/płytkowe

Interakcja dotyczy łączenia leków p/płytkowych z NLPZ w każdej dawce

Leki przeciw płytkowe:	Przykłady NLPZ:
<ul style="list-style-type: none">• ASA w każdej dawce• tiklopidyna• klopidoogrel• tikagrelol• prasugrel	<ul style="list-style-type: none">• diklofenak• ibuprofen• naproksen• piroksydam• meloksydam• ketoprofen• nimesulid

Konsekwencje kliniczne:

Wzrost ryzyka krwawień.

Sugerowana interwencja:

Rozważyć konieczność stosowania NLPZ doustnych (→ stosowanie miejscowe).

W przypadku konieczności stosowania NLPZ doustnie, zalecane jest leczenie gastroprotekcyjne – do czasu wizyty u lekarza można zalecić dostępne OTC inhibitory pompy protonowej.

8. Klarytromycyna/erytromycyna + simwastatyna-lowastatyna

Interakcja dotyczy klarytromycyny i erytromycyny oraz simwastatyny i lowastatyny

Makrolidy:	Statyny:
<ul style="list-style-type: none">• klarytromycyna• erytromycyna	<ul style="list-style-type: none">• simwastatyna• lowastatyna

Konsekwencje kliniczne:

Wzrost ryzyka rabdomiolizy, co może prowadzić do niewydolności nerek i śmierci. Łączenie tych leków jest bezwzględnie przeciwwskazane (klarytromycyna i erytromycyna są inhibitorami CYP3A4, który metabolizuje lowastatynę i simwastatynę).

Sugerowana interwencja:

Zalecane jest przed przyjęciem antybiotyku odstawienie statyny i powrót do statyny po upływie 14 dni od zakończenia leczenia antybiotykiem. Alternatywą jest zmiana antybiotyku lub statyny (np. na prawastatynę, rozuwastatynę – nie są metabolizowane w istotnym stopniu przez CYP3A4) – konieczna konsultacja z lekarzem!

9. Warfaryna/acenokumarol + antybiotyki i chemioterapeutyki

Interakcja dotyczy wszystkich antagonistów wit. K oraz klarytromycyny i erytromycyny oraz kotrymoksazolu

Antagoniści wit. K:	Makrolidy/chemioterapeutyk:
<ul style="list-style-type: none">• acenokumarol• warfaryna	<ul style="list-style-type: none">• klarytromycyna• erytromycyna• kotrymoksazol

Konsekwencje kliniczne:

Wzrost ryzyka krwawienia, wydłużenie INR.

Sugerowana interwencja:

Przypomnij pacjentowi, który stosuje te leki o kontroli INR, a także samokontroli (obserwacja pojawiających się drobnych wybroczyn, siniaków, krwawień np. w czasie mycia zębów czy golenia).

10. Warfaryna/acenokumarol + ASA lub paracetamol

Interakcja dotyczy wszystkich antagonistów wit. K oraz ASA w dawkach p/bólowych i p/gorączkowych a także paracetamolu

Antagoniści wit. K:	Leki p/bólowe i p/gorączkowe:
<ul style="list-style-type: none">• acenokumarol• warfaryna	<ul style="list-style-type: none">• ASA• paracetamol

Konsekwencje kliniczne:

Wzrost ryzyka krwawienia, wydłużenie INR.

Sugerowana interwencja:

Przypomnij pacjentowi o kontroli INR, a także samokontroli (obserwacja pojawiających się drobnych wybroczyn, siniaków, krwawień np. w czasie mycia zębów czy golenia).

11. Cyprofloksacyna/norfloksacyna + teofilina

Interakcja dotyczy tylko cyprofloksacyny i norfloksacyny oraz teofiliny

Fluorochinolony:	Metyloksantyny:
<ul style="list-style-type: none">• cyprofloksacyna• norfloksacyna	<ul style="list-style-type: none">• teofilina

Konsekwencje kliniczne:

Wzrost zatrucia teofiliną (wzrost biodostępności teofiliny)

Sugerowana interwencja:

Konieczna konsultacja z lekarzem w celu obniżenia dawki teofiliny, do czasu wizyty u lekarza obserwacja objawów zatrucia: mdłości, wymioty, tachykardia.

12. Tyzanidyna + leki hipotensyjne

Interakcja dotyczy jedynie tyzanidyny oraz leków hipotensyjnych

Lek miorelaksacyjny:	Lek hipotensyjny:
<ul style="list-style-type: none">tyzanidyna	<ul style="list-style-type: none">ACE-Isartanybeta-blokeryklonidyna

Konsekwencje kliniczne:

Ryzyko spadku ciśnienia krwi.

Sugerowana interwencja:

Poinformuj pacjenta o możliwym spadku ciśnienia krwi (kontrola RR), obserwacja objawów: zawroty głowy, osłabienie, niedociśnienie. Konsultacja z lekarzem w celu zmniejszenia dawki tyzanidyny.

13. NLPZ + NLPZ

Interakcja dotyczy wszystkich NLPZ (duplikowanie NLPZ)

Przykłady NLPZ:	Przykłady NLPZ:
<ul style="list-style-type: none">• diklofenak• ibuprofen• naproksen• piroksykam• meloksykam• ketoprofen• nimesulid	<ul style="list-style-type: none">• diklofenak• ibuprofen• naproksen• piroksykam• meloksykam• ketoprofen• nimesulid

Konsekwencje kliniczne:

Ryzyko działań niepożądanych – krwawienia z przewodu pokarmowego i niewydolność nerek.

Sugerowana interwencja:

Poinformuj pacjenta o ryzyku działań niepożądanych w przypadku jednoczesnego stosowania 2 leków z tej samej grupy, zaleć stosowanie drugiego leku po ukończeniu leczenia pierwszym.

14. Cholinolityk + cholinolityk

Interakcja dotyczy stosowania więcej niż jednego cholinolityku w grupie pacjentów 65+

Przykłady cholinolityków:

Leki na nietrzymanie moczu, np.:

- oksybutynina, tolterodyna

Leki przeciwko zespołom parkinsonskim:

- prydynol, biperyden

Leki rozkurczające mięśnie gładkie:

- atropina, hioscyna

Antydepresanty:

- amitryptylina, klomipramina, doksepina, paroksetyna

Leki antyhistaminowe I generacji:

- klemastyna, dimenhidrynat, difenhydramina, hydroksyzyna, chlorfeniramina

Leki przeciwpsychotyczne:

- promazyna, klozapina, olanzapina

Przykłady cholinolityków:

Leki na nietrzymanie moczu, np.:

- oksybutynina, tolterodyna

Leki przeciwko zespołom parkinsonskim:

- prydynol, biperyden

Leki rozkurczające mięśnie gładkie:

- atropina, hioscyna

Antydepresanty:

- amitryptylina, klomipramina, doksepina, paroksetyna

Leki antyhistaminowe I generacji:

- klemastyna, dimenhidrynat, difenhydramina, hydroksyzyna, chlorfeniramina

Leki przeciwpsychotyczne:

- promazyna, klozapina, olanzapina

Konsekwencje kliniczne:

Wzrost ryzyka: zaparc, suchości w ustach, zatrzymania moczu, pogłębienia demencji i zaburzeń funkcji poznawczych, hipotonii ortostatycznej, upadków. Stosowanie więcej niż jednego cholinolityku u osób w wieku > 65 r.ż. jest niewłaściwe (wg kryteriów Beers'a)

Sugerowana interwencja:

W przypadku 2 leków Rx poinformuj pacjenta o ryzyku działań niepożądanych w przypadku jednoczesnego stosowania 2 leków z tej samej grupy, należy zalecić samokontrolę objawów.

Jeśli pacjent stosuje cholinolityk i prosi o preparat OTC zawierający inny cholinolityk (np. lek antyhistaminowy I generacji), należy zasugerować inny preparat.

15. Warfaryna/acenokumarol + NLPZ

Interakcja dotyczy wszystkich antagonistów wit. K oraz wszystkich NLPZ

Antagoniści wit. K:	Przykłady NLPZ:
<ul style="list-style-type: none">• acenokumarol• warfaryna	<ul style="list-style-type: none">• diklofenak• ibuprofen• naproksen• piroksykam• meloksykam• ketoprofen• nimesulid

Konsekwencje kliniczne:

Wzrost ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego, wydłużenie INR.

Sugerowana interwencja:

Przypomnij pacjentowi o kontroli INR, a także samokontroli (obserwacja pojawiających się drobnych wybroczyn, siniaków, krwawień np. w czasie mycia zębów czy golenia, fusowate wymioty, smolisty stolec).

Jeśli pacjent stosuje antagonistę wit. K i prosi o preparat OTC zawierający NLPZ, należy zasugerować preparat miejscowy lub paracetamol.

16. Sildenafil + nitraty

Interakcja dotyczy wszystkich inhibitorów fosfodiesterazy 5 i azotanów

Inhibitory fosfodiesterazy 5:	Azotany:
<ul style="list-style-type: none">• sildenafil• tadalafil• wardenafil• awanafil	<ul style="list-style-type: none">• nitrogliceryna• diazotan izosorbidu• tetraazotan pentaerytrolu

Konsekwencje kliniczne:

Ryzyko nagłego spadku ciśnienia, może prowadzić do zawału serca.

Sugerowana interwencja:

Należy zalecić odstęp w czasie:

✓ Nie powinien stosować nitratu przed upływem:

- 24 h od zażycia sildenafilu
- 48 h od zażycia tadalafilu
- 12 h od zażycia awanafilu

✓ Nie powinien zażywać inhibitora przed upływem 24 h od przyjęcia nitratu

17. ARB/ACE-I + diuretyki + NLPZ („triple whammy”)

Interakcja dotyczy łączenia leków z 3 grup

ARB/ACE-I:	Diuretyki:	Przykłady NLPZ
Sartany: <ul style="list-style-type: none">• walsartan• losartan• telmisartan• irbesartan• Kandesartan	<ul style="list-style-type: none">• hydrochlorotiazyd• indapamid• spironolakton• eplerenon• klopamid• furosemid• torasemid	<ul style="list-style-type: none">• diklofenak• ibuprofen• naproksen• piroksykam• meloksykam• ketoprofen• nimesulid
ACE-I: <ul style="list-style-type: none">• enalapril• ramipryl• chinapryl• peryndopryl• zofenopril		

Konsekwencje kliniczne:

Wzrost ryzyka niewydolności nerek - interakcja potrójnej kaskady „triple whammy”, bardzo częsta!

Sugerowana interwencja:

Jeśli pacjent stosuje politerapię hipotensyjną i prosi o preparat OTC zawierający NLPZ, należy zasugerować preparat miejscowy lub paracetamol.

Należy poinformować pacjenta o potrzebie zwiększonej podaży płynów.

18. Leki hipotensyjne + NLPZ

Interakcja dotyczy łączenia wszystkich leków hipotensyjnych (za wyjątkiem antagonistów kanału wapniowego) z wszystkimi NLPZ

Leki hipotensyjne:	Przykłady NLPZ
Sartany: <ul style="list-style-type: none">• walsartan• losartan• telmisartan• irbesartan• kandesartan	<ul style="list-style-type: none">• diklofenak• ibuprofen• naproksen• piroksykam• meloksykam• ketoprofen• nimesulid
ACE-I: <ul style="list-style-type: none">• enalapril• ramipryl• chinapryl• peryndopryl	
Beta-blokery, np.: <ul style="list-style-type: none">• metoprolol• nebiwolol• karwedilol• propranolol	

Konsekwencje kliniczne:

Pogorszenie kontroli ciśnienia!

Sugerowana interwencja:

Jeśli pacjent stosuje leki hipotensyjne i prosi o preparat OTC zawierający NLPZ, należy zasugerować preparat miejscowy lub paracetamol.

19. Leki oszczędzające potas + kotrymoksazol

Interakcja dotyczy wszystkich leków oszczędzających potas oraz kotrymoksazolu

Leki oszczędzające potas:	Chemioterapeutyk:
Antagoniści aldosteronu: <ul style="list-style-type: none">• spironolakton• eplerenon	<ul style="list-style-type: none">• kotrymoksazol
Sartany: <ul style="list-style-type: none">• walsartan• losartan• telmisartan• irbesartan• kandesartan	
ACE-I: <ul style="list-style-type: none">• enalapril• ramipryl• chinapryl• perindopryl	

Konsekwencje kliniczne:

Wzrost stężenia potasu we krwi, ryzyko arytmii!

Sugerowana interwencja:

Należy poinformować pacjenta o ryzyku, a także o konieczności monitorowania stężenia potasu we krwi, należy także zalecić obserwację objawów hiperkaliemii np. osłabienie ogólne, osłabienie mięśni, duszność, w razie wystąpienia objawów zalecić pilne zgłoszenie się na SOR.

20. Tramadol + SSRI/SNRI

Interakcja dotyczy większych dawek tramadolu (> 200 mg) oraz wszystkich leków hamujących wychwyty zwrotne serotoniny

Opioidy	SSRI/NSRI:
<ul style="list-style-type: none">tramadol (dawka > 200 mg)	<p>SSRI:</p> <ul style="list-style-type: none">paroksetynafluoksetynacitalopramescitalopramsertralina <p>NSRI:</p> <ul style="list-style-type: none">duloksetynawenlafaksyna

Konsekwencje kliniczne:

Wzrost ryzyka drgawek, wydłużenia odcinka QT (arytmii), zespołu serotoninowego.

Sugerowana interwencja:

Należy upewnić się, że pacjent jest pod kontrolą jednego specjalisty, który zalecił oba leki, w razie wątpliwości należy zasugerować wizytę u lekarza.



POKARM A FARMAKOKINETYKA LEKÓW

Wpływ pokarmu na farmakokinetykę leków

- **zaburzenia wchłaniania leku**
- **zaburzenia metabolizmu leku**
- **zaburzenia wydalania leku**

Wpływ pokarmu na *wchłanianie* substancji leczniczych z przewodu pokarmowego

- **ilość wydzielanego soku żołądkowego**
- **odczyn soku żołądkowego**
- **wzrost lub zahamowanie wydzielania żółci i enzymów**
- **motorykę przewodu pokarmowego**
- **kompleksowanie leków w przewodzie pokarmowym**
- **przepływ krwi w naczyniach włosowatych układu pokarmowego**

Wpływ poszczególnych składników pokarmowych na wchłanianie leków

❖ pokarmy bogate w lipidy

- na ogół utrudniają wchłanianie
- zwiększają wchłanianie substancji silnie lipofilnych: karbamazepina, spironolakton, gryzeofulwina, propranolol

❖ pokarmy bogate w białko

- utrudniają wchłanianie leków wykazujących duże powinowactwo do albumin (sulfonamidy, kofeina, antykoagulanty doustne, glikozydy naparstnicy)
- zmniejszają wchłanianie leków na zasadzie konkurencji, np.: aminokwasy z pożywienia konkurują z lewodopą
- duże ilości pirydoksyny (fasola, orzechy włoskie, podroby) przyspieszają metabolizm lewodopy
- białko, kwasy organiczne, fosforany, szczawiany ograniczają wchłanianie żelaza

❖ pokarmy bogate w węglowodany

- pektyny występujące w owocach adsorbują niektóre substancje, np.: digoksynę, paracetamol, osłabiając ich działanie

Podanie leku w czasie lub po posiłku



Wydłużenie procesu wchłaniania w żołądku

- łączne podanie leku z preparatami zwiększającymi motorykę jelit
- dodatek związków powierzchniowo czynnych zwiększających rozpuszczalność leków w wodzie
- dodatek czynników wzmagających wydzielanie żółci lub obecność tłuszczów w posiłkach zwiększa wchłanianie leków lipofilnych



Zwiększone wchłanianie leku w jelicie

Pokarm i DYSTRYBUCJA

1. Substancje czynne roślin mogą wypierać leki z połączeń z białkami.

Wzrost stężenia czynnej frakcji leku np.:

salicylany zawarte w wierzbowce błotnej lub wierzbie czarnej mogą zwiększać stężenie karbamazepiny i warfaryny we krwi

2. Dieta wysokotłuszczowa może zwiększać dystrybucję i klirens osoczowy podanej dożylnie cyklosporyny - spadek stężenia leku we krwi

Pokarm i METABOLIZM

Dieta	Przyśpieszenie	Hamowanie
flawonoidy	zwiększają stężenie cytochromu P-450 przyspieszając metabolizm leków	
dieta bogata w białko	nasila metabolizm teofiliny , fenazonu i tolbutamidu	
duża ilość węglowodanów w diecie		nasila działanie barbituranów , poprzez Zahamowanie peroksydazy oraz monooksydazy
pokarmy bogate w kwas foliowy i PAB (jarzyny liściaste, drożdże)	nasilają przemianę sulfonamidów	
Związki indolowe występujące w rodzinie krzyżowych (brukselka, szpinak, brokuły, kalafior, rzepa, kapusta)	przyspieszają metabolizm paracetamolu na skutek indukcji enzymów utleniających w ścianie jelita.	
Powstałe podczas grillowania lub wędzenia mięsa aminy hetrocykliczne	Pobudzają enzymy mikrosomalne wątroby przez co zmniejszają biodostępność fenacetyny oraz skracają okres półtrwania fenazonu i teofiliny	

Pokarm i WYDALANIE

dieta może zmieniać pH moczu, a przez to zmieniać wchłanianie zwrotne leków

1. Pokarmy zakwaszające mocz : rabarbar, kapusta kiszona, duże ilości białka, owoce cytrusowe.

Nasilenie działania leków o odczynie kwaśnym (salicylany, sulfonamidy, nitrofurantoina)

2. Pokarmy alkalizujące mocz: mleko, warzywa, owoce, dieta jarska

Zwiększenie działania leków będących słabymi zasadami: chininy, chinidyny

Pokarm i WYDALANIE

1. Do zmniejszonego wchłaniania zwrotnego leków może dochodzić przy **dużej ilości wypijanych płynów**, nasilona diureza.
2. Dla pacjentów leczonych **preparatami litu** ważne jest utrzymywanie odpowiedniej zawartości **sodu w diecie**. Przy zbyt niskiej podaży sodu może dochodzić do wzrostu stężenia jonów litu we krwi, w wyniku zwiększonej ich resorpcji w kanalikach nerkowych - nasilenie działań niepożądanych leku
3. **Pokarmy bogate w lipidy**, zwiększające wydzielanie żółci, mogą podnieść stężenia maksymalne oraz przedłużyć czas działania leków podlegających krążeniu wątrobowo-jelitowemu

WYBRANE SKŁADNIKI POŻYWIENIA A FARMAKOKINETYKA LEKÓW

Soki owocowe:

- ❖ ich kwaśny odczyn może utrudniać wchłanianie substancji o charakterze zasadowym
- ❖ leki, których nie należy zażywać z sokami: ampicylina, erytromycyna,

Sok grejpfrutowy

Zawarte w soku grejpfrutowym **flawonoidy** (narynginina, naryngenina, hesperydyna, kwercetyna, kempferol) i **furanokumaryny**

1. **hamują aktywność izoenzymu CYP3A4, CYP2C9.**

2. **hamują glikoproteinę P**

Obserwowane podwyższenie stężeń leków po wypiciu soku grejpfruitowego jest spowodowane **podwyższeniem ich biodostępności.**

Statyny:

Lowastatyna-1 szklanka soku zwiększa średnie stężenie AUC 2-krotnie i jej aktywnego metabolitu 1,6-krotnie

Simwastatyna- wysokie dawki soku (6 szklanek dziennie) zwiększają AUC simwastatyny i jej aktywnego metabolitu odpowiednio 16- i 7-krotnie

Leki psychotropowe

Diazepam- biodostępność ulega potrojeniu pod wpływem 1 szklanki soku

Midazolam- sok stężony zwiększa C_{max} o 56% i AUC o 52%, a T_{max} wydłuża o 59%

Triazolam- wzrost C_{max} o 25% i t_{max} o 48%

Buspiron- wysokie dawki soku zwiększają AUC 3-20-krotnie i C_{max} 16-krotnie T_{max} 4-krotnie

Antagoniści wapnia

Felodypina- podawanie szklanki soku na 15 min. przed przyjęciem leku przez 4 dni spowodowało wzrost AUC o 72% i C_{max} o 173%

Nikardypina- pod wpływem soku grejfrutowego wzrosła biodostępność i AUC nikardypiny

Leki immunosupresyjne

Cyklosporyna- pod wpływem soku dostępność doustnie podanej cyklosporyny wzrosła o 62%. AUC wzrosło o 43%, C_{max} o 17,5%

Inne

Amiodaron- 900ml powoduje wzrost AUC o 50% i C_{max} o 84% oraz zahamowanie produkcji głównego metabolitu-N-desetyloamiodaronu

Erytromycyna- AUC wzrasta o 49%, a C_{max} o 52% pod wpływem 300ml soku

INTERAKCJE Z ZIOŁAMI

INTERAKCJE Z ZIOŁAMI

- Zioła zawierające hydrokoloidowe węglowodany **mogą wiązać leki ograniczając ich wchłanianie** (nasiona babki, kozieradka, rabarbar, namoczone siemię lniane, prawoślaz lekarski, aloes, kolcowój)
- **Babka zwyczajna** hamuje wchłanianie **litu i karbamazepiny**
- **Namoczone siemię lniane** zmniejsza wchłanianie **glikozydów nasercowych**
- **Rumianek pospolity** ogranicza **wchłanianie żelaza**
- **Zioła zawierające garbniki** (dziurawiec zwyczajny, palma sabalowa) - ograniczenie **wchłaniania żelaza**

INTERAKCJE Z ZIOŁAMI

Dziurawiec zwyczajny zmienia metabolizm niektórych leków
(aktywność cytochromu P-450)

Lek

Efekt interakcji

Indawir	- spadek stężeń we krwi, obniżenie AUC o 57%
Digoksyina	- spadek stężeń we krwi o ok 25%
Amitryptylina	- obniżenie AUC o 22%, a nortryptyliny o 41%
Alprazolam	- obniżenie AUC o 41%
Midazolam	- obniżenie AUC o 40%
Fenpropakumon	- obniżenie AUC o 17%
Teofilina	} Obniżenie stężeń we krwi
Cyklosporyna	
Doustne środki antykoncepcyjne	

INTERAKCJE Z WITAMINAMI I MIKROELEMENTAMI

<p>Witamina C</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Wysokie dawki (500 mg i wyżej) mogą zwiększać we krwi stężenie estradiolu, tetracykliny, kwasu acetylosalicylowego i innych leków o pH kwaśnym. •witamina C kompetencyjnie hamuje proces sprzęgania etyloestradiolu z kwasem siarkowym, przez co może zwiększyć biodostępność leku o ponad 60% •zmienia biodostępność furosemidu i propranololu
<p>Witamin grupy B pirydoksyna (wit.B6)</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Nie powinno łączyć się z tetracyklinami •obniża do 40% biodostępność fenytoiny
<p>Magnez, cynk, wapń, żelazo</p>	<ul style="list-style-type: none"> •tworzą kompleksy zmniejszając wchłanianie tetracyklin i fluorochinolonów (ciprofloksacyna)
<p>Preparaty żelaza</p>	<ul style="list-style-type: none"> •obniżają stężenie we krwi kaptoprylu, enalaprylu, karbidopy i lewodopy - tworzenie związków kompleksowych
<p>Kwas foliowy</p>	<ul style="list-style-type: none"> •podawany w dawce 15mg/24h obniża stężenie fenytoiny we krwi przez nasilenie metabolizmu tego leku

UŻYWKI A FARMAKOKINETYKA LEKÓW

Etanol a farmakokinetyka leków

- **stężenie etanolu**
- **częstość przyjmowania etanolu**

Wchłanianie

- zwolnienie opróżniania żołądka
- zwiększenie przepływu krwi:
 - wzrost wchłaniania barbituranów i kokainy
 - obniża wchłanianie tianeptyny

Metabolizm

nałogowo

- **dochodzi do indukcji CYP2E1,**
- **obserwuje się przyspieszenie metabolizmu**



okazjonalnie

- **hamowania aktywności izoenzymu w wyniku kompetencyjnego wiązania,**
- **zwolnienie eliminacji**



-warfaryna,
-fenytoina,
-barbiturany,
-diazepam,
-propranolol,
-izoniazyd,
-ryfampicyna

Metabolizm

Etanol może indukować wzrost stężenia toksycznych metabolitów niektórych leków

np.: nasila hepatotoksyczne działanie paracetamolu

Zawarte w czerwonym winie polifenole zmniejszają klirens cyklosporyny oraz C_{\max} i AUC

Podsumowanie

- ❖ alkohol zmienia wchłanianie i metabolizm wielu leków
- ❖ zwiększa wchłanianie w żołądku leków, np.: **barbituranów**, na skutek nasilenia przepływu krwi
- ❖ może zwiększać toksyczne działanie leków, np.: **paracetamol**
- ❖ może pobudzać transport bierny, a hamuje transport aktywny
- ❖ nasila działanie: **diazepamu, haloperidolu i innych leków działających depresyjnie na OUN, leków p/cukrzycowych, nitrogliceryny, salicylanów, glikozydów nasercowych**
 - ❖ zwiększa uwalnianie **katecholamin i insuliny**

SKŁADNIKI DYMU TYTONIOWEGO

- dym tytoniowy zawiera m.in.: policykliczne węglowodory aromatyczne (PAH), które są induktorami izoenzymów CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1 przyspieszając metabolizm niektórych leków

kofeina, estrogeny, diazepam, imipramina, lidokaina, oksazepam, teofilina, warfaryna.

Napoje bezalkoholowe

Wchłanianie

Zwiększenie

- **napoje zakwaszające** np.: **cola**, zwiększa biodostępność itrakonazolu, ketokonazolu , ryboflawiny
- **napoje zwiększające szybkość opróżniania żołądka** przyspieszają wchłanianie leków dobrze rozpuszczalnych w wodzie takich jak: paracetamol, ketoprofen, metoprolol

Zmniejszenie

- **napoje cytrusowe** zawierające m.in. kwas cytrynowy utrudniają wchłanianie erytromycyny, benzylopenicyliny
- **napoje o dużej zawartości kwasu fosforowego i cukru**, powodują zwolnienie opróżniania żołądka
- **napoje o niskiej temperaturze** powodują zmniejszenie szybkości przepływu krwi w ścianach jelit

Herbata lub kawa

- ❖ mogą reagować ze składnikami leków (garbniki), zmniejszając wchłanianie **żelaza, alkaloidów** oraz **neuroleptyków** (kawa unieczynnia 10%, a herbata 90% **flufenazyny i haloperidolu**). W czasie podawania tych leków należy wykluczyć picie kawy i herbaty

PODSUMOWANIE

- **Większość interakcji pomiędzy czynnikami środowiskowymi, a lekami zachodzi na etapie wchłaniania oraz biotransformacji.**
- **Za interakcje w fazie wchłaniania odpowiedzialne są przede wszystkim składniki diety powodujące zmiany w biodostępności leków.**
- **Najgroźniejsze interakcje farmakokinetyczne w fazie metabolizmu związane są z hamującym wpływem aktywności izoenzymów cytochromu P-450 głównie przez substancje soku grejpfrutowego.**
- **Inne czynniki środowiskowe (dym papierosowy, alkohol etylowy) powodują niegroźne interakcje (poza nielicznymi wyjątkami), które nie mają istotnego znaczenia klinicznego.**