



**Podiplomski tečaj protimikrobnega zdravljenja
za zdravnike, ki delajo na primarni ravni
zdravstvenega varstva v Sloveniji**

**Domus medica, Ljubljana
14.6.-16.6.2018**

**Interakcije med zdravili
Primeri**

Aleš Mrhar, UL FFA
ales.mrhar@ffa.uni-lj.si
Janez Toni, Klinika Golnik



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
- ukrepanje zdravnika



ZAKAJ JE TA PREDSTAVITEV POTREBNA?

„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!**“

„Potrebno je **spremljanje bolnika.**“

„Oba antihipertonika bosta znižala krvni tlak – **pozor, možna hipotenzija!**“



ZAKAJ JE TA PREDSTAVITEV POTREBNA?

„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 znižujeta krvni tlak – pozor, možna hipotenzija!“

Če bi imel bolnik samo eno zdravilo, ali bi imel urejen krvni tlak?



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 zdravilom 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 mexiletine 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 aniprazole atomoxetine bufuralol chlorpheniramine chlorpromazine codeine (-O-desMe) debrisoquine dexfenfluramine dextromethorphan duloxetine encainide flecainide fluoxetine fluvoxamine lidocaine metoclopramide methoxyamphetamine mexiletine 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 (velika klinična študija, študija primera)**
- podatki so večinoma osnovani na osnovi **farmakokinetičnih parametrov (AUC)**
- podatki so osnovani na **predpostavkah o enakem mehanizmu**
- ne upoštevajo **odmerkov zdravil**
- ne razlikujejo **med različnimi načini aplikacije zdravil (obseg sistemske absorpcije!)**
- ne upoštevajo **indikacij in smernic**
- interindividualna **variabilnost**
- **interpretacija interakcij po pomembnosti je lahko zavajajoča** (tudi interakcija tipa X (izogibanje kombinaciji) za posameznega bolnika ni nujno nevarna)
- **prealarmiranost** (alert fatigue)



ČASOVNI POTEK INTERAKCIJ CYP P450

INHIBICIJA ≠ INDUKCIJA

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

- vorikonazol, ketokonazol, ciprofloksacin, klaritromicin, paroksetin, lopinavir, ritonavir, omeprazol, verapamil, grenivka...

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

- karbamazepin, rifampicin, šentjanževka, 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.

- 5 $t_{1/2}$ potrebujemo za doseg stacionarnega stanja
- nevarnost preodmerjanja lahko **PRED** nastopom maksimalne inhibicije
- lahko časovni zamik pri učinku



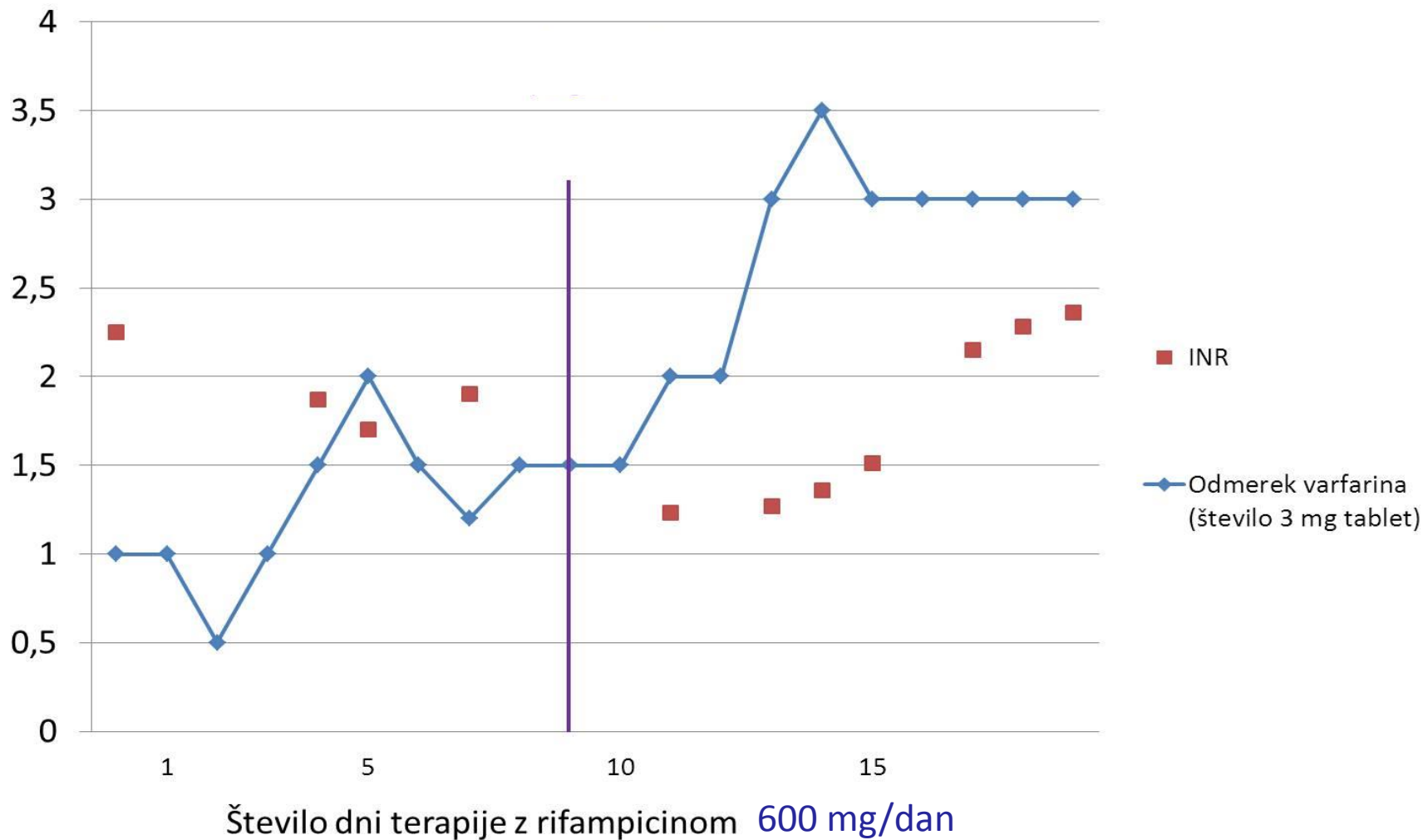
INDUKCIJA CYP

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

- $t_{1/2}$ **induktorja**
 - $t_{1/2}$ **CYP**
 - $t_{1/2}$ **substrata**
-
- 5 $t_{1/2}$ 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 $t_{1/2} = 90\text{h}$, t.j. 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, odmerek, način aplikacije, trajanje zdravljenja
- ...



KLINIČNE POSLEDICE INTERAKCIJ

- bolniki s tuberkulozo, 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**.



UKREPANJE ZDRAVNIKA

- zdravnik **se mora zavedati pomena klinično pomembnih** interakcij,
- **oznake za stopnjo interakcije uporablja informativno** (npr. A, B, C, D, X),
- poznati mora **klinične posledice** interakcije,
- poznati mora **časovni potek** interakcije
- okvirno; učinek se bo izrazil **največ 1 mesec (induktorji)** oziroma **1 teden (inhibitorji)** po spremembi v terapiji
- če je potrebno spremljanje mora vedeti, **kaj naj spremlja** in **kako pogosto** v času spreminjanja plazemskih koncentracij/učinka
- poznati mora **alternativne možnosti** (npr. uporaba druge učinkovine znotraj iste terapevtske skupine)



KDAJ MORAMO BITI POZORNI

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

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



ZAKLJUČKI

- **programi** za napovedovanje interakcij imajo **omejitve**
- **pravilna interpretacija** interakcij med zdravili je **več kot branje** vnaprej pripravljenih opozoril programa
- **časovna poteka** inhibicije in indukcije **se razlikujeta**
- 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**



Interakcije

Raziskava v Bolnišnici Murska Sobota

Premuš Marušič A, Mrhar A. Interakcije med zdravili pri bolnikih na kirurškem oddelku Splošne bolnišnice Murska Sobota, Zdrav Var (2010); 49: 189-201

53 bolnikov, ki so prejeli 8 ali več zdravil hkrati

Potencialne interakcije: 426 tipa C, 44 tipa D, 1 tipa X

Ugotovljene interakcije: prisotne pri 12 bolnikih

Primer: klopazin - citalopram - omeprazol:

citalopram lahko upočasni metabolizem klopazina, serumska koncentracija klopazina lahko naraste za 30–75 % od predvidene.

omeprazol je močan inhibitor CYP2C19, citalopram pa je substrat za CYP2C19, lahko se zviša serumska koncentracija citaloprama.

Pri bolnici so bili izraženi klinični znaki previsokih koncentracij klopazina in citaloprama:

- prišlo je do zastoja urina (neželeni učinek klopazina)
- bila je zaspana, omotična, zmedena (neželeni učinek citaloprama)

tip C: potrebno je redno spremljanje terapije, tip D: priporočena je sprememba režima odmerjanja ali menjava terapije

tip X: kombinaciji se je potrebno izogibati (klasifikacija v Lexicomp)

Interakcije

Raziskava v Bolnišnici Šempeter

Bolnik (moški), letnik 1935, prejema naslednja zdravila:

- NOLPAZA (**pantoprazol**) 40mg – 1tbl zjutraj
- ASPIRIN PROTECT (**acetilsalicilna kislina**) 100mg – 1tbl
- PREDUCTAL MR (**trimetazidin**) 35mg – 2x1tbl, zjutraj in zvečer
- CASODEX (**bikalutamid**) 150mg – 1tbl zjutraj
- ATORIS (**atorvastatin**) 40mg – 1tbl zvečer
- TANYZ (**tamsulozin**) 0,4mg – 1tbl
- PAROXAT (**paroksetin**) 10mg – 1tbl zvečer
- ANSILAN (**medazepam**) 5mg – 1tbl zvečer
- TRAMAL (**tramadol**) 100mg – 2x1tbl
- DIUVER (**torasemid**) 10mg – 1tbl

- **Diagnoza:** vstavljen stent, atrijska fibrilacija
- **Laboratorijski izvidi:** Kreatinin – 84 $\mu\text{mol/l}$ (OK), LDL Holesterol – 3,9 mmol/l (OK)
- **Indikacija** za jemanje zdravila ATORIS (atorvastatin) 40mg: vstavljen stent!
- Bolnik trpi za **hudimi bolečinami v mišicah**, zato prejema zdravilo TRAMAL (tramadol) 100mg
- Klinično pomembne interakcije (Lexi-Comp)
 - **PAROKSETIN – TRAMADOL:** SSRI lahko poveča nevroekscitatorni učinek tramadola in poveča tveganje za konvulzije. Tramadol lahko poveča serotonergični učinek SSRI in tako poveča tveganje za serotoniniski sindrom. Potrebno je spremljati znake morebitnega serotoninkega sindroma ter biti pozoren na morebitne konvulzije. Obe učinkovini sta tudi serotoninška modulatorja, zato se lahko povečajo toksični/neželeni učinki. CYP2D6 inhibitorji (paroksetin) lahko zmanjšajo metabolizem tramadola. Potrebno je spremljati klinični odziv bolnika (Tip D)
 - **ATORVASTATIN – PANTOPRAZOL:** Inhibitorji protonske črpalke lahko povišajo serumske koncentracije inhibitorjev HMG-CoA. Možne miopatije in rabdomioliza (Tip C)
 - **ATORVASTATIN – BIKALUTAMID:** CYP3A4 inhibitorji (bikalutamid) lahko zmanjšajo metabolizem CYP3A4 substratov (atorvastatin). Potrebno je spremljanje kliničnih odzivov oz. učinkov zdravil (Tip C)

- Težave povezane z zdravili:
 - NEŽELENI UČINKI: **ATORVASTATIN** – bolečine v mišicah
- Dejavniki tveganja za opaženo težavo
 - NAPAČNA IZBIRA ZDRAVILA: **TRAMADOL** – zdravimo neželeni učinek atorvastatina
 - UPORABA ZDRAVIL BREZ INDIKACIJE: **PANTOPRAZOL, TAMSULOZIN?**
 - INTERAKCIJE MED ZDRAVILI: neizražena **TRAMADOL – PAROKSETIN**, izražena **PANTOPRAZOL/BIKALUTAMID – ATORVASTATIN**
 - Z NAVODILI NESKLADNO JEMANJE ZDRAVIL: **PAROKSETIN** (po SmPC-ju se jemlje zjutraj in ne zvečer)
- Intervencija: ukinitiv TRAMADOLA, PANTOPRAZOLA in TAMSULOZINA, spremenjen režim jemanja PAROKSETINA, razpolovljen odmerek ATORVASTATINA; v celoti sprejeta
- Izognili smo se **neželenim učinkom** (bolečinam v mišicah), **zdravljenju neželenih učinkov** atorvastatina (ukinitiv tramadola), **jemanju zdravil brez indikacije** (ukinitiv pantoprazola in tamsulozina), **izraženi interakciji** med atorvastatinom in pantoprazolom ter bikalutamidom, **neizraženi interakciji** med paroksetinom in tramadolom ter **z navodili neskladnim jemanjem zdravil** (paroksetin zjutraj, skupaj s hrano).

Klinično izražene interakcije med zdravili

2. (pregledni članek)

Študije z velikim vzorcem → **nižja** incidenca klinično izraženih interakcij

Študije z majhnim vzorcem → **višja** incidenca klinično izraženih interakcij

Zdravila, ki so najpogosteje vstopala v interakcije:

Nesteroidni antirevmatiki

Diuretiki

Srčni glikozidi

Antagonisti kalcijevih kanalčkov

Klinično izražene interakcije med zdravili

2. (pregledni članek) - nadaljevanje

Klinično izražene interakcije med zdravili povezujejo z:

0,054% obiski urgentnega oddelka

0,57% hospitalizacij

0,12% ponovnih hospitalizacij

4,8% hospitalizacij starejših bolnikov

Najpogostejši vzroki za ponovno hospitalizacijo ali obisk urgentnega oddelka

Krvavitve v GIT

Hipertenzija ali hipotenzija

Motnje srčnega ritma

Klinično izražene interakcije med zdravili

3. (izvirni članek)

1785 hospitaliziranih bolnikov vključenih v študijo, potencialne interakcije se pojavijo pri 887 bolnikih

30 bolnikov s potencialnimi **major** interakcijami; po pregledu kartotek bolnikov pridejo do ugotovitve, da so se pri 17 bolnikih od 30 le-te klinično izrazile

Klinično izražene interakcije

acetilsalicilna kislina – varfarin: gastrična krvavitev

amiodaron – digoksin: toksičnost digitalisa

amitriptilin – klonidin: hipertenzija

kaptopril – spironolakton: hiperkaliemija in spremembe v EKG

KCl – spironolakton: hiperkaliemija

digoksin – hidroklortiazid: toksičnost digitalisa

izoniazid – rifampin: hepatotoksičnost

Klinično izražene interakcije med zdravili

4. (izvirni članek)

7 letna študija

909 bolnikov, ki so prejeli gliburid, je bilo hospitaliziranih zaradi hipoglikemije; ugotovili so, da je verjetnost, da so v tednu pred sprejemom v bolnišnico prejeli **sulfametoksazol in trimetoprim** več kot 6x večja kot pri ostalih bolnikih

1051 bolnikov, ki so prejeli digoksin, je bilo hospitaliziranih zaradi toksičnosti digoksina; ugotovili so, da je verjetnost, da so v tednu pred sprejemom v bolnišnico prejeli **klaritromicin** več kot 12x večja kot pri ostalih bolnikih

523 bolnikov, ki so prejeli ACE inhibitorje, je bilo hospitaliziranih zaradi hiperkaliemije; ugotovili so, da je bila verjetnost, da so v tednu pred sprejemom v bolnišnico prejeli diuretike, ki varčujejo s kalijem več kot 20x večja kot pri ostalih bolnikih