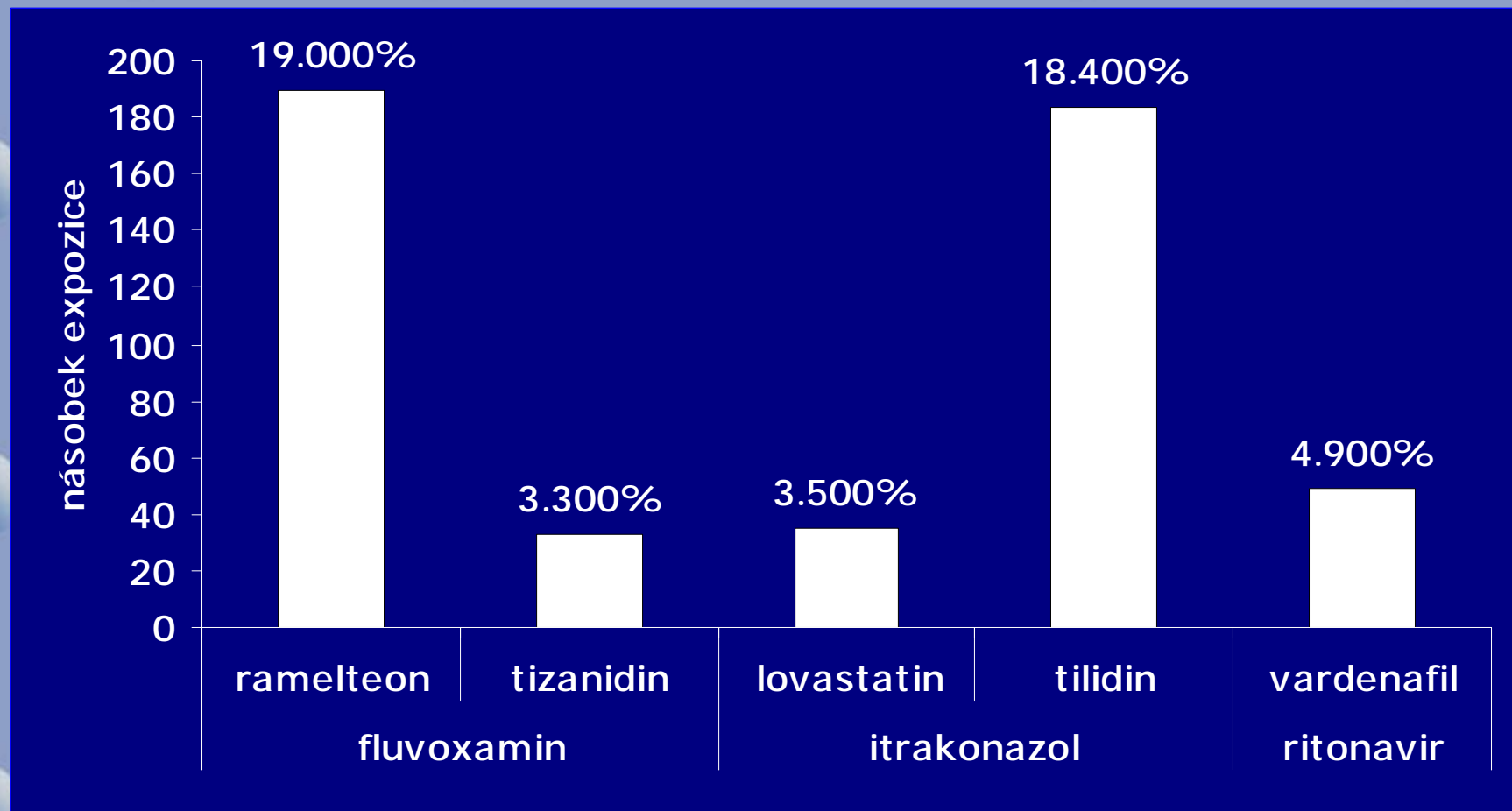


Lékové interakce, nápoje, potrava a rizika

PharmDr. Josef Suchopár

Praha, 19. října 2013

Závažné lékové interakce (výrazné zvýšení účinku)



Více než 100 tablet léku na nespavost, večer před spaním?

ramelteon (Rozerem®)

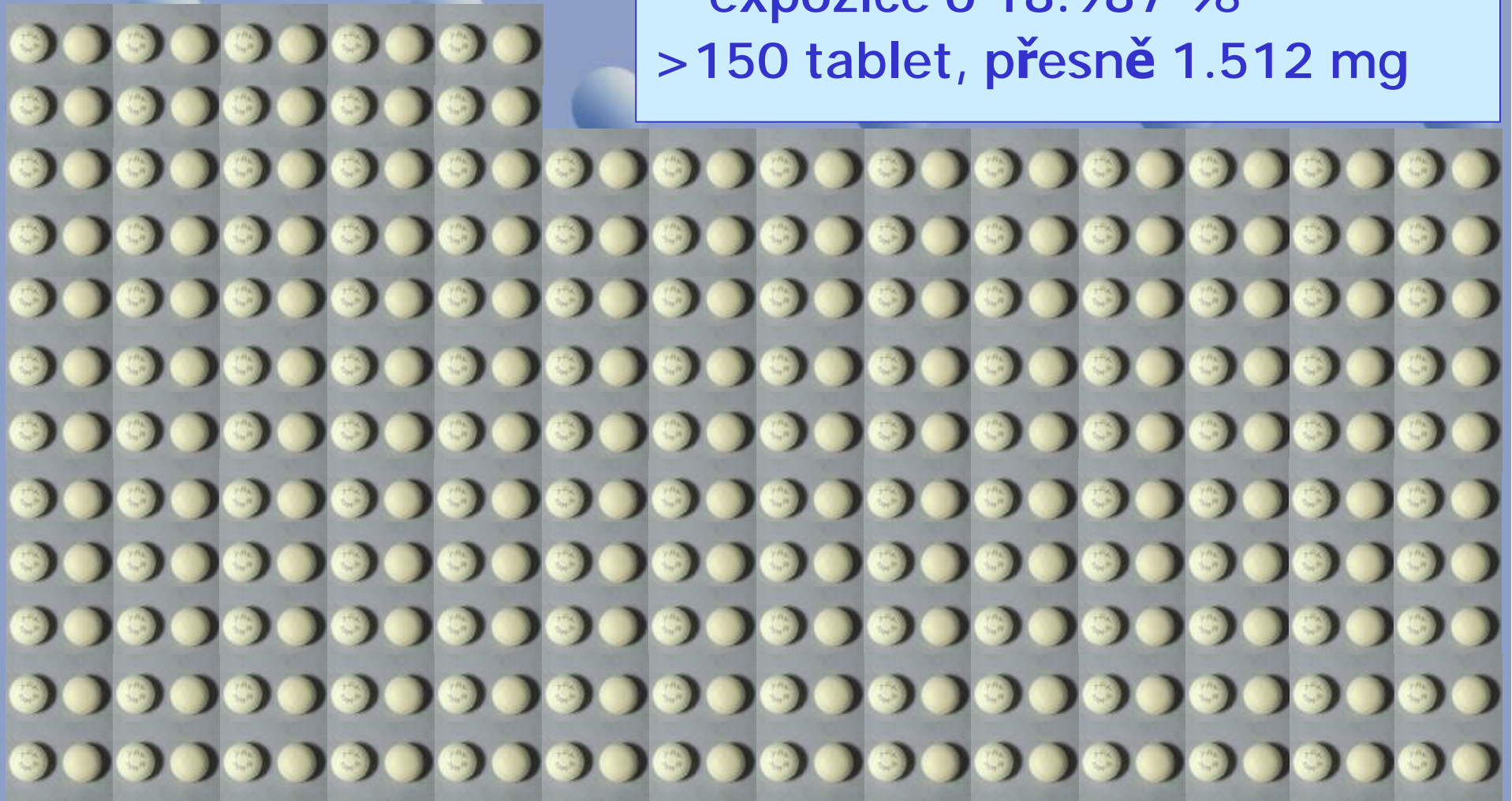


Obvyklá dávka :

8 mg na noc

v kombinaci se silným
inhibitorem CYP1A2 zvýšení
expozice o 18.987 %

> 150 tablet, přesně 1.512 mg



Mohou obdobně působit potraviny nebo nápoje?

Ano, neboť některé obsahují látky, které ovlivňují osud léků v organismu a mohou jejich účinek zvýšit nebo snížit.



Jídlo a medicína založená na důkazech

- jeden šálek obilovin
- jeden toast s džemem (bez másla)
- 8 uncí (cca 250 ml) odstředěného mléka
- sklenka jablečné šťávy
- jeden šálek kávy nebo čaje

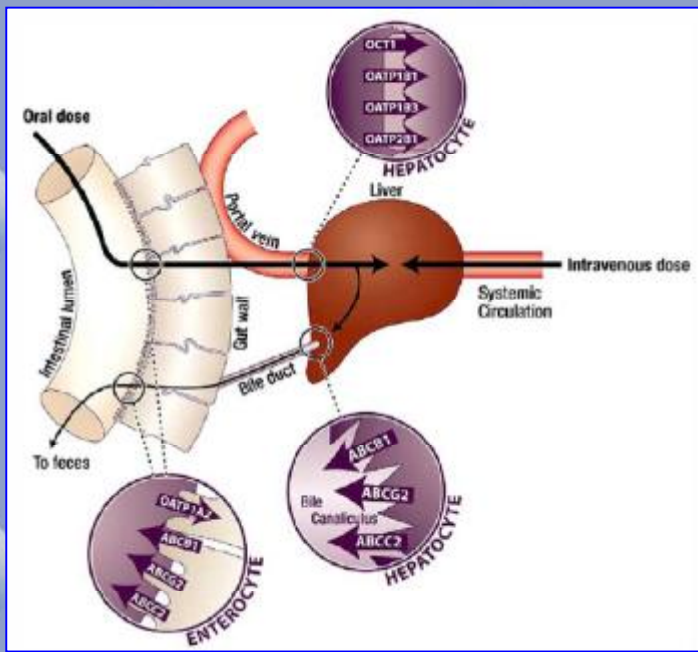
2 g tuku, 17 g bílkovin, 93 g sacharidů 520 kalorií

- dvě vejce smažené na másle
- dva proužky slaniny
- dva toasty s máslem
- 4 unce (cca 125 g) smažených brambor
- 8 uncí (cca 250 ml) plnotučného mléka
- jeden šálek kávy nebo čaje

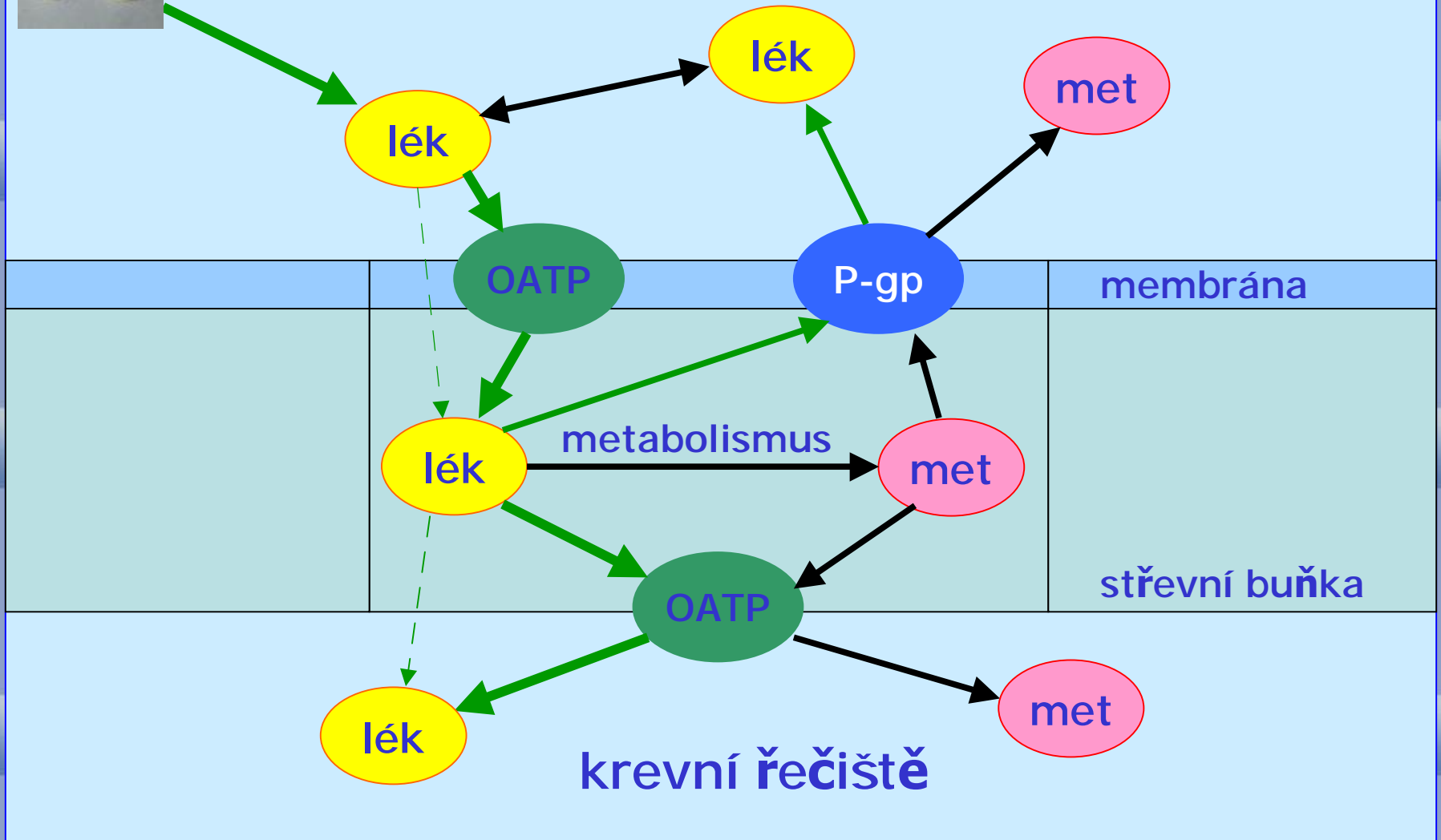
54 g tuku, 46 g bílkovin, 72 g sacharidů 1036 kalorií

Rozdělení interakcí s potravou a jejich mechanismy

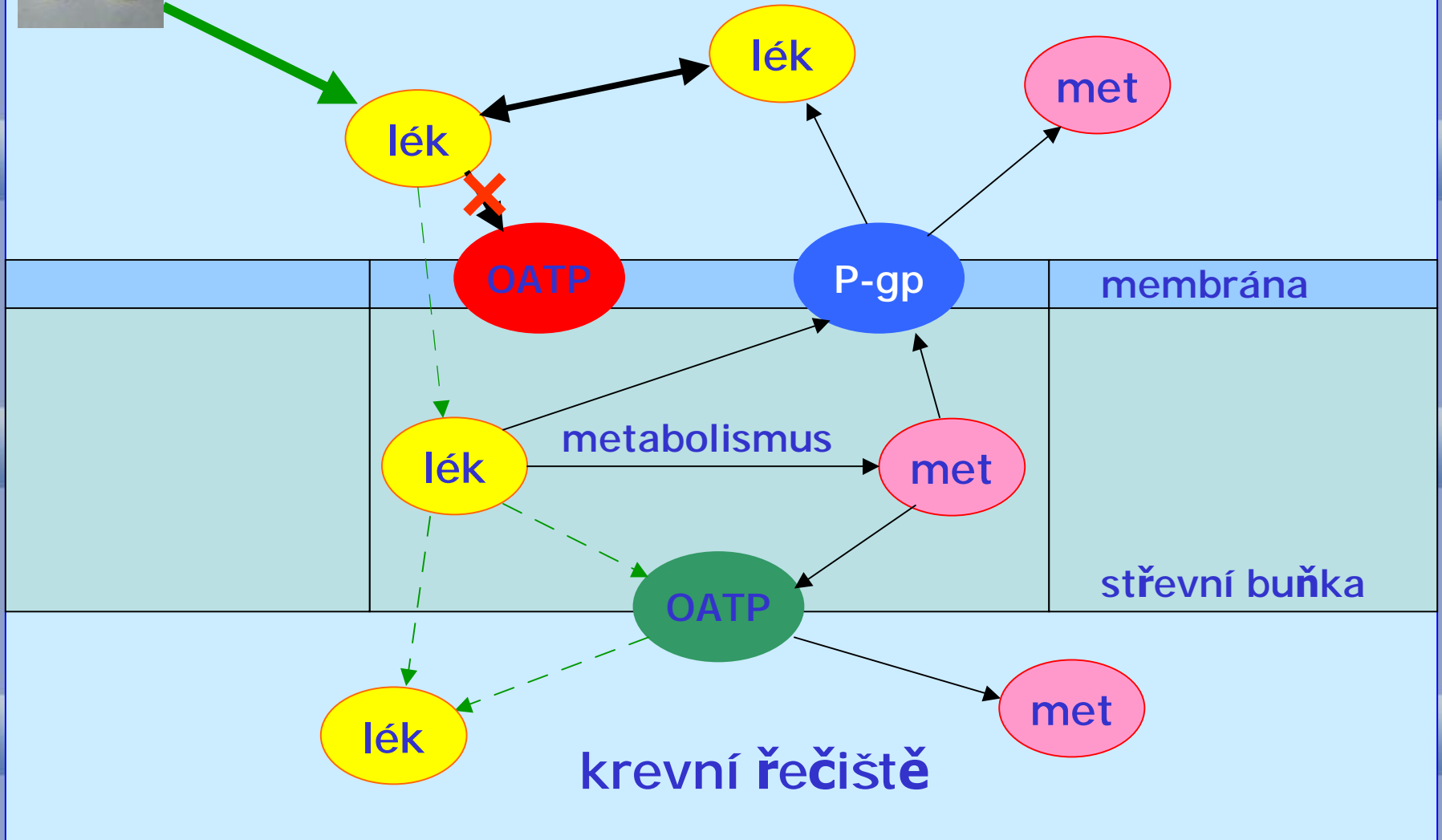
1. vstřebávání (transport střevní buňkou)
2. transport a metabolismus (mimo střevo)
3. vylučování (játra, ledviny)



trubice střeva



trubice střeva



Flavonoidy obsažené v potravě mohou blokovat OATP

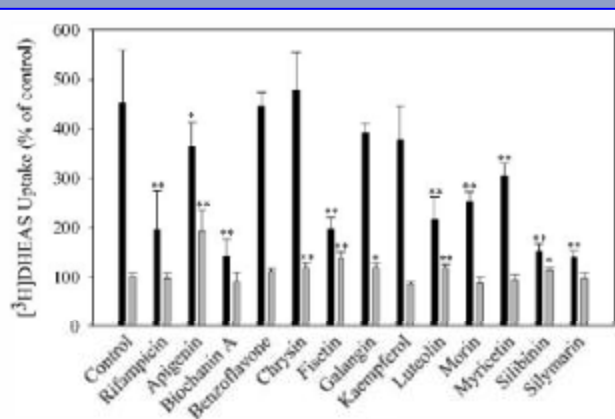
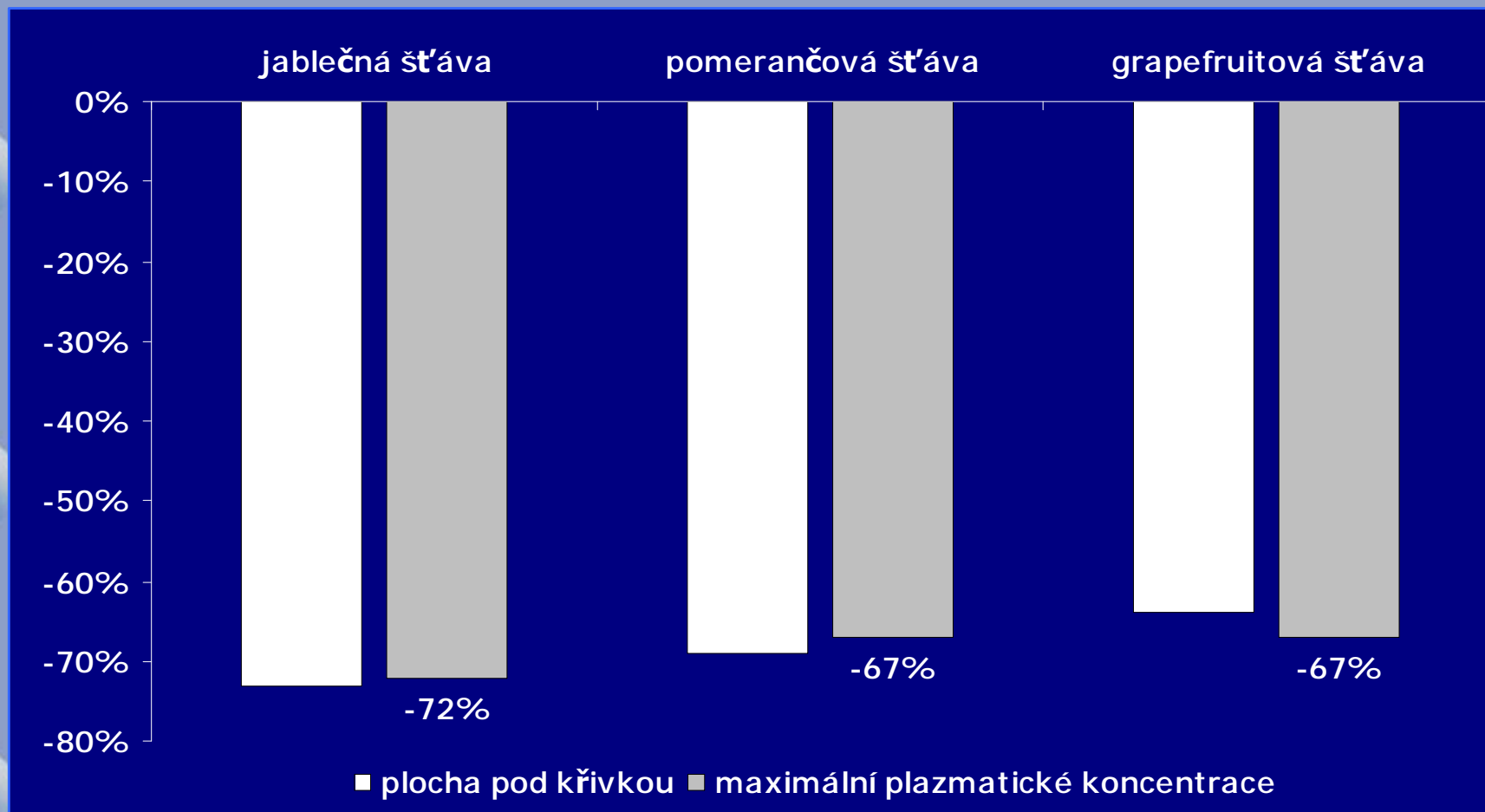


Fig. 1. Effects of flavonoids on the uptake of [³H]DHEAS in both OATP1B1-expressing (solid bar) and OATP1B1-negative HeLa cells (shaded bar). The uptake of [³H]DHEAS (0.5 μM) in both OATP1B1-expressing and OATP1B1-negative cells in the absence or presence of flavonoids (50 μM) was performed as described under *Materials and Methods*. Rifampicin (100 μM) was used as a positive control. The uptake of [³H]DHEAS is expressed as the percentage of control (uptake in OATP1B1-negative cells in the presence of 0.3% DMSO). The data are expressed as mean ± S.D., n = 6. *, p < 0.05; **, p < 0.01 compared with the control of either OATP1B1-expressing or OATP1B1-negative cells. In the absence of flavonoids, the quantitative level of [³H]DHEAS uptake in OATP1B1-expressing and OATP1B1-negative HeLa cells was 15.0 ± 9.10 and 3.08 ± 1.22 pmol/mg protein, respectively (mean ± S.D., p < 0.001).

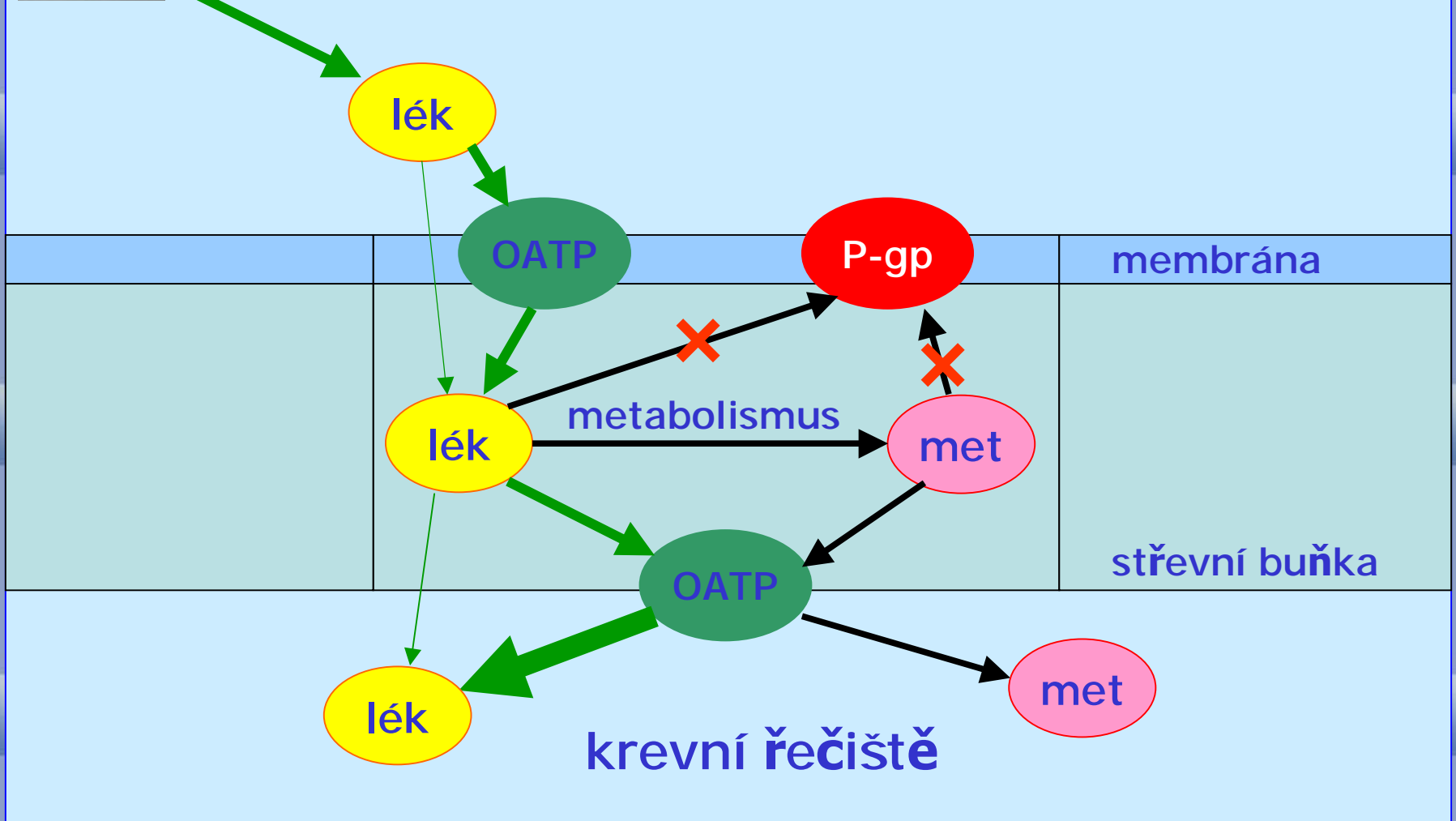
Table IV. Selected substrates and inhibitors of organic anion-transporting polypeptide (OATP) function^[2,50]

OATP substrates	OATP inhibitors
Digoxin	Bioflavonoids, <u>apple juice</u> ,
Enalapril	<u>grapefruit juice</u> , <u>orange juice</u>
Fexofenadine	Erythromycin
Hydrocortisone	Ketoconazole
Pravastatin, lovastatin	
Ritonavir, nelfinavir, saquinavir	

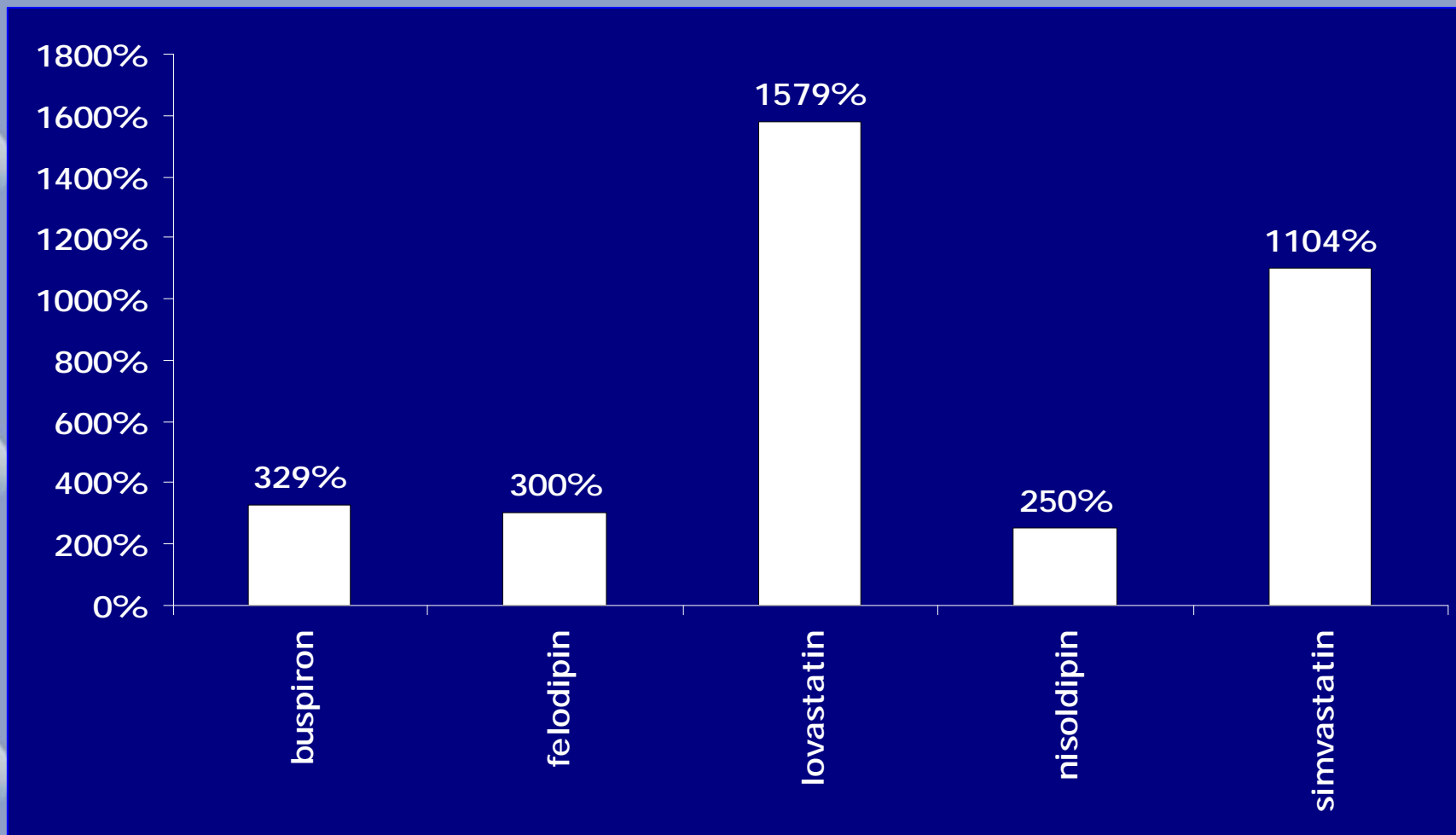
Ovocné šťávy a fexofenadin



trubice střeva



Grapefruitová šťáva a léky



Metabolismus léčiv

Metabolismus lze:

- ZABLOKOVAT (nástup je okamžitý, trvá den i více)
- ZVÝŠIT (nástup trvá dny, odeznívá týdny)

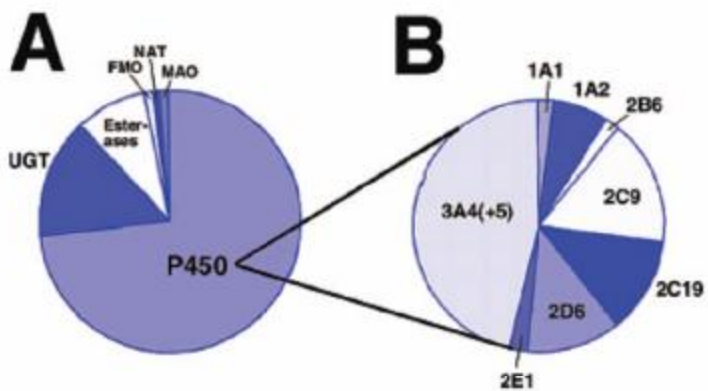


Figure 4. Contributions of enzymes to the metabolism of marketed drugs. The results are from a study of Pfizer drugs (57), and similar percentages have been reported by others in other pharmaceutical companies (58). (A) Fraction of reactions on drugs catalyzed by various human enzymes. FMO, flavin-containing monooxygenase; NAT, *N*-acetyltransferase; and MAO, monoamine oxidase. (B) Fractions of P450 oxidations on drugs catalyzed by individual P450 enzymes. The segment labeled 3A4 (+3A5) is mainly due to P450 3A4, with some controversy about exactly how much is contributed by other subfamily 3A P450s. Reprinted with permission from ref 57. Copyright 2004 American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.

- glukuronizace (UGT)
- cytochrom P-450 (CYP)
- zvýšení hydrofility (rozpustnosti ve vodě)
- snížení toxicity

Prakticky všechny enzymy jsou polymorfní (PM-IM-EM-UM)

Potraviny jako modulátory metabolismu

Česnek



induktor CYP3A4

induktor P-gp

inhibitor CYP2C19

inhibitor CYP2C9

- snížení dostupnosti saquinaviru o 60 %
- zvýšení krvácivosti po warfarinu
- zvýšení účinku chlorpropamidu

Potraviny jako modulátory metabolismu

Ginkgo biloba inhibitor CYP3A4



inhibitor CYP2C19

inhibitor CYP2C9

- zvýšení krvácivosti po warfarinu
- zvýšení účinku tiklopidinu a klopidoogrelu

Potraviny jako modulátory metabolismu

Třezalka



induktor CYP3A4

induktor P-gp

induktor CYP2C19

induktor CYP2C9

- ovlivnění (snížení až ztráta) účinku mnoha léků, které jsou substráty CYP3A4 nebo P-glykoproteinu

Potraviny jako modulátory metabolismu

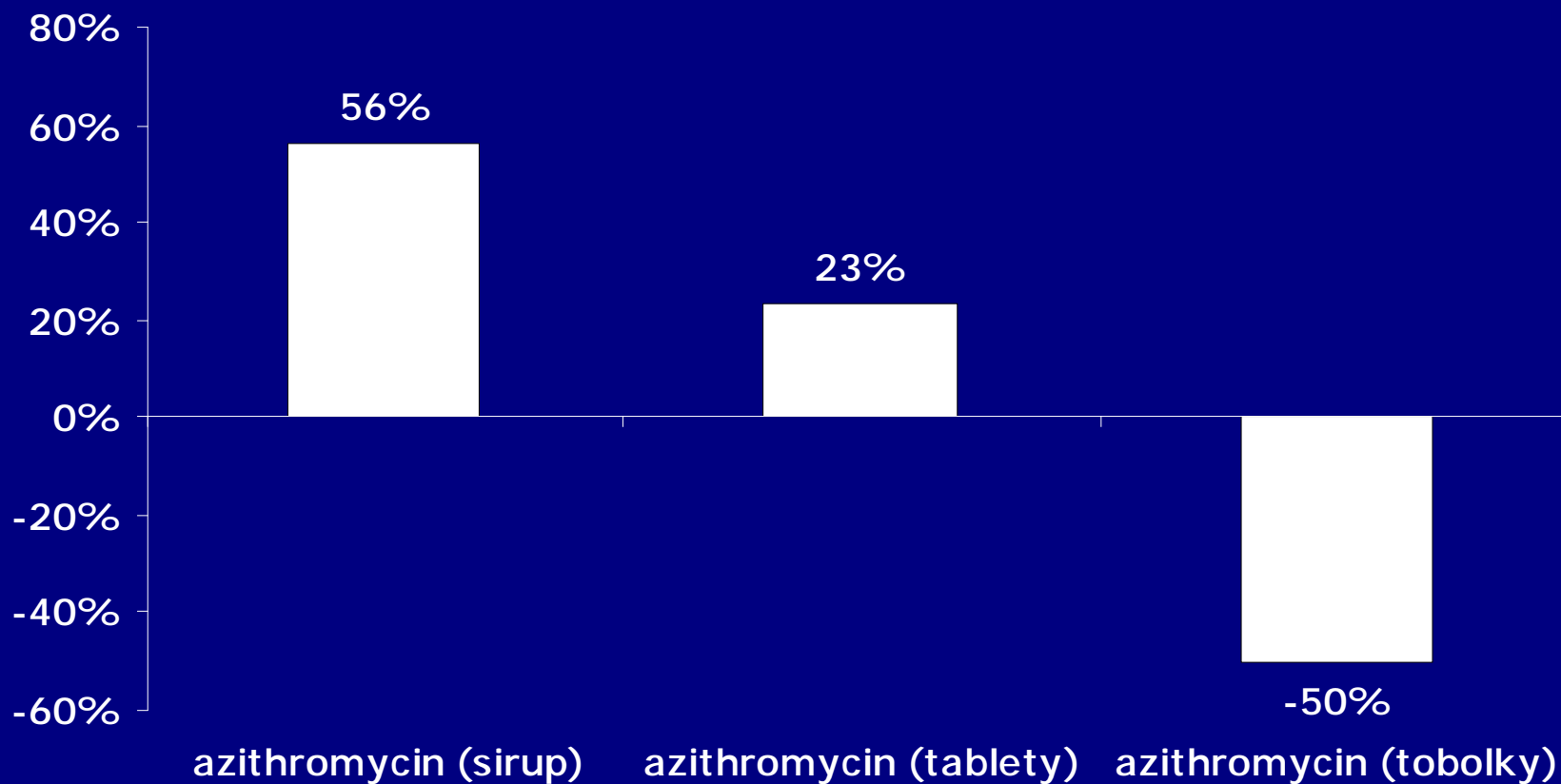
Květák induktor CYP1A2
a brukvovité



- **ovlivnění (snížení) účinku léků, které jsou substráty CYP1A2**

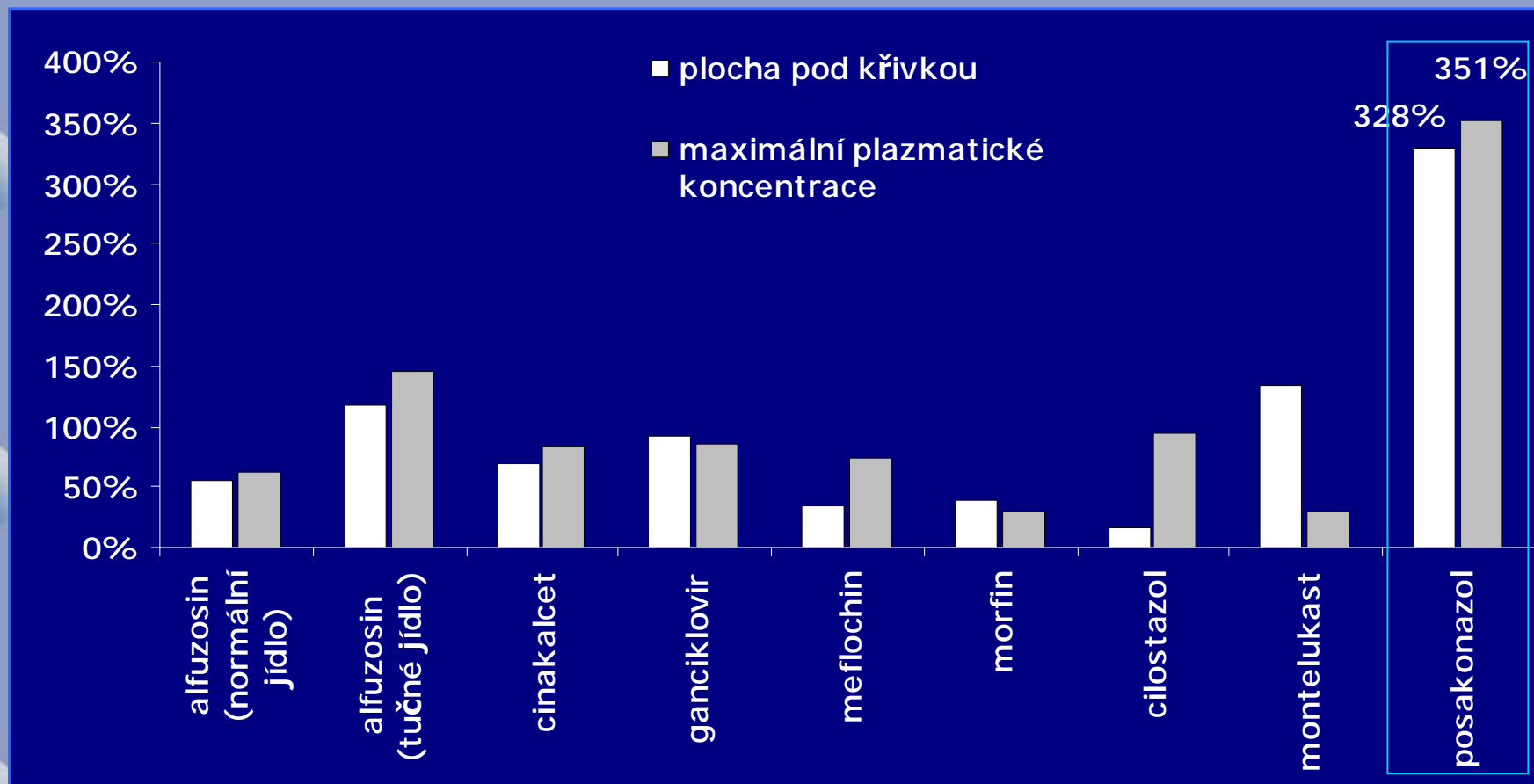
Azithromycin a lékové formy

(současné podání se standardním jídlem)

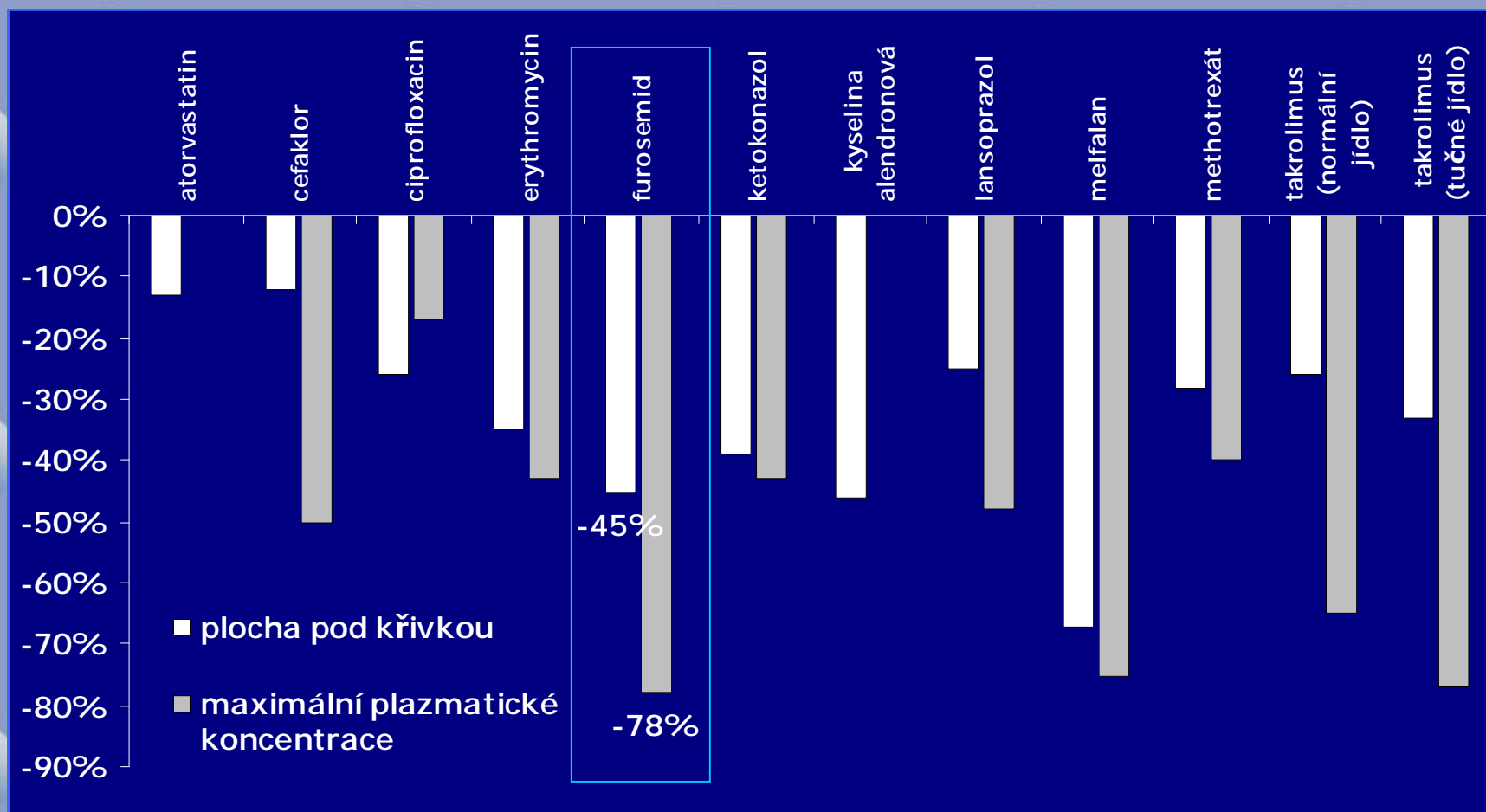


Tobolky nalačno, tablety a sirup kdykoliv

Léčiva, u nichž potrava zvyšuje biologickou dostupnost



Léčiva, u nichž potrava snižuje biologickou dostupnost

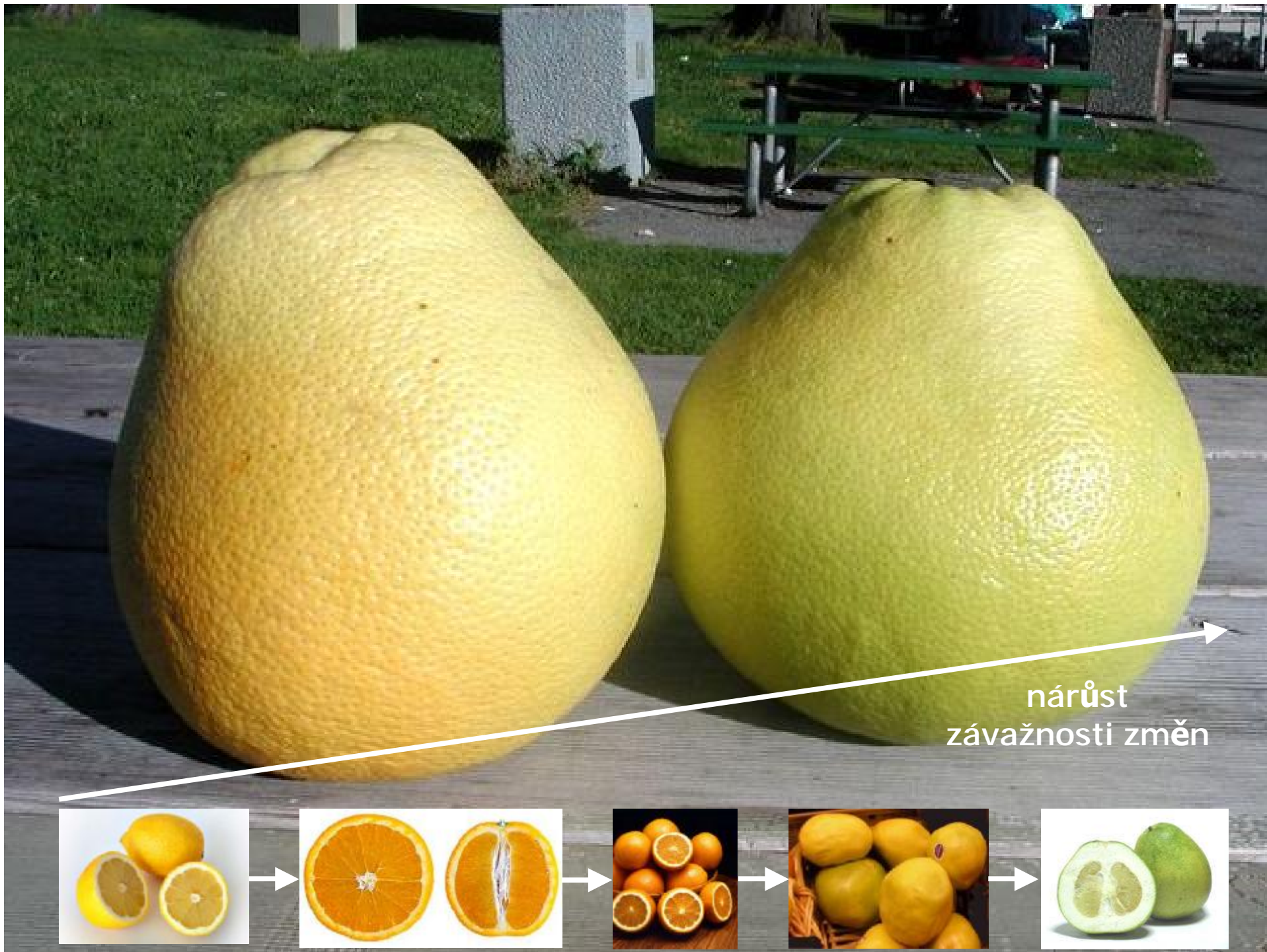


Nápoje a biologická dostupnost léčiv

Citrusové šťávy, jablečný mošt, červené víno...

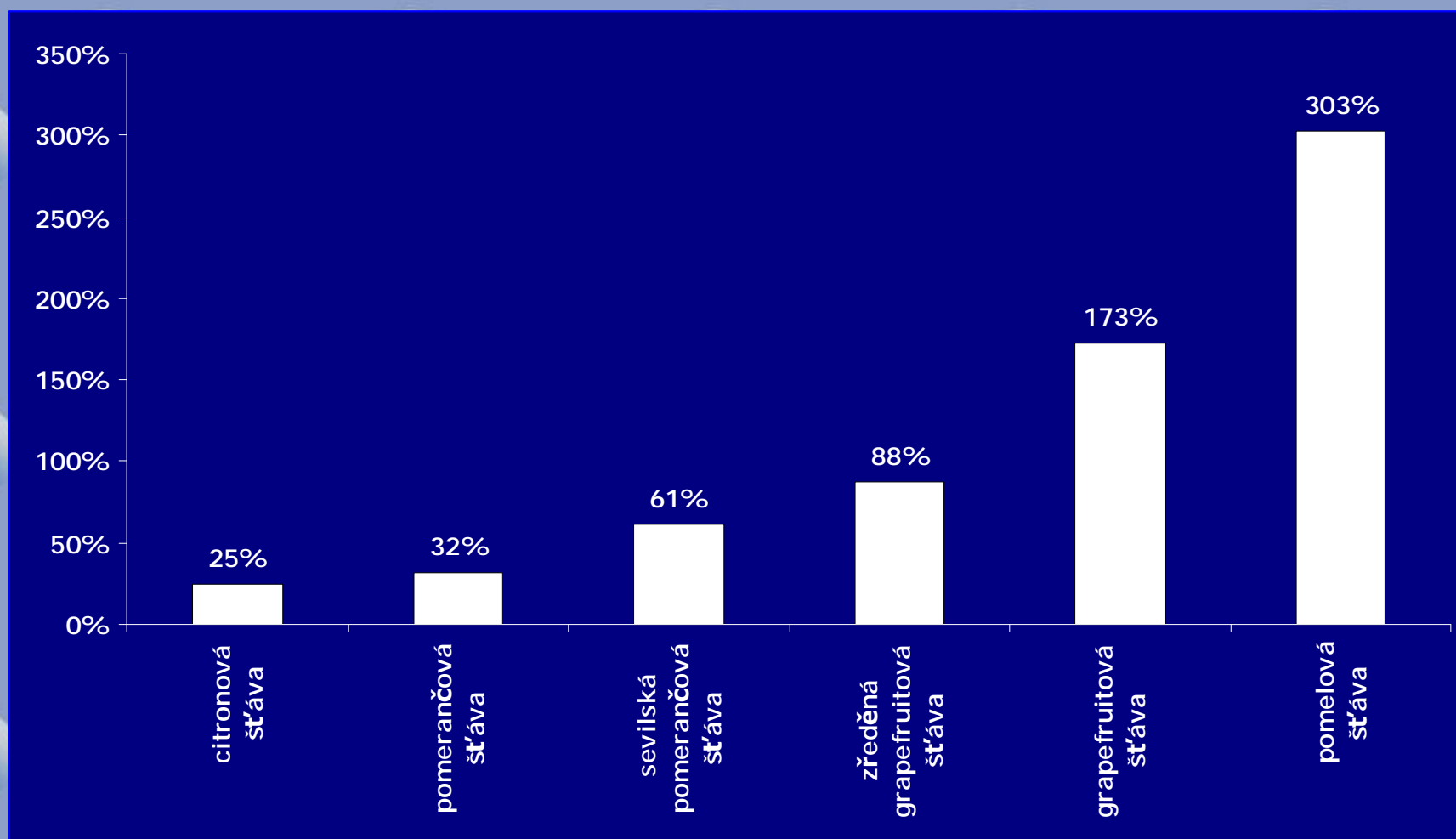
- ü mohou blokovat influxní pumpy
- ü mohou blokovat efluxní pumpy
- ü mohou blokovat metabolismus

→ zvýšení nebo snížení účinku léků



nárůst
závažnosti změn

Šťávy z citrusových plodů + felodipin



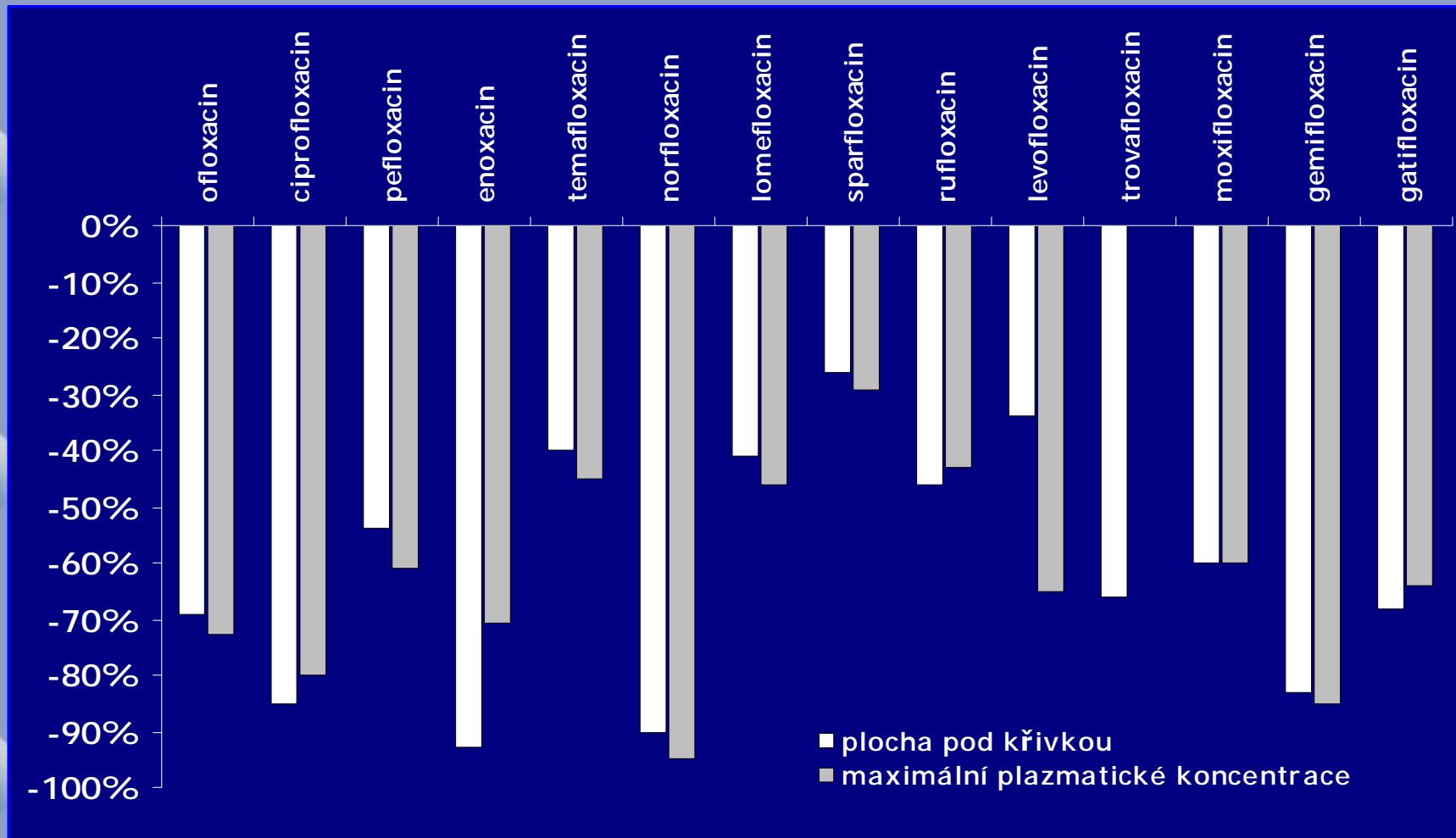
Nápoje a biologická dostupnost léčiv (ionty)

Soli vápníku/hořčíku/zinku/hliníku
(minerálky, mléko, jogurt, antacida...)

ü mohou vytvářet nevsřebatelné
komplexní sloučeniny s řadou léčiv

→ snížení účinku léků

Chemoterapeutika (chinolony)



Alkoholické nápoje

Za alkoholický je považován nápoj, obsahující přes 0,75 % objemových procent alkoholu (≥ 6 g alkoholu v 1 litru).

- pivo (~ 30-50 g alkoholu v 1 litru)
- víno (~ 70-170 g alkoholu v 1 litru)
- lihoviny (~ 180-400 g alkoholu v 1 litru)

Inhibice metabolismu alkoholu

Disulfiramová reakce:

- disulfiram
- latamocef (dále cefamandol, cefmenoxim, cefoperazon, cefotetan)
- griseofulvin
- metronidazol
- co-trimoxazol (Biseptol[®])
- ketokonazol
- tolbutamid
- furazolidon
- levamisol

Jaterní toxicita

Zvýšení hodnot jaterních transamináz až hepatitida:

- statiny
- NSA (zejména nimesulid, diklofenak)
- rifampicin
- isoniazid
- azolová antimykotika

Neurotoxicita

Zvýšení útlumu až kóma:

- opioidy
- anestetika
- hypnotika
- antipsychotika
- myorelaxancia

Doporučení výrobců

Acifein (ASA+paracetamol+kofein):

Po dobu léčby se nesmějí pít alkoholické nápoje.

Alprazolam (alprazolam):

Po dobu léčby je třeba se vyhýbat alkoholickým nápojům.

Biseptol (co-trimoxazol):

Nezakazuje a neuvádí nic.

Stilnox (zolpidem):

Současné podávání s alkoholem není doporučeno.

Doporučení dle reálných důkazů

Kvůli disulfiramivé reakci:

disulfiram, metronidazol, co-trimoxazol, ketokonazol, cefoperazon

Kvůli jaterní toxicitě:

INH, rifampicin, nimesulid (a některé další vzácně používané léky)

Kvůli jiným důvodům:

acitretin, hypnotika a benzodiazepiny

třezalka tečkovaná



Potravinové doplňky

Třezalka tečkovaná obsahuje flavonoidy, které

- ü urychlují eflux
- ü urychlují metabolismus

→ snižuje účinek léků



Třezalka tečkovaná



Děkuji za pozornost.

