

Nejčastější lékové interakce – jejich mechanismus a význam

**Celostátní odborná konference „Léky, potraviny a naše zdraví“
Kongresové centrum IKEM, 17. října 2018**

**Jan Bultas
Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha**

2018



Proč se zabývat interakcemi?

- **jednou z častých příčin úmrtí jsou nežádoucí účinky léků**
- **naprostá většina závažných NÚ léků spadá na vrub lékových interakcí**
- **nejčastěji se lékové interakce objevují na podkladě ovlivnění farmakokinetiky a metabolismu**

Interakce potravin s léčivý či léčiv navzájem probíhá na úrovni ovlivnění transportních a metabolických systémů

Table 3. Fruit-drug interactions [Fragoso and Esparza 2013]

Fruit	Molecular target	Drug interactions
Grapefruit	inhibits CYP3A4, CYP1A2, MRP2, OATP-B and P-glycoprotein	calcium channel antagonist, central nervous system modulators, HMG-CoA reductase, immunosuppressants, antivirals, phosphodiesterases-5 inhibitor, antihistamines, antiarrhythmics and antibiotics
Sevilla orange	inhibits CYP3A4, P-glycoprotein, OATP-A, OATP-B	vinblastine, fexofenadine, glibenclamide, atenolol, ciprofloxacin, ciclosporine, celiprolol, levofloxacin and pravastatin
Tangerine	stimulates CYP3A4 activity and inhibits P-glycoprotein	nifedipine, digoxina
Grapes	inhibits CYP3A4 and CYP2E1	cyclosporine
Mango	inhibits CYP1A1, CYP1A2, CYP3A1, CYP2C6, CYP2E1, P-glycoprotein	midazolam, diclofenac, chlorzoxazone, verapamil
Apple	inhibits CYP1A1, OATP family	fexofenadine
Papaya	inhibits CYP3A4	not documented

Table 4. Vegetable-drug interactions [Fragoso and Esparza 2013]

Fruit	Molecular target	Drug interactions
Broccoli	inhibits CYP1A1, CYP2B1/2, CYP3A4, CYP2E1, hGSTA1/2, MRP1, MRP2, BCRP, UDP, glucosyltransferases, dultotransferases, quinone reductases phenolsulfotransferases induces: UDPglucuronosyltransferases, (UGTs), sulfotransferases (SULTs) and quinone reductase (QRs)	not documented
Spinach	possible inhibition of CYP1A2	heterocyclic aromatic amines
Tomato	inhibits CYP1A1, CYP1B1, UGP increases UGT and CYP2E1	diethylnitrosamine, N-methyl-N-nitrosourea and 1,2 dimethylhydrazine
Carrot	induces phenolsulfotransferases and ethoxycoumarin O-deethylase ECD inhibits CYP2E1	not documented
Red pepper	inhibits CYP1A2, CYP2A2, CYP3A1, CYP2C11, CYP2B1, CYP2B2, CYP2C6	in vitro and in vivo

Co jsou tyto systémy?

Farmakokinetika

- osud léku v organizmu - absorpce, distribuce, transformace (metabolizmus), eliminace
- *„jak organizmus nakládá s léčivem“*

Farmakodynamika

- ovlivnění organizmu podaným léčivem - vazba na receptor, inhibice/aktivace enzymu,...
- *„jak léčivo ovlivňuje organizmus“*

Co rozhoduje o léčebné odpovědi?

- **farmakokinetické vlastnosti**

- absorpce
- transport do místa působení
- biotransformace (inaktivace, aktivace)
- eliminace

- **farmakodynamické vlastnosti**

- afinita k receptoru, enzymu, iont. kanálu, transport. proteinu,...
- poměr aktivace/inhibice
- aktivita regul. mechanismů a ost. systémů

Lékové interakce

- **na farmakodynamické bázi**
(např. komb. *antikoagulancií s protidest. léčivy*)
zpravidla dobře předvídatelné
- **na farmakokinetické bázi**
 - *absorpce*
 - *transformace (aktivace i inaktivace)*
 - *transportu a distribuce*
 - *eliminace (renální, hepatální,...)***špatně předvídatelné, neočekávané**

Farmakokinetika léčiva

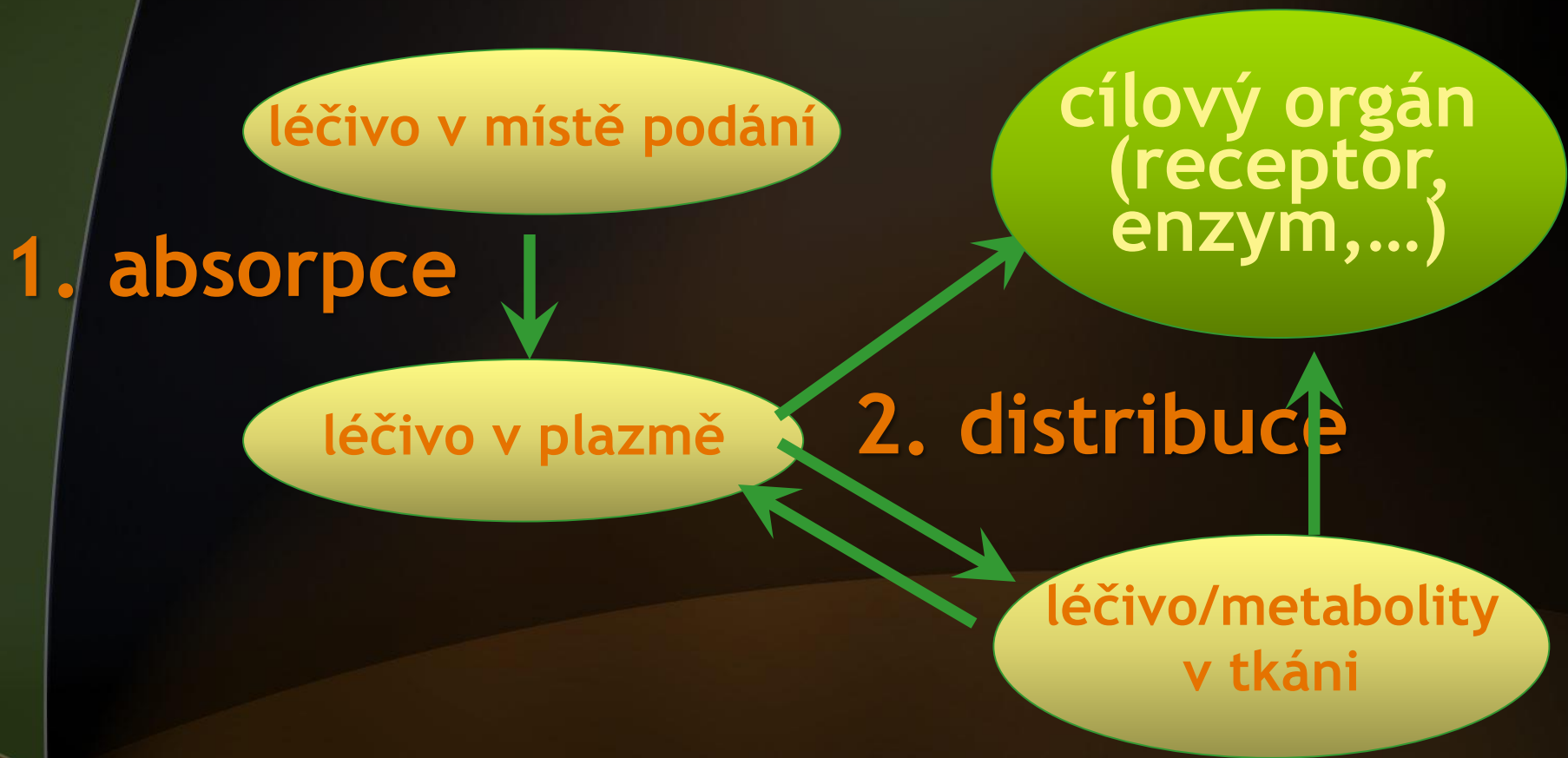
léčivo v místě podání



1. absorpce

léčivo v plazmě

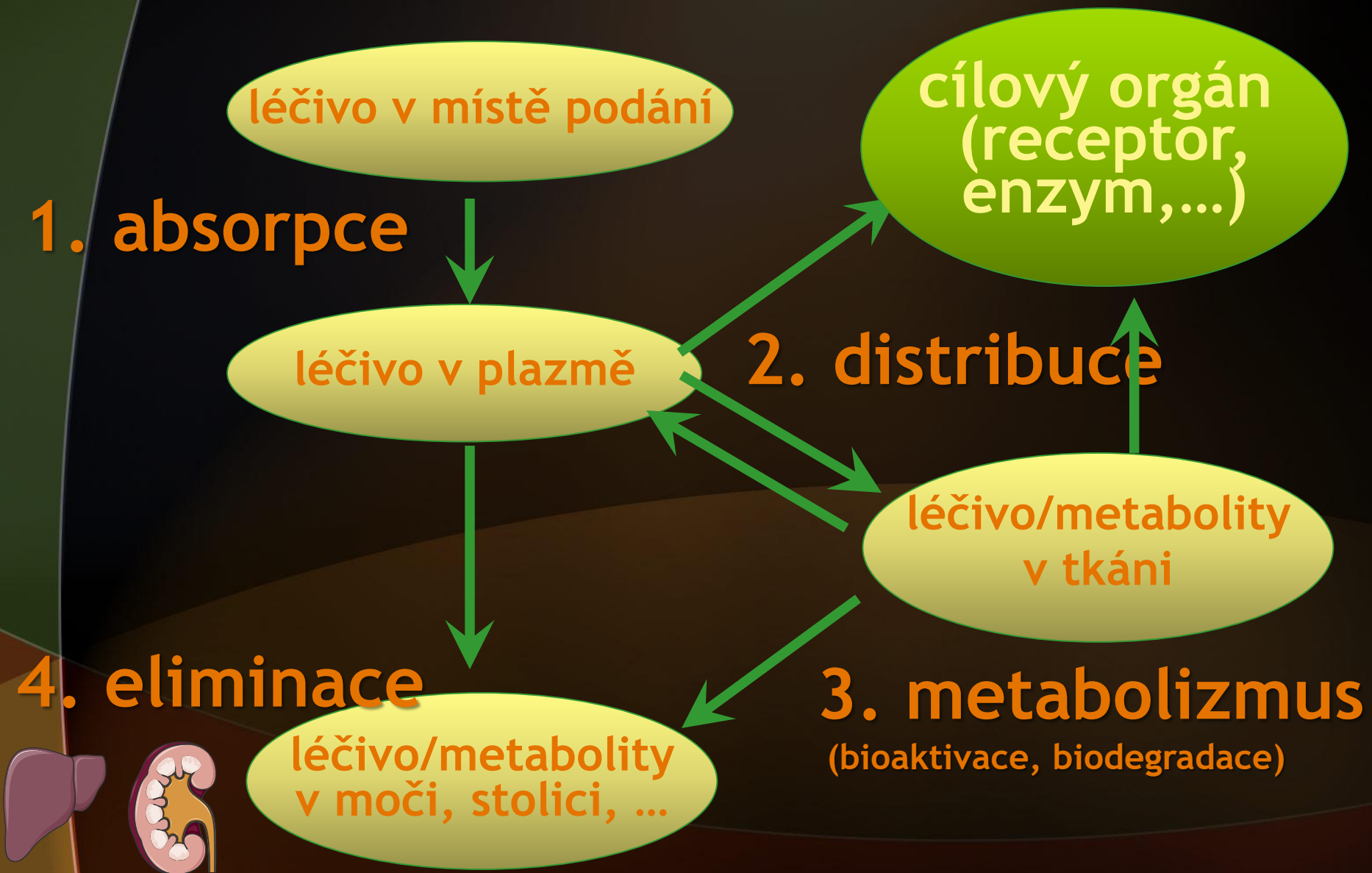
Farmakokinetika léčiva



Farmakokinetika léčiva



Farmakokinetika léčiva



Absorpce, transformace a eliminace

hepatocyt, enterocyt, renální epitel, endotel,...

transportní systémy absorpce

OATP,...

**metabolická úprava
vlastností molekuly**

*oxidace isoenzymy CYP
konjugace transferázami*

transportní systémy eliminace

P-gp, BCRP,...

Absorpce, transformace a eliminace

hepatocyt, enterocyt, renální epitel, endotel,...

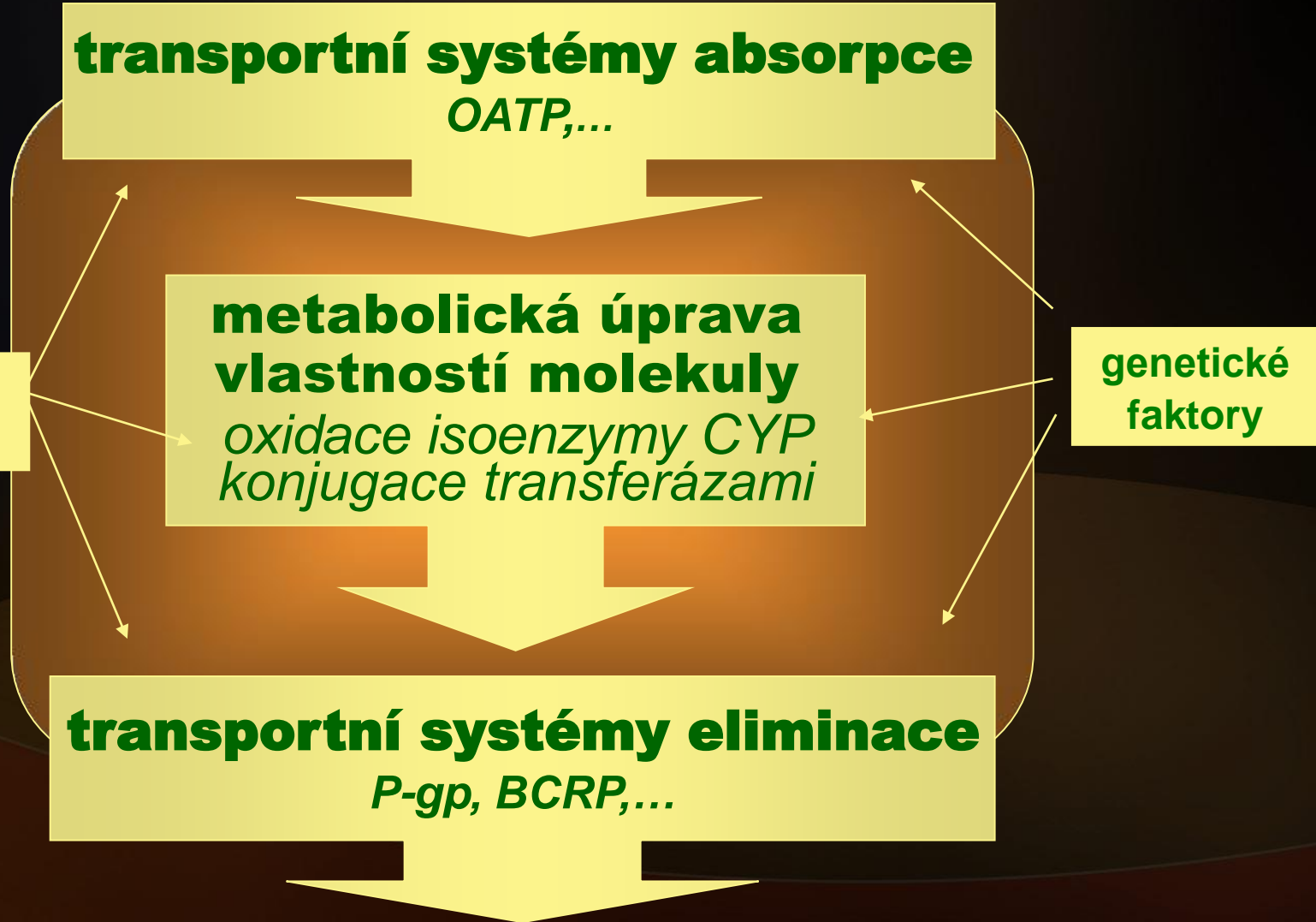
transportní systémy absorpce
OATP,...

**metabolická úprava
vlastností molekuly**
*oxidace isoenzymy CYP
konjugace transferázami*

transportní systémy eliminace
P-gp, BCRP,...

**lékové
interakce**

**genetické
faktory**

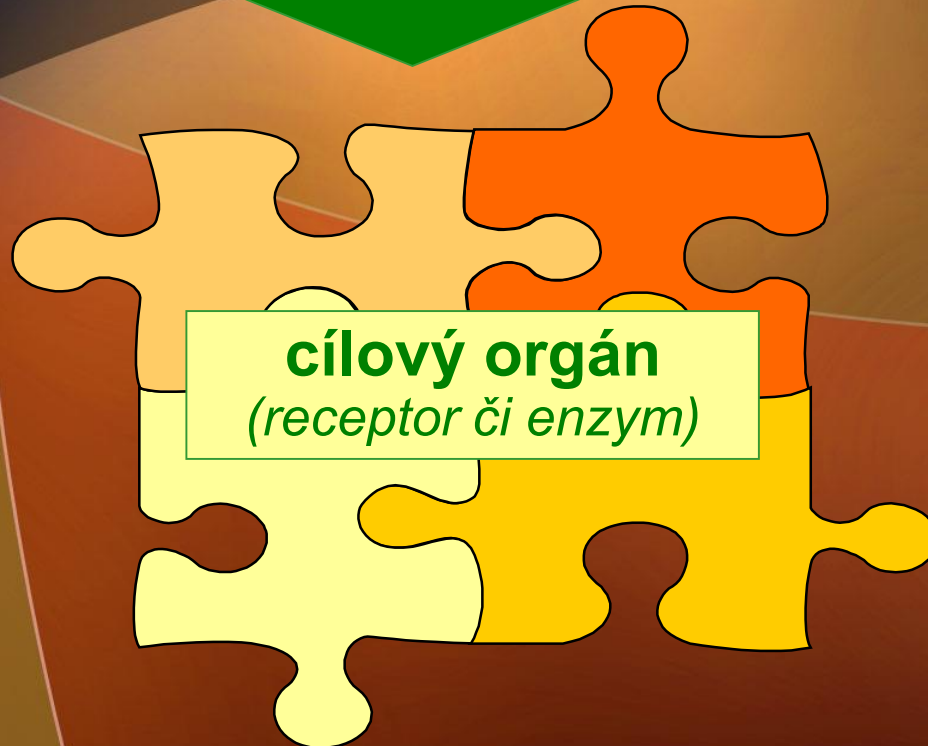


léčivo či metabolit
(v krvi či v tkáni)

**transportní vazné
bílkoviny plazmy**



cílový orgán
(receptor či enzym)



léčivo či metabolit
(v krvi či v tkáni)

**lékové
interakce**

**transportní vazné
bílkoviny plazmy**

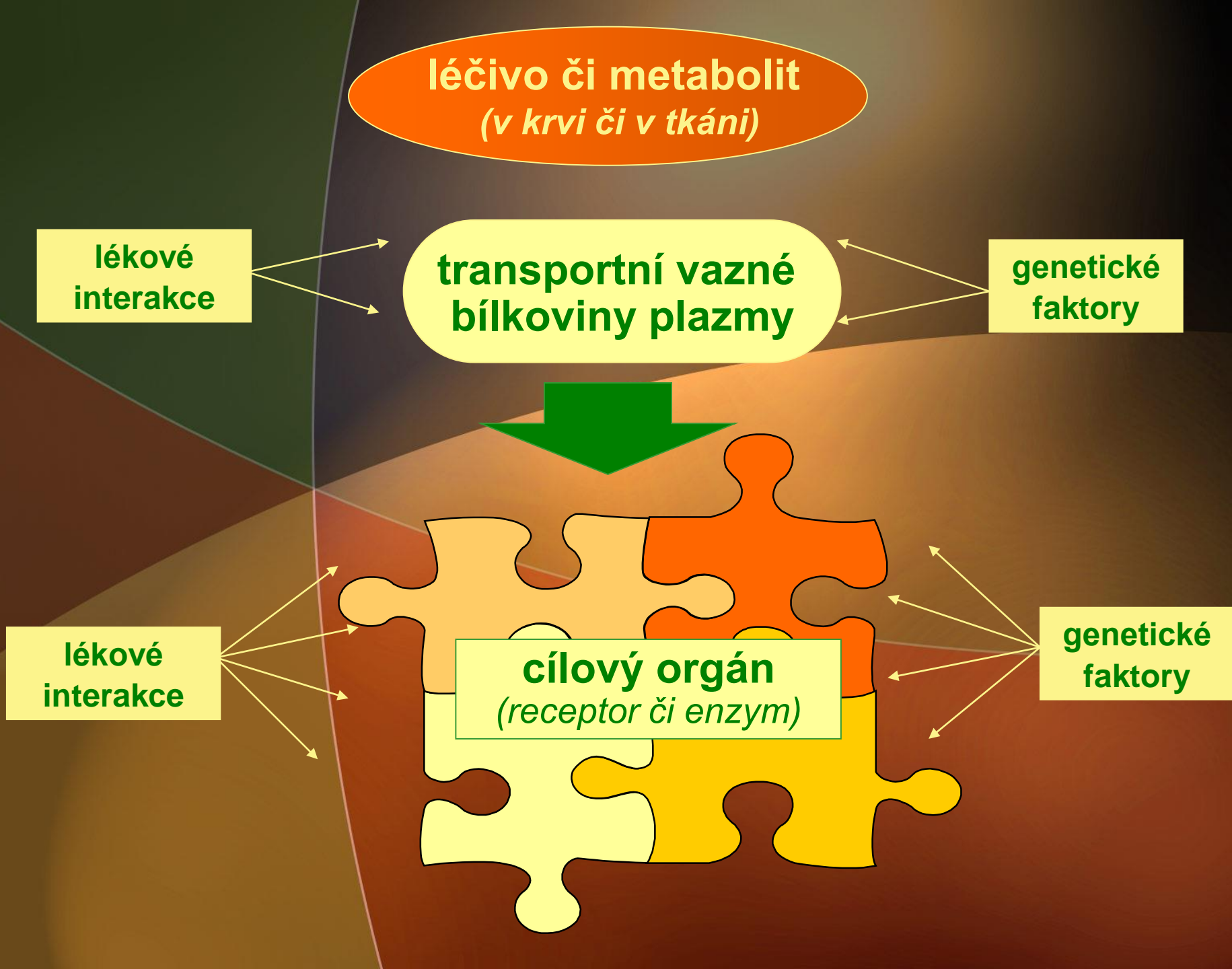
**genetické
faktory**



**lékové
interakce**

cílový orgán
(receptor či enzym)

**genetické
faktory**



Základní pojmy

expozice	množství léčiva skutečně působícího v organismu (součin koncentrace v čase) - plocha pod křivkou - AUC
dostupnost	proporce dávky léčiva, které dosáhlo cirkulace (zpravidla systémové)
clearance	rychlost eliminace substance z krve (objem za jednotku času)
elimin. poločas	čas, za který léčivo dosáhne poloviční koncentrace (plazmatický, tkáňový,...)

ABSORPCE, TRANSFORMACE a ELIMINACE

Absorpce (influxní a efluxní kanály)

- systém membránových proteinů transportujících endo- a exogenní látky

Transformace

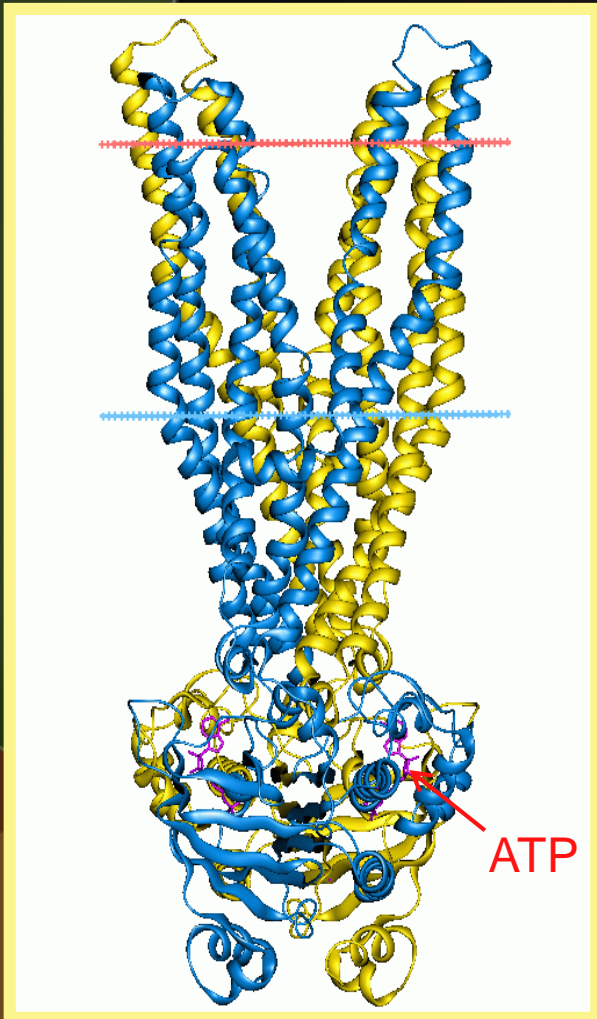
- zvýšení hydrofilie, inhibice resorpce, potenciace eliminace endo- i exogenních látek
- oxidázy (systém CYP450,...)
- transferázy

Eliminace (efluxní kanály)

- systém membránových proteinů transportujících endo- a exogenní látky

Lékové interakce na úrovni ovlivnění *dostupnosti* léčiva

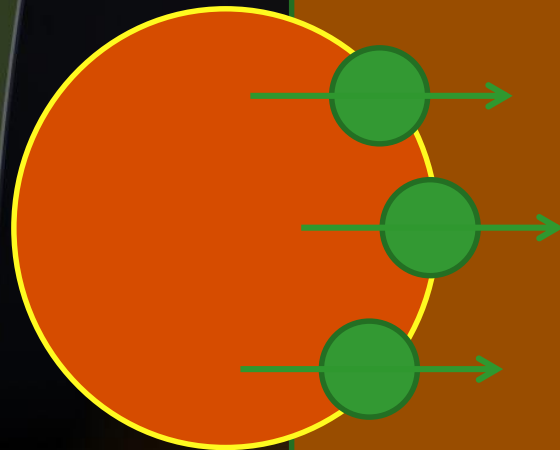
Transportní systémy



- *> 50 transportních proteinů*
- *umožňují transmembránový přenos vitaminů, glycidů, AMK, lipidů, ... xenobiotik (léky, karcinogeny, nutrienty)*
- *akt. transport – spotřeba ATP*
- *efluvní a influxní proteiny*

Transportní systémy

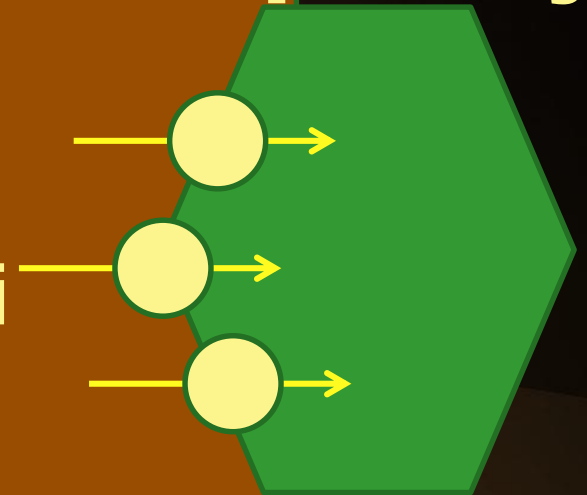
**influxní
transportéry**



OATP 1B1
OATP 1B3
OATP 2B1
OCT1
OAT2
NTCP,...

transformace
metabolickými
systémy

**effluxní
transportéry**



P-gp
BCRP
BSEP,...

Transportní systémy *eliminace* z buňky

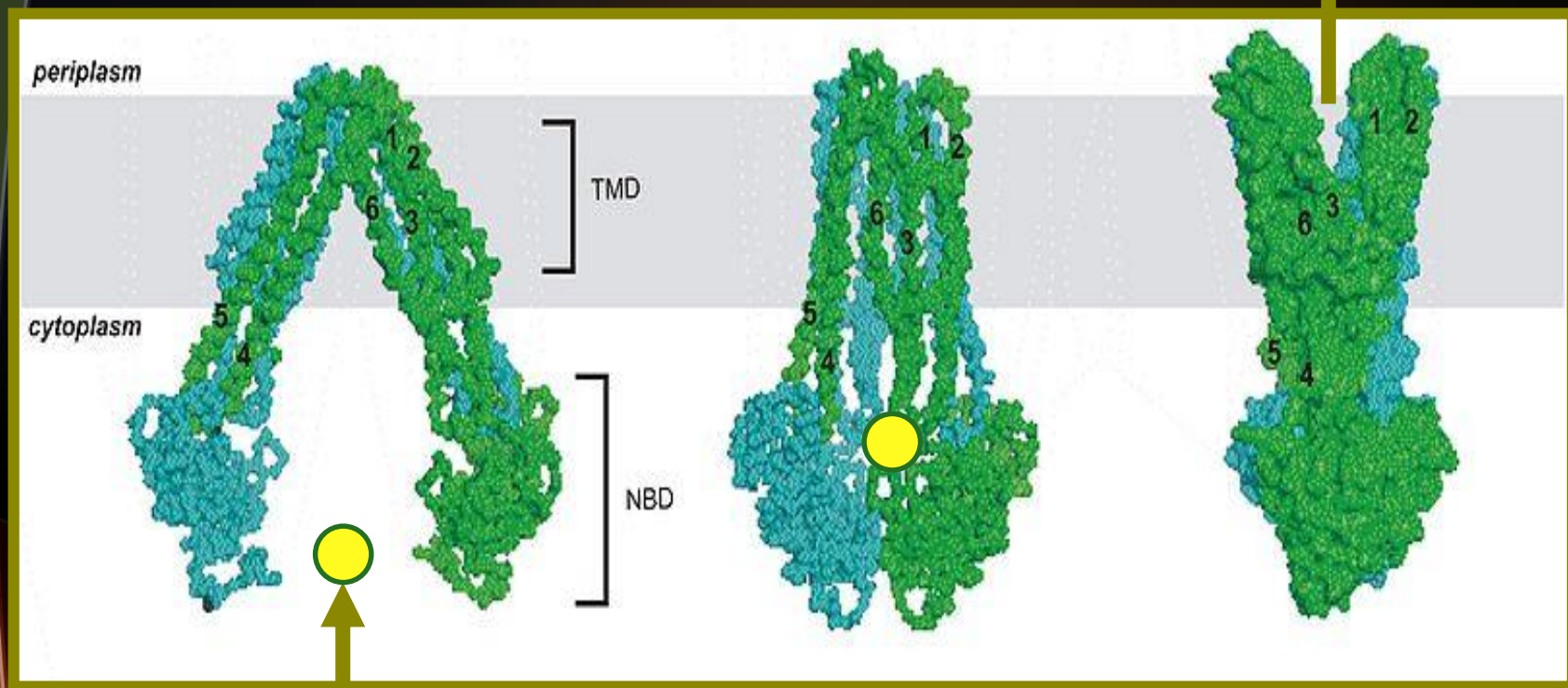
rodina MDR (multi-drug resistant transporters)

- **P-gp** - glykoprotein P
- **BCRP** - Breast Cancer Resistance Protein
- ...

Struktura transmembránového transportního proteinu

otevřený (aktivovaný)

uzavřený

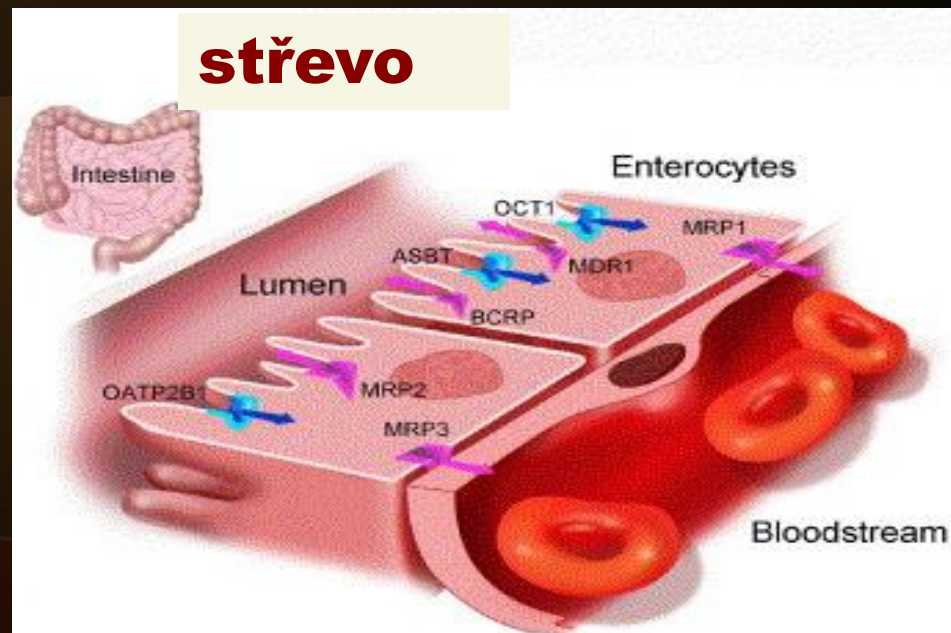
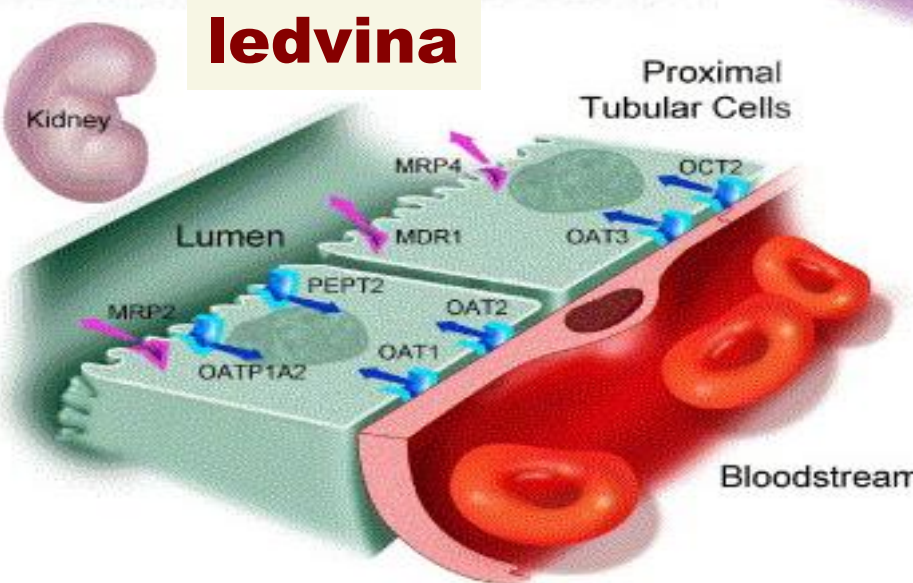
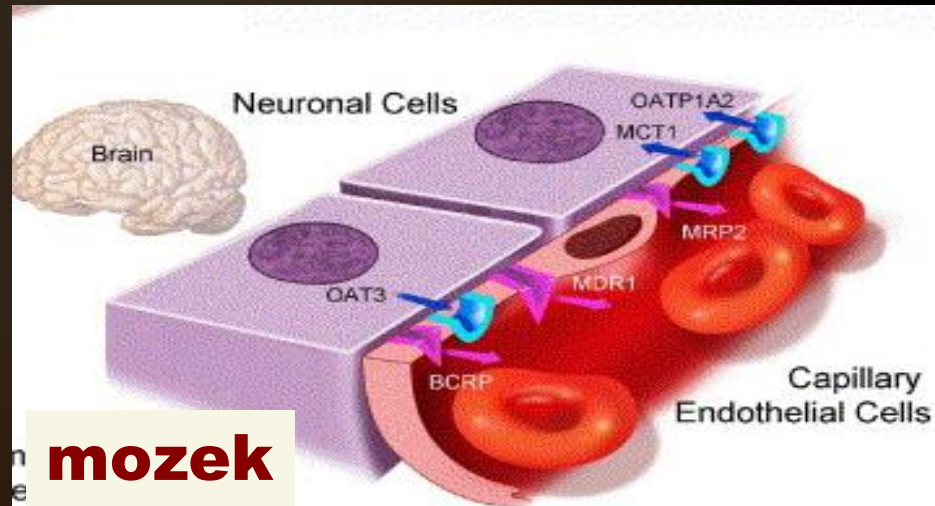
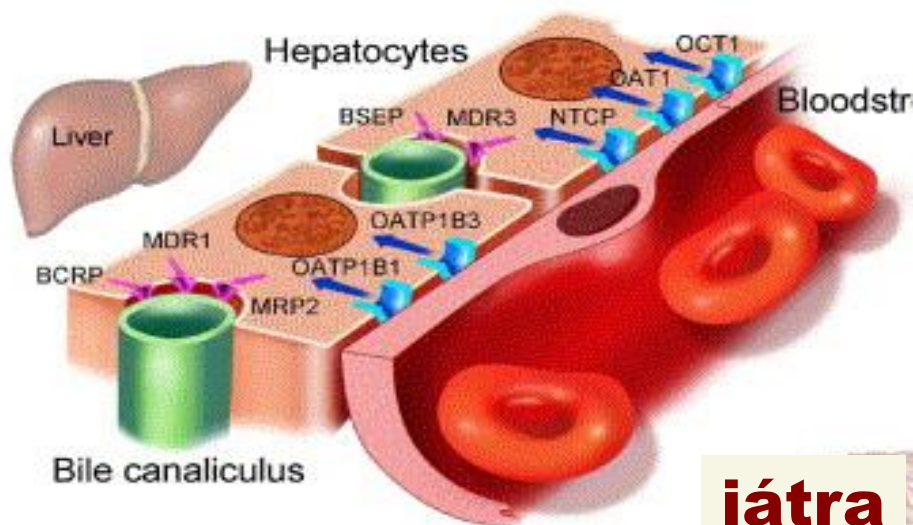


spotřeba ATP

Úloha eliminačních proteinů

- **zabránění nadměrné expozice organismu cizorodými látkami (xenobiotiky)**
- **eliminace cizorodých látek z potravy na úrovni enterocytu**
- **zajištění bariér (hematoencefalické, placentární, testikulární,...)**
- **eliminace metabolitů a cizorodých látek do žluči a moči**
- **těsně spřaženy s metabolickými systémy**

Úloha eliminačních proteinů



Glykoprotein P - P-gp

- nejvýznamnější eliminační protein
- zajišťuje eliminaci zejm. hydrofilních xenobiotik (cizorodých látek)
- **asi polovina léků substrátem P-gp**
- pracuje ve spolupráci s „detoxikačními“ enzymy systému CYP (zejm. CYP3A4)
- působí v enterocyty, hepatocyty, prox. tubulu, endotelu
- řada léků či složek potravy **inhibuje** či **aktivuje** P-gp

Glykoprotein – P

- *obdobné induktory i inhibitory jako CYP3A4*

substráty

- lipofilní statiny
- digoxin
- klopidogrel
- steroidy
- BKK
- ...
- **asi 50% všech léků**

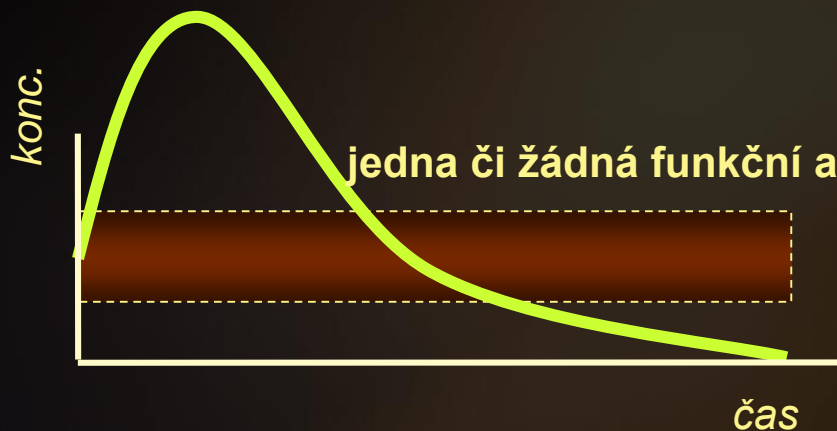
inhibitory

- amiodaron
- propafenon
- verapamil
- telmisartan
- antidepresiva
- flavonoidy (citrusy,...)
- ...

induktory

- třezalka
- dexametazon
- antikonvulsiva
- rifampicin
- ...

**nízká
aktivita**



toxický účinek
nutná redukce dávky

**standardní
aktivita**



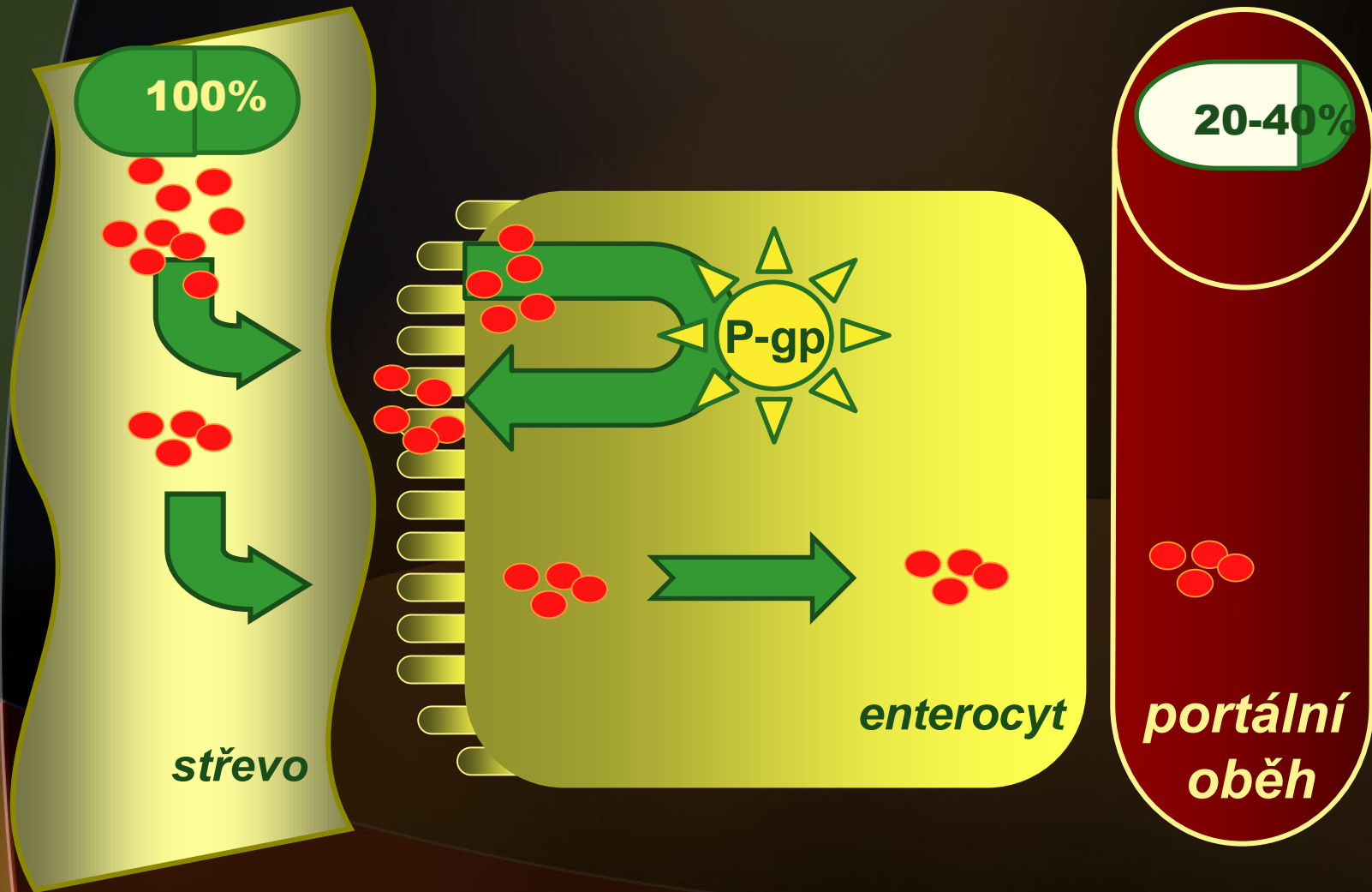
optimální účinek
optimální dávka

**hyper-
aktivita**

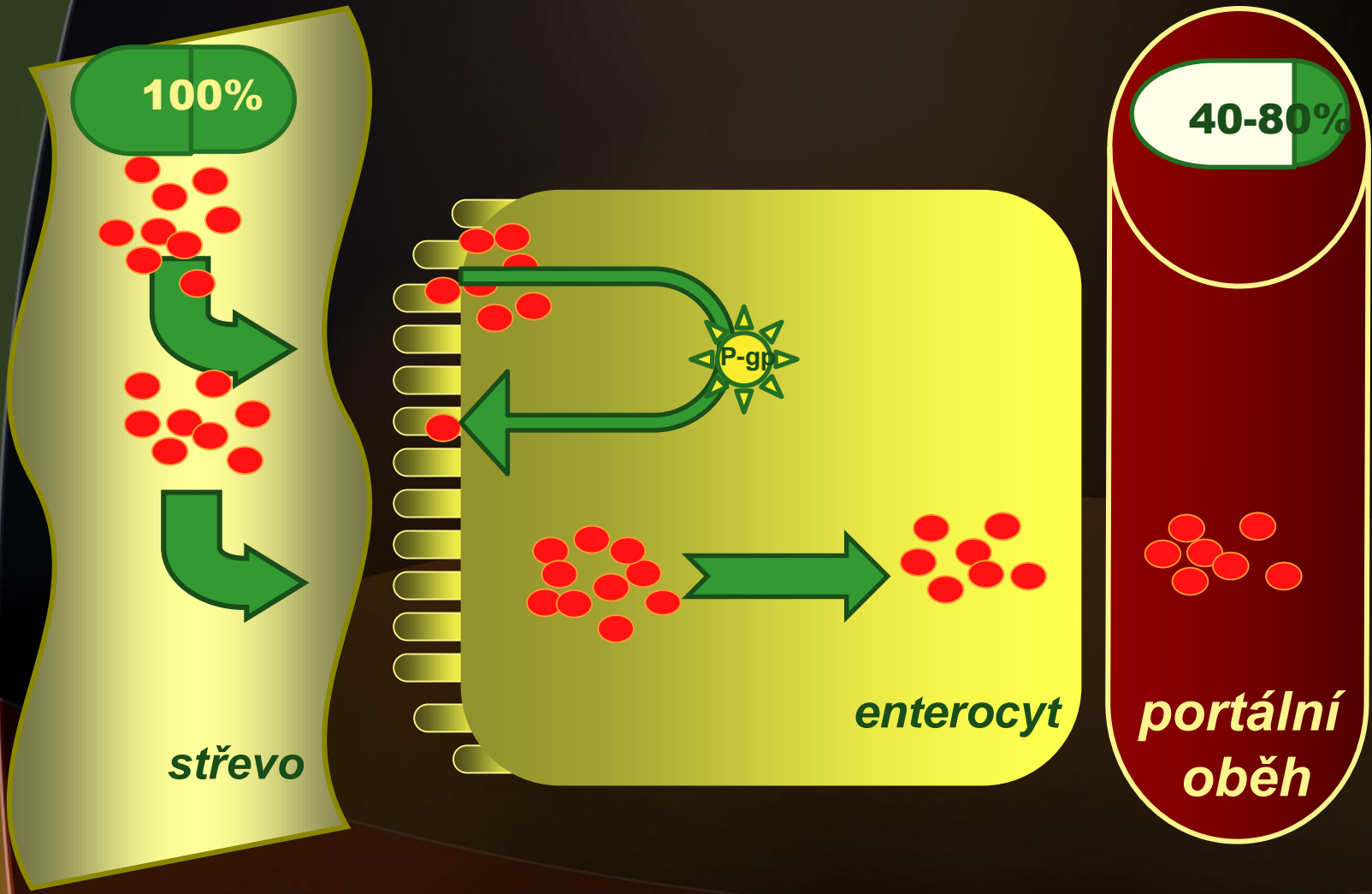


selhání účinku
nutno zvýšit dávku

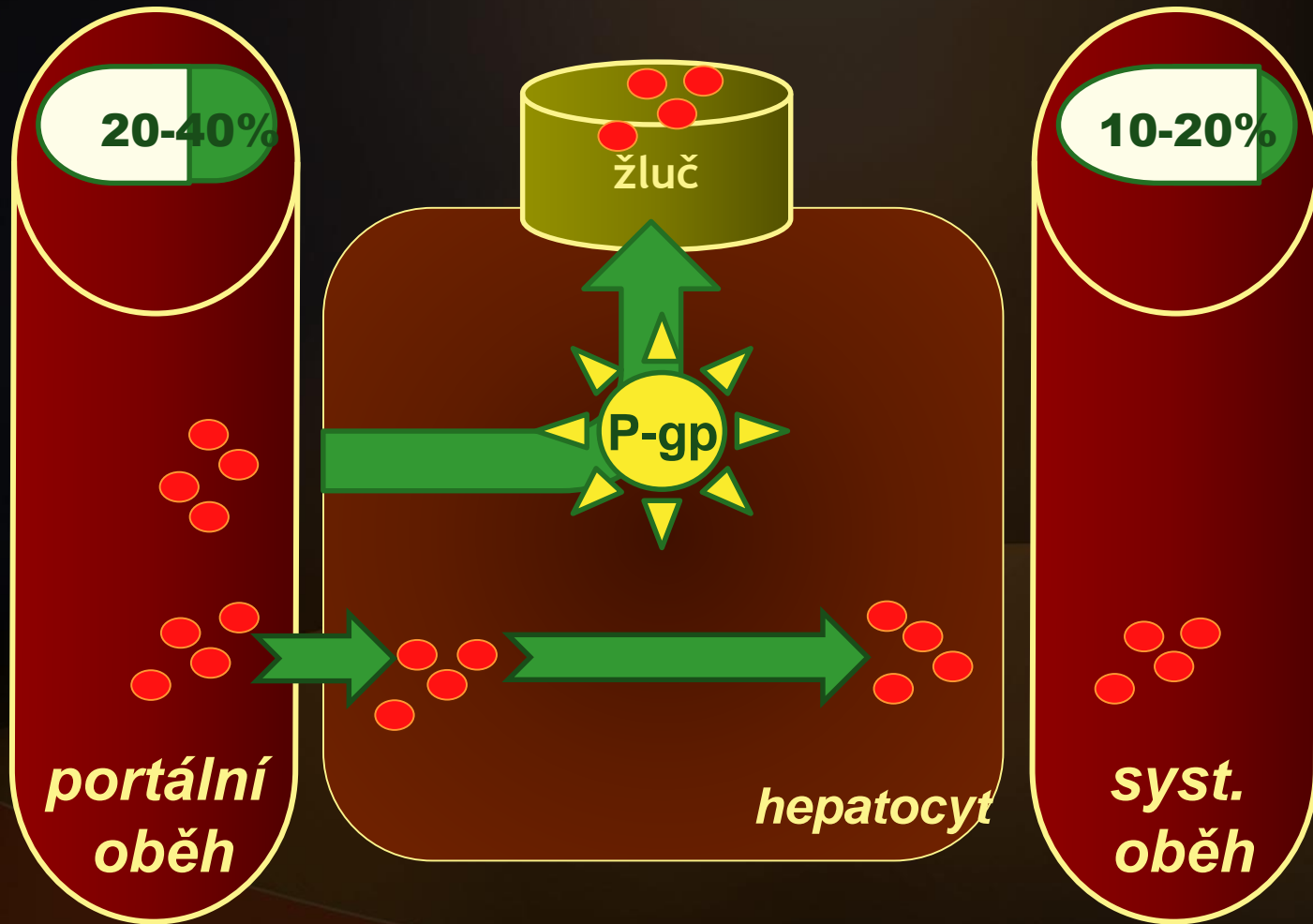
Eliminace substrátů P-gp ve střevě



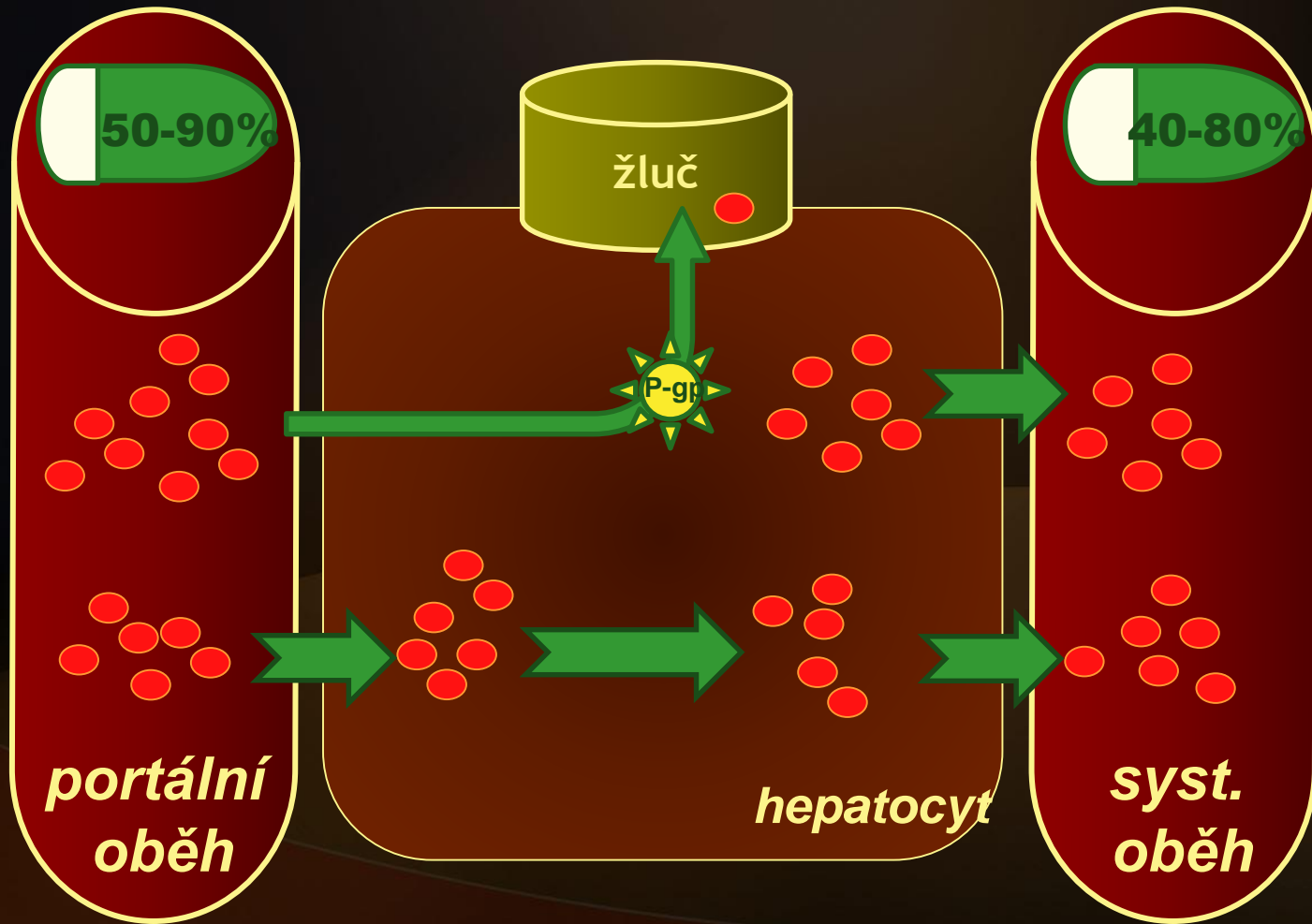
Eliminace substrátů ve střevě při snížené funkci P-gp



Eliminace substrátů P-gp v játrech



Eliminace substrátů P-gp v játrech při snížené funkci P-gp

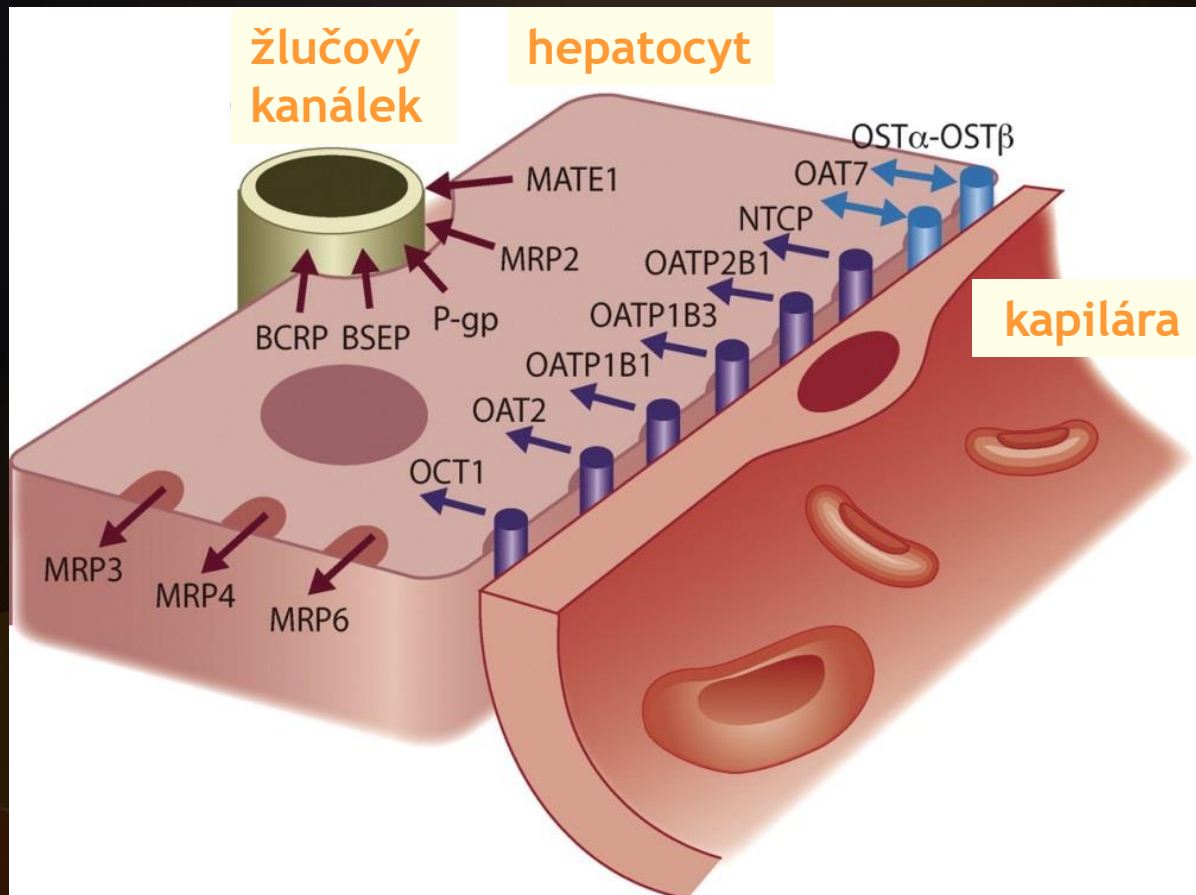


Transportní systémy *vstupu* do buňky

rodina OATP (organic anion-transporting polypeptide)

OATP1B1, OATP1B2,...

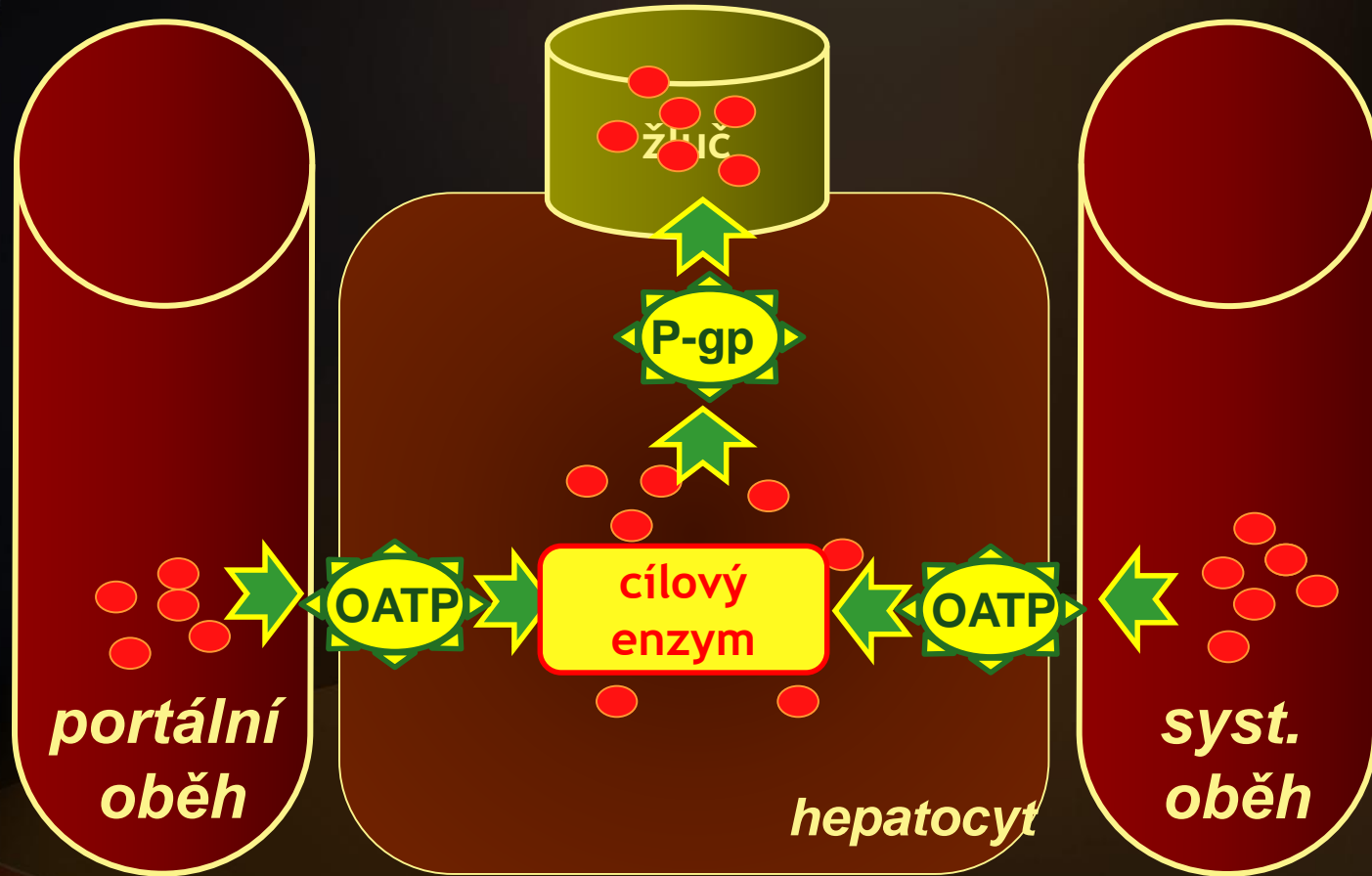
Transportní systémy facilitující vstup xenobiotik do hepatocytu (influxní pumpy) a transportéry eliminace do žluče



OATP

- nejvýznamnější transportér *vstupu* do buňky
- **facilituje vstup léku do hepatocytu, epitelie ren. tubulů, epitelii placenty, endotelu v CNS**
- **zajišťuje hepatální či renální eliminaci zejm. hydrofilních xenobiotik**
- **zajišťuje účinek léků působících v hepatocytu**
- → **u řady léků zvyšuje eliminaci**
- řada léků **inhibuje OATP**
- významné **polymorfizmy s ↓ aktivitou** (kumulace léku, ev. snížení efektu)

Transport a eliminace *hydrofilních* i *lipofilních* molekul v játrech – úloha OATP1B1



nízká aktivita OATP - ↓ koncentrace léku na cílovém enzymu při ↑ plazmatické koncentraci

OATP 1B1 (organic anion transporting polypeptid 1B1)

- umožní vstup léku do hepatocytu, epitelie ren. tubulů

- polymorfizmy – *loss of function* – 15% pop.

substráty

- hydrofilní i lipofilní statiny
- warfarin
- steroidy
- sartany
- digoxin
- ...

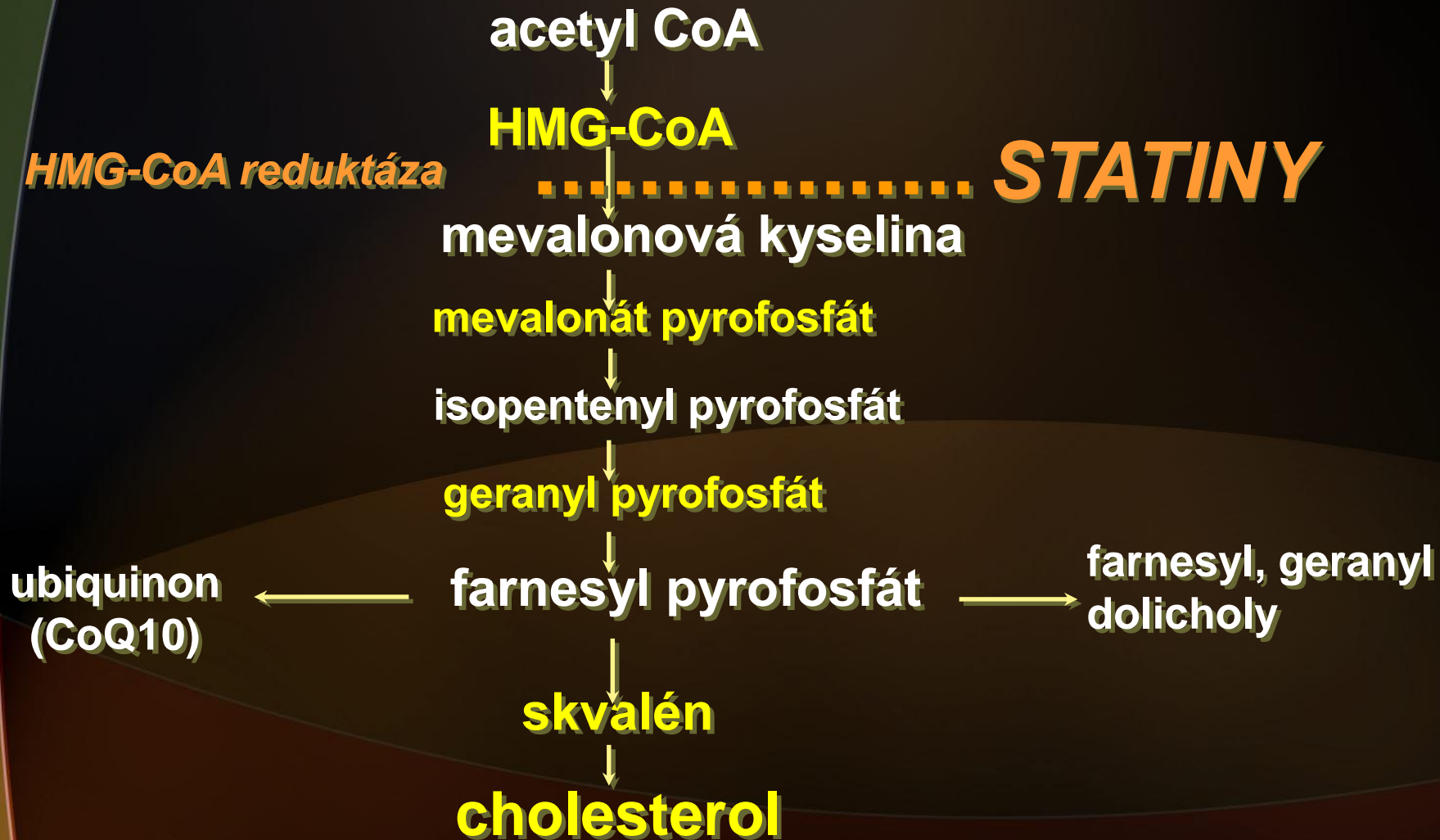
inhibitory

- cyklosporin
- gemfibrozil
- fenofibrat
- dipyridamol
- telmisartan
- nesteroidní antirevmatika
- makrolidy

induktory

...?

Statiny



Lipofilní statiny

lékové interakce na úrovni resorpce,
transformace a eliminace

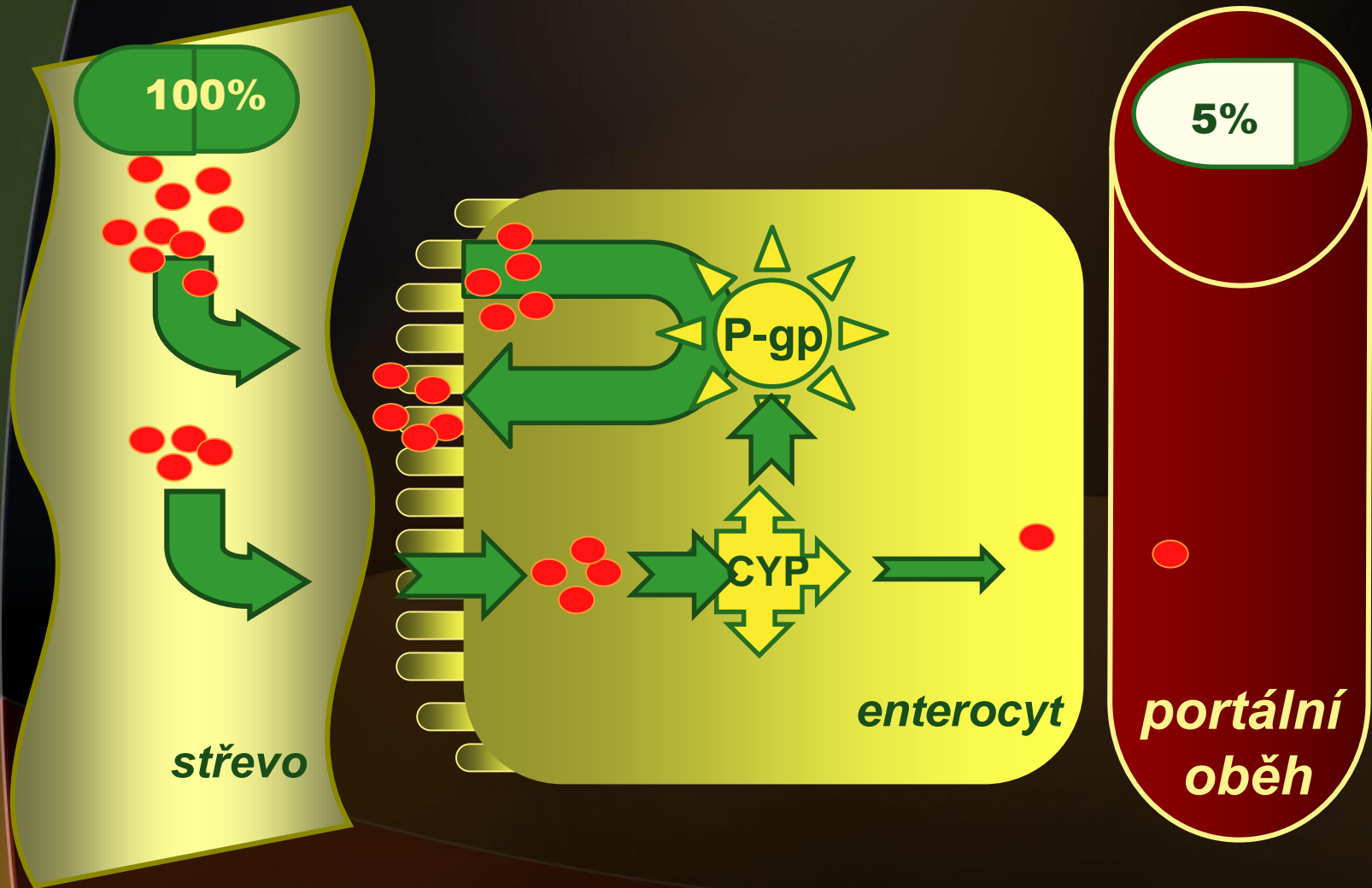
- simvastatin
- lovastatin
- atorvastatin

*substráty P-gp
a CYP3A4*

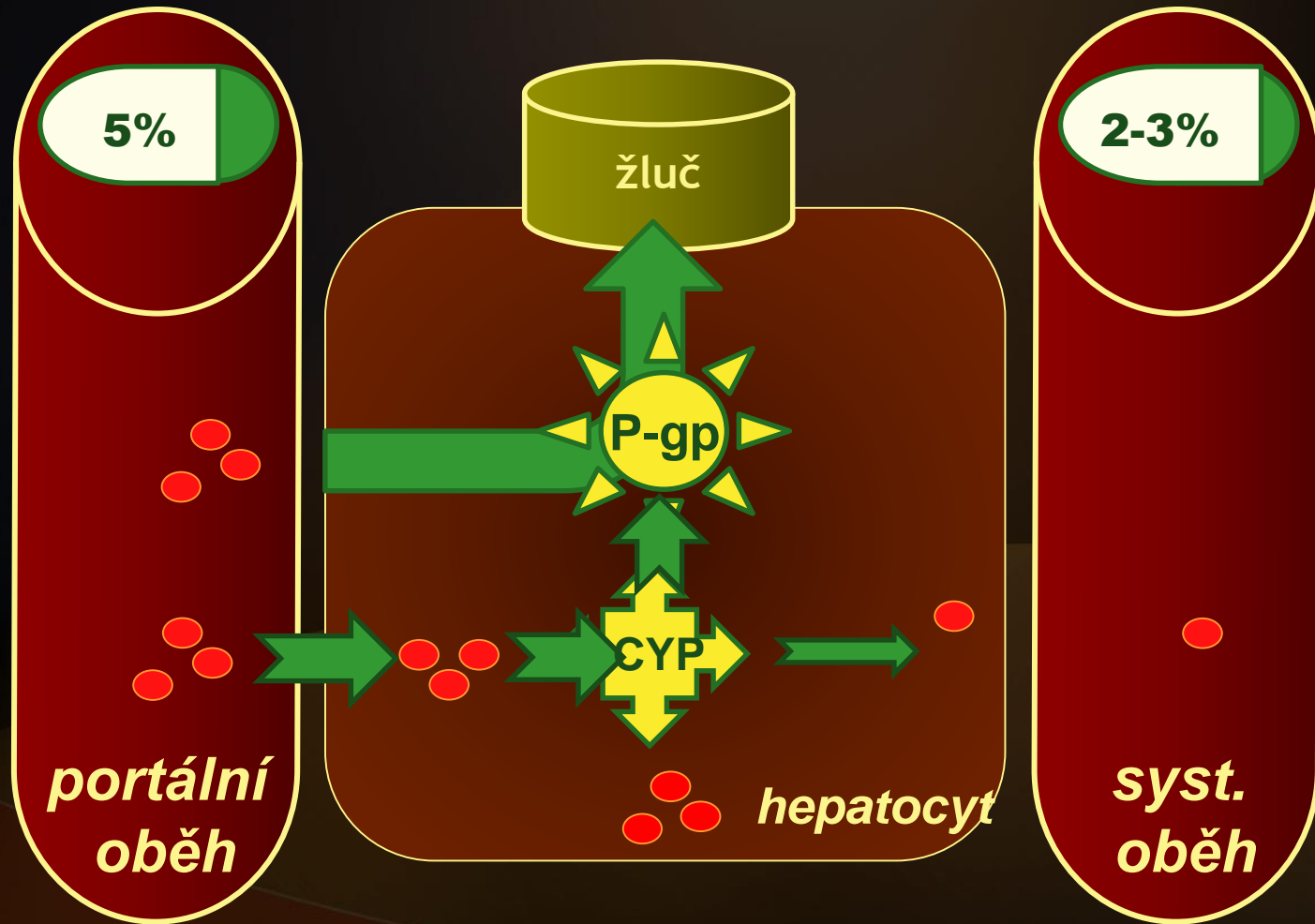
- fluvastatin

substrát CYP2C9

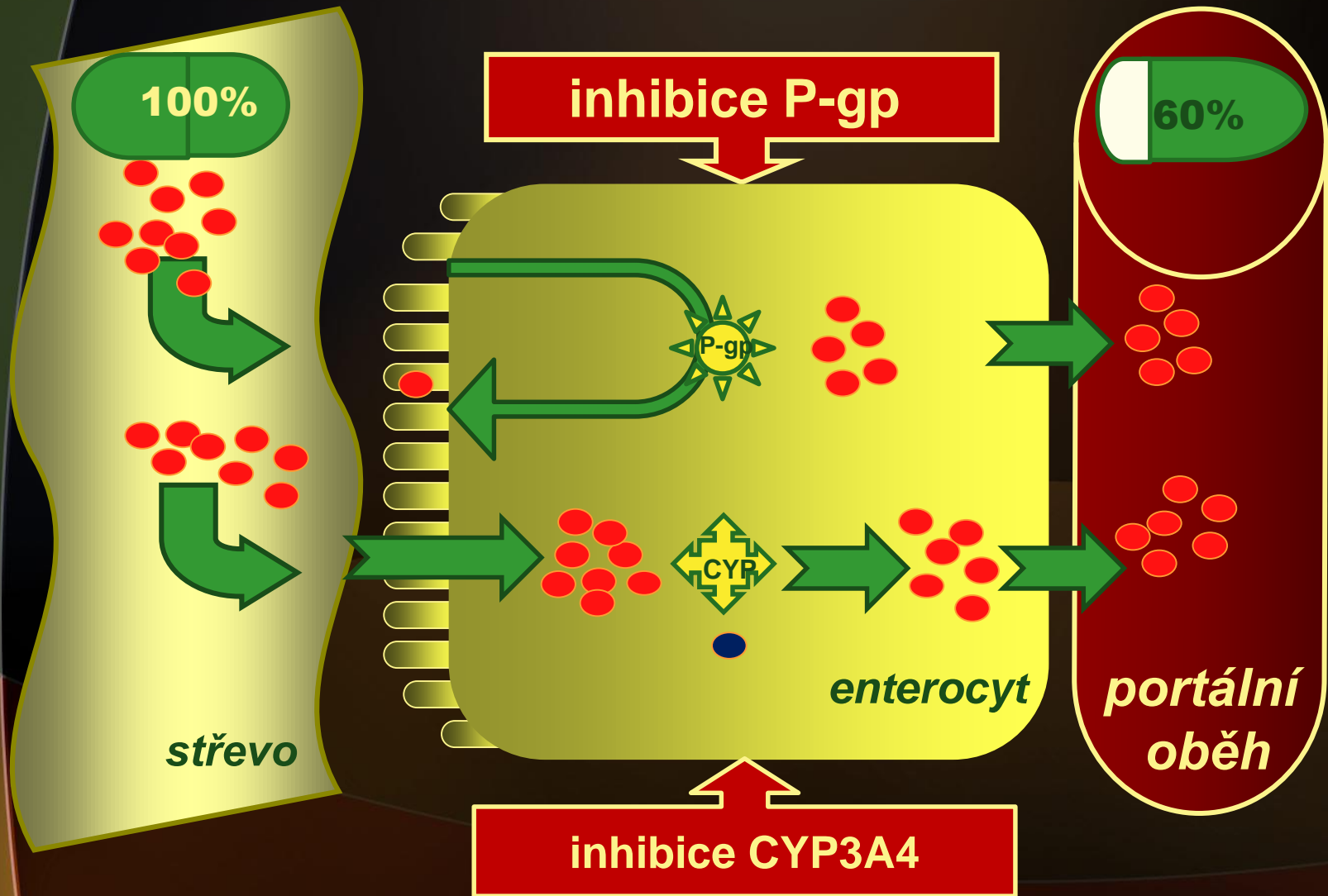
Eliminace a biodegradace *lipofilních* statinů (např. simvastatinu) ve střevě



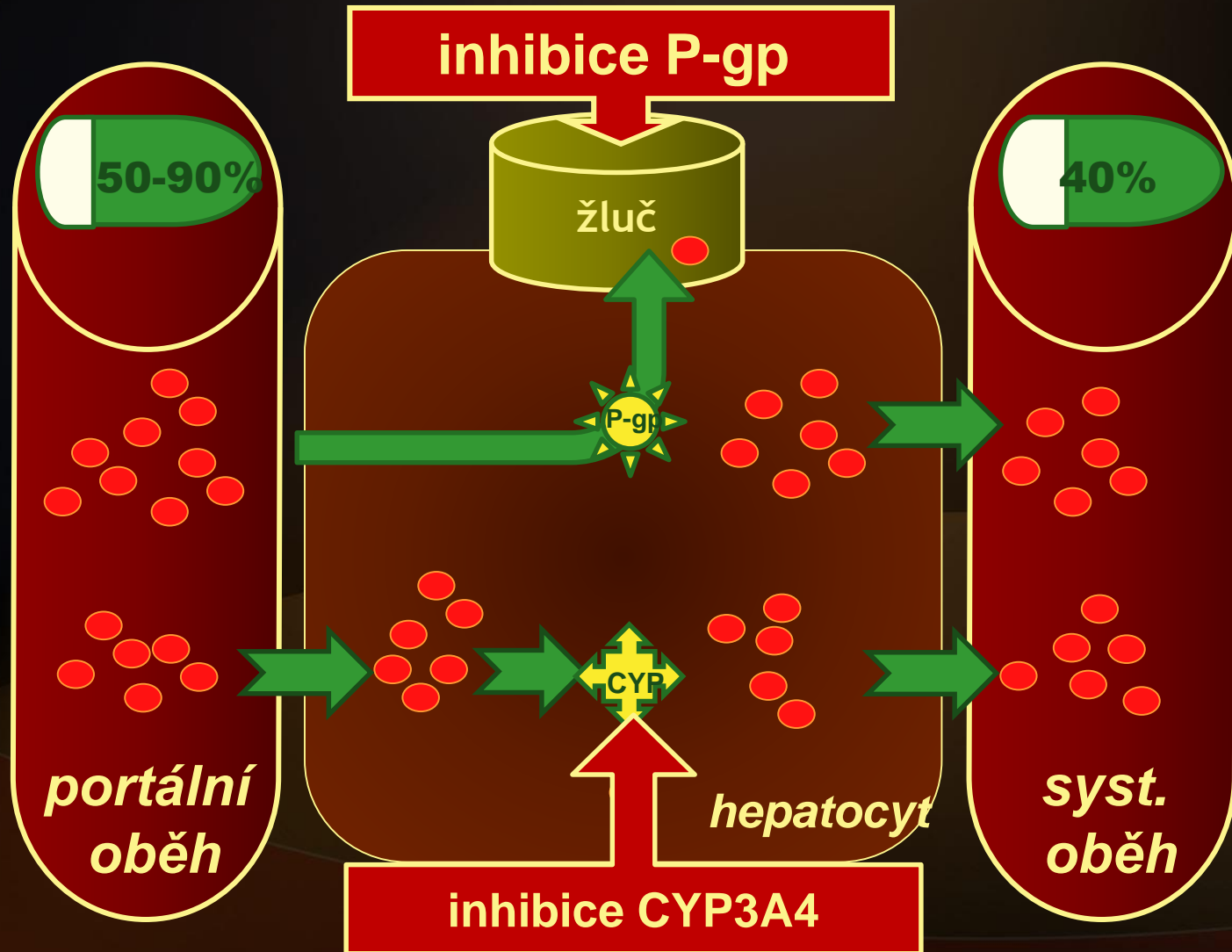
Eliminace a biodegradace *lipofilních* statinů (např. simvastatinu) v játrech



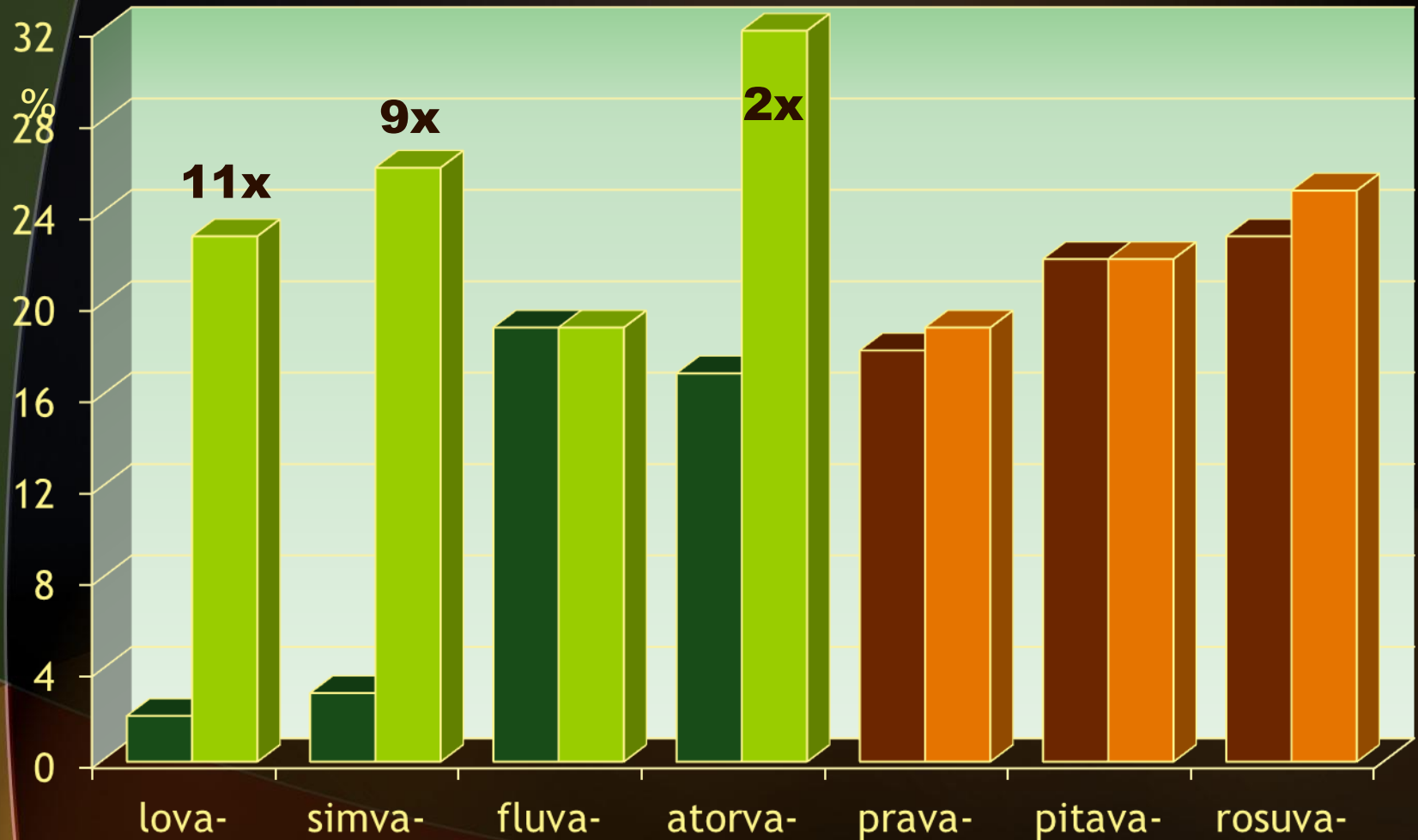
Eliminace a biodegradace lipofilních statinů ve střevě – při inhibici P-gp a CYP3A4



Eliminace a biodegradace lipofilních statinů v játrech – při inhibici P-gp a CYP3A4

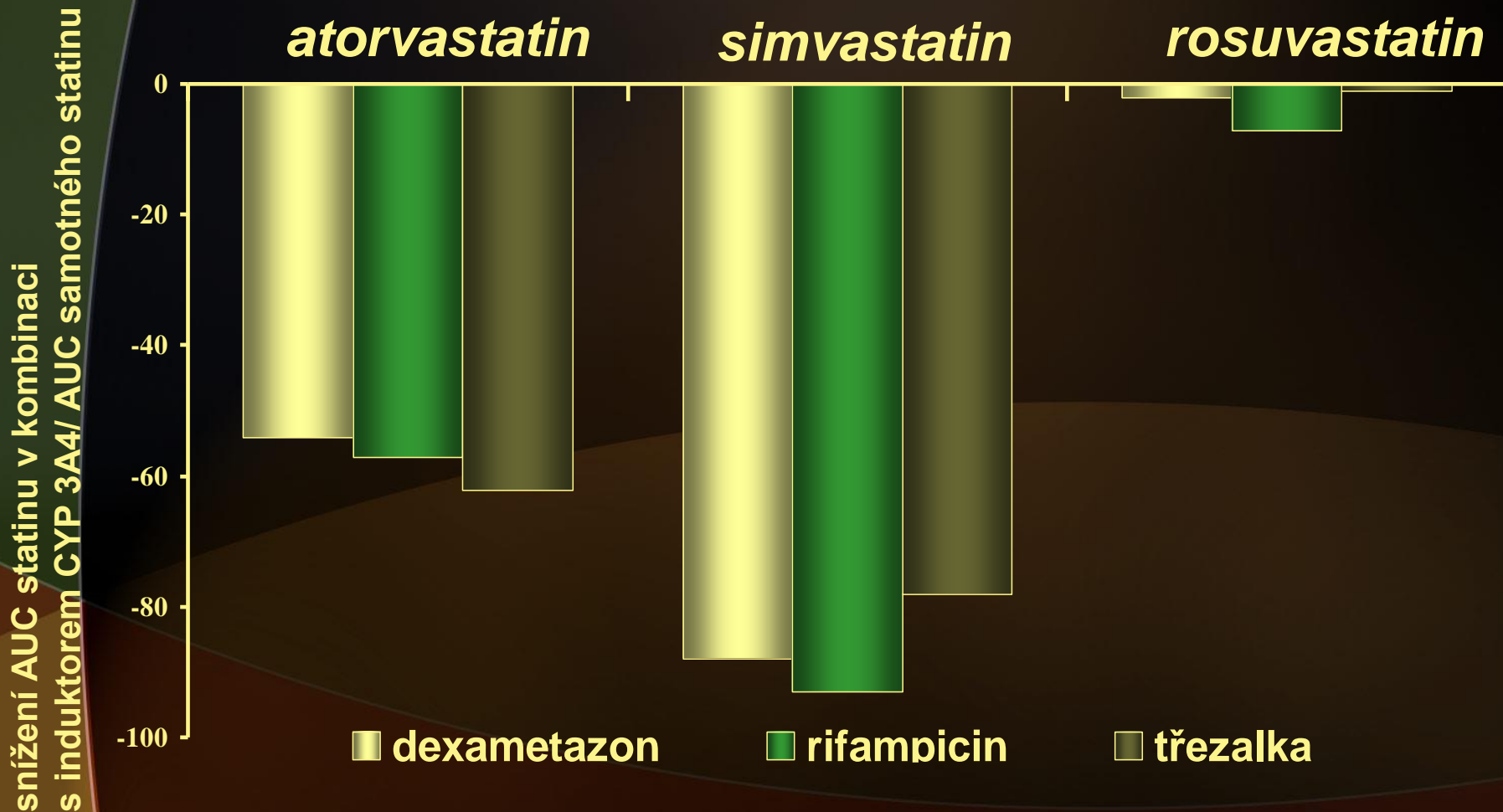


Zvýšení dostupnosti statinů při afunkci P-gp a inhibici CYP3A4

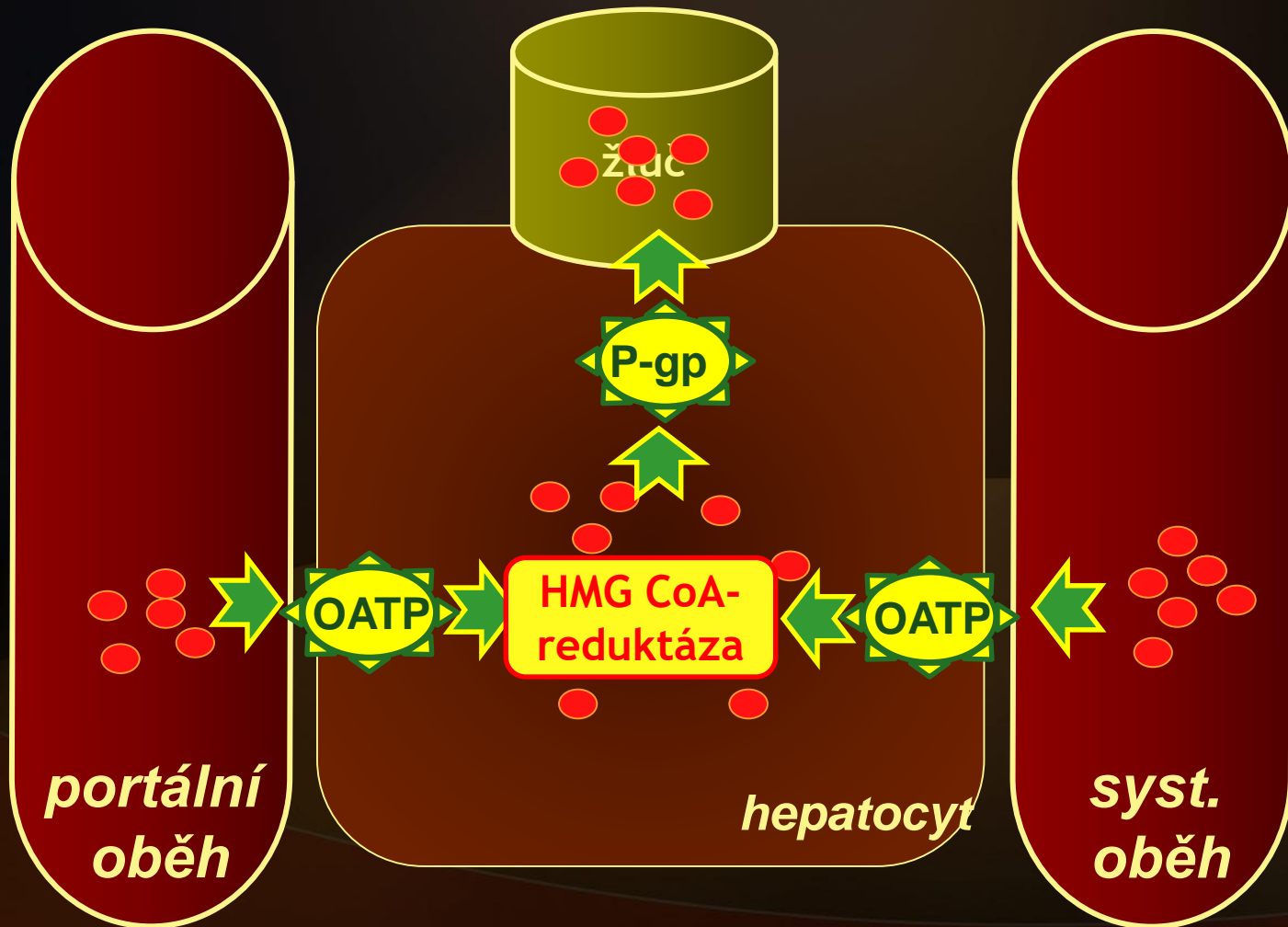


Vliv induktorů CYP3A4 na snížení celkové expozice statinů (AUC)

(zvýšení součinu koncentrace a doby působení /AUC/)

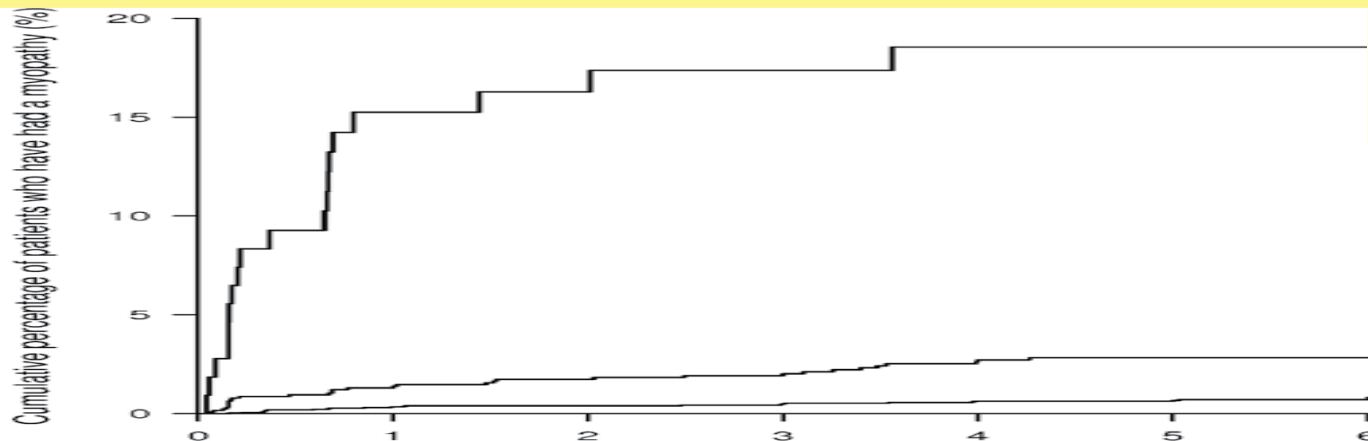
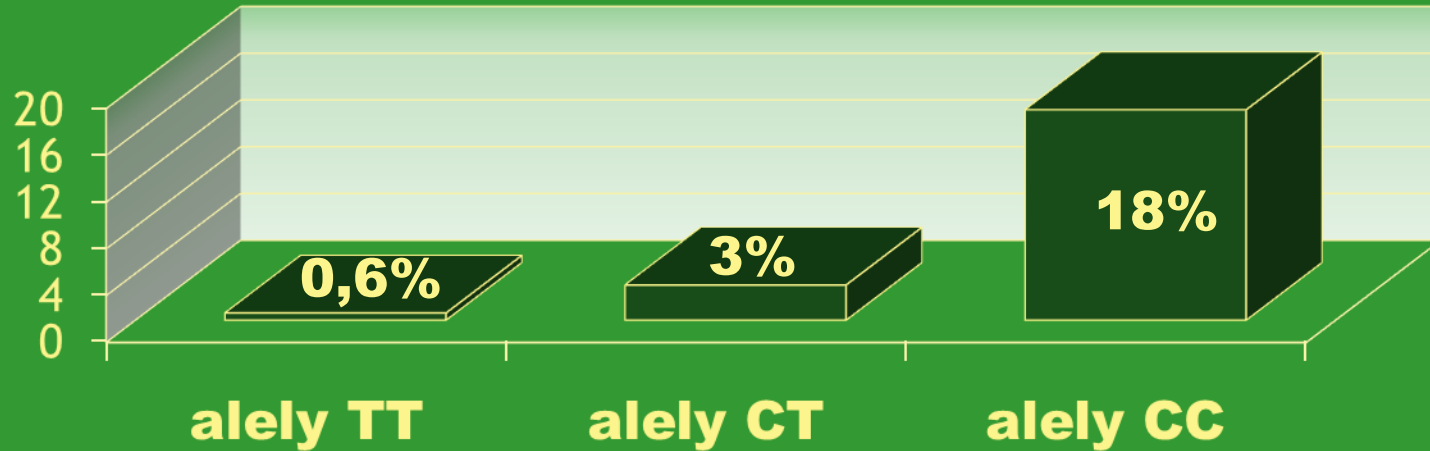


Transport a eliminace *hydrofilních* i *lipofilních* statinů v játrech – úloha OATP1B1



Význam variant genotypu OATP1B1 při léčbě simvastatinem (SEARCH st.)

zvýšení rizika myalgií/myopatií u různých genotypů



velmi nízká aktivita

snížená aktivita
norm. aktivita

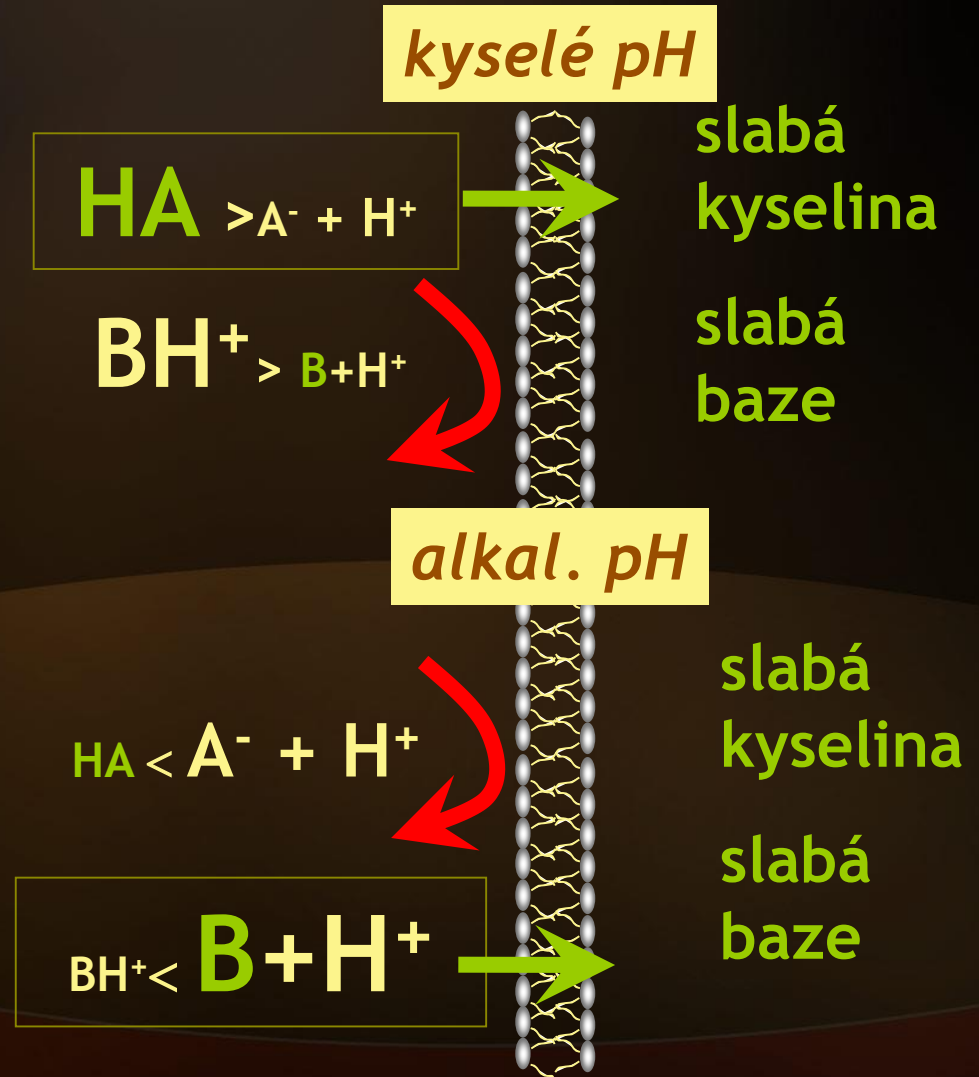
Interakce na úrovni absorpce změnou pH

Faktory ovlivňující vstřebání léčiva - pH

průchod membránami optimálně v neionizovaném stavu

- slabá kyselina lépe prochází
- membránou při kyselém pH

- slabá base lépe prochází
- membránou při alkal. pH



Příklad interakce kyseliny acetylsalicylové



Demand

BAYER

ASPIRIN

SAY "BAYER ASPIRIN" - *Genuine*

Unless you see the "Bayer Cross" on tablets, you are not getting the genuine Bayer Aspirin proved safe by millions and prescribed by clinicians over 25 years.

DOES NOT AFFECT THE HEART

Safe

Acute rheumatism, neuralgia, headache, toothache, influenza, fever, malaria, rheumatoid arthritis, and other conditions.

Wells - "Bayer" brand of 12 tablets.
Also bottles of 24 and 100 - 11 mg each.

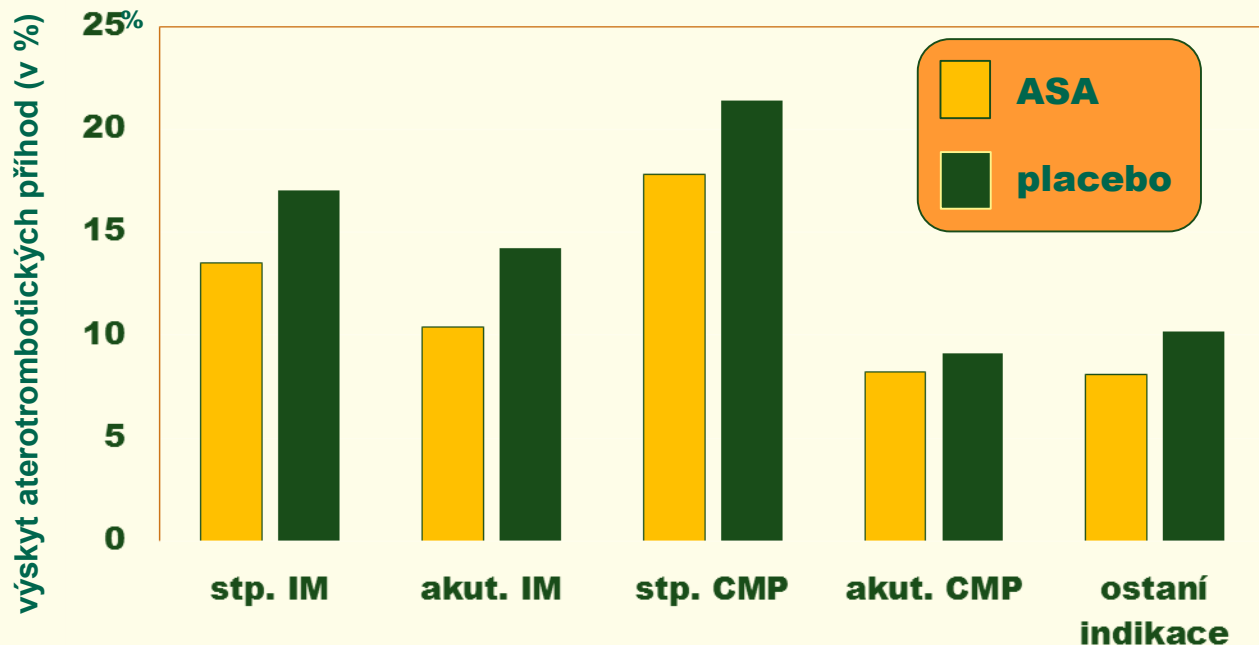
For Colds
Flu
Headache
Neuralgia
Toothache
Rheumatism
Influenza
Fever

Aspirin is the trade mark of Bayer Manufacturing of Monroeville, Pennsylvania, U.S.A.

Meta-analýza studií srovnávajících efekt ASA s placebem v indikaci sek. prevence recidivy aterotrombotických příhod – všechny indikace

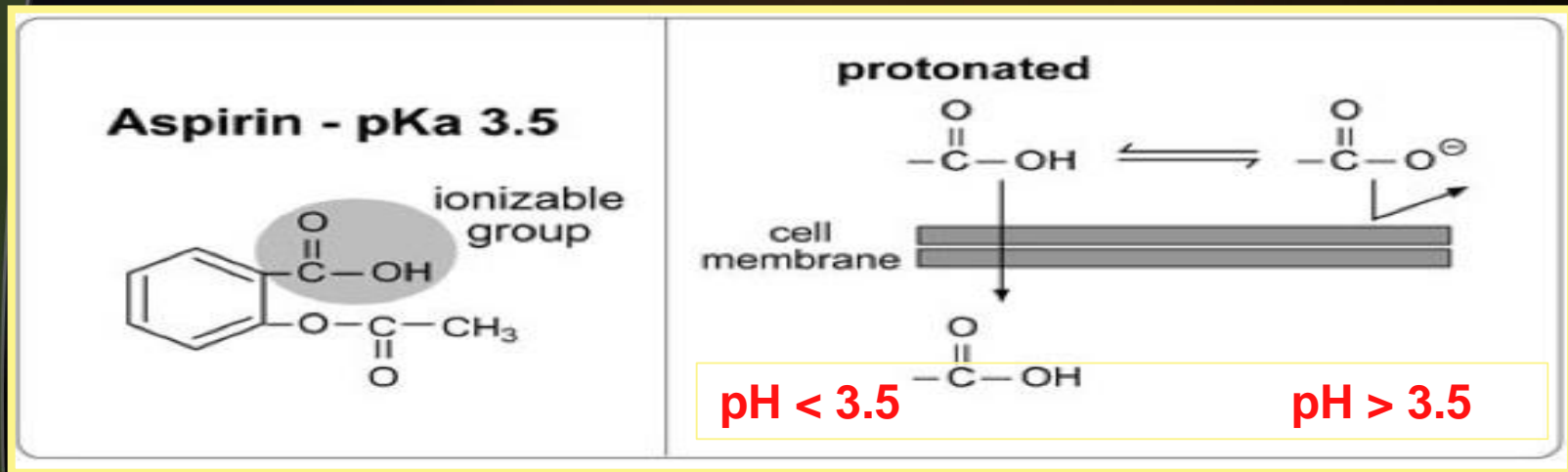
(N≈160 tis. pacientů, celkem 139 studií, všechna p<0,05)

průměrný pokles příhod při léčbě ASA – 22%



ASA - dostupnost

- ASA je slabá kyselina s pK 3,5 - resorpce ASA v nedisoc. formě pouze při pH < 3,5 - tj. v žaludku a proximálním duodenu



- při léčbě IPP stoupá pH nad 3,5 – výrazně klesá dostupnost ASA

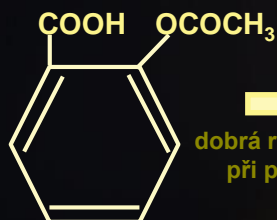
Mechanismus ireversibilní inaktivace COX-1 v trombocytu v závislosti na resorpci či degradaci ASA při různém pH v žaludku

žaludek
a duodenum

portální
oběh

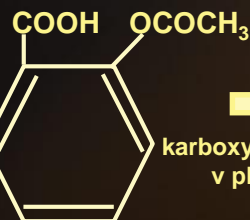
trombocyt
v portálním oběhu

pH < 3,5



kys. acetylsalicylová

dobrá resorpce
při pH < 3,5



kys. acetylsalicylová

karboxyl-esterázy
v plazmě



kys. salicylová
(k ireversibilní inaktivaci
trombocyту neúčinná)



serin v katalytické
oblasti COX-1
trombocyту

**acetylace serinu
inaktivuje COX-1
v trombocyту**

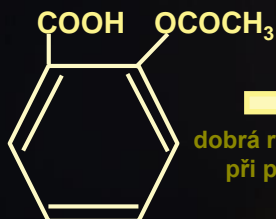
Mechanismus ireversibilní inaktivace COX-1 v trombocytu v závislosti na resorpci či degradaci ASA při různém pH v žaludku

žaludek
a duodenum

portální
oběh

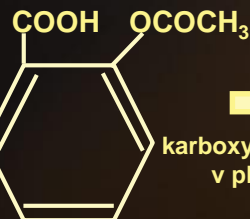
trombocyt
v portálním oběhu

pH < 3,5



kys. acetylsalicylová

dobrá resorpce
při pH < 3,5

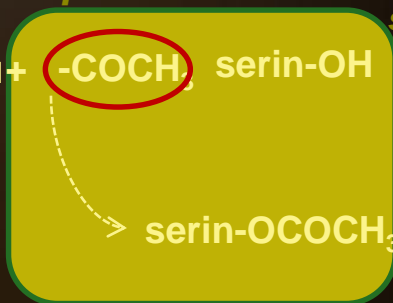


kys. acetylsalicylová

karboxyl-esterázy
v plazmě



kys. salicylová
(k ireversibilní inaktivaci
trombocytu neúčinná)

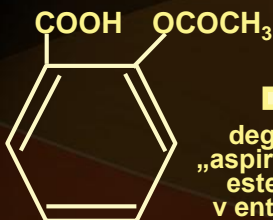


acetylace serinu
inaktivuje COX-1
v trombocytu

nízká resorpce
při pH > 3,5

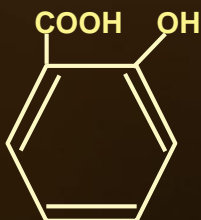
enterocyt

portální oběh



kys. acetylsalicylová

degradace
„aspirinovými“
esterázami
v enterocyту



kys. salicylová
(k ireversibilní inaktivaci
trombocytu neúčinná)

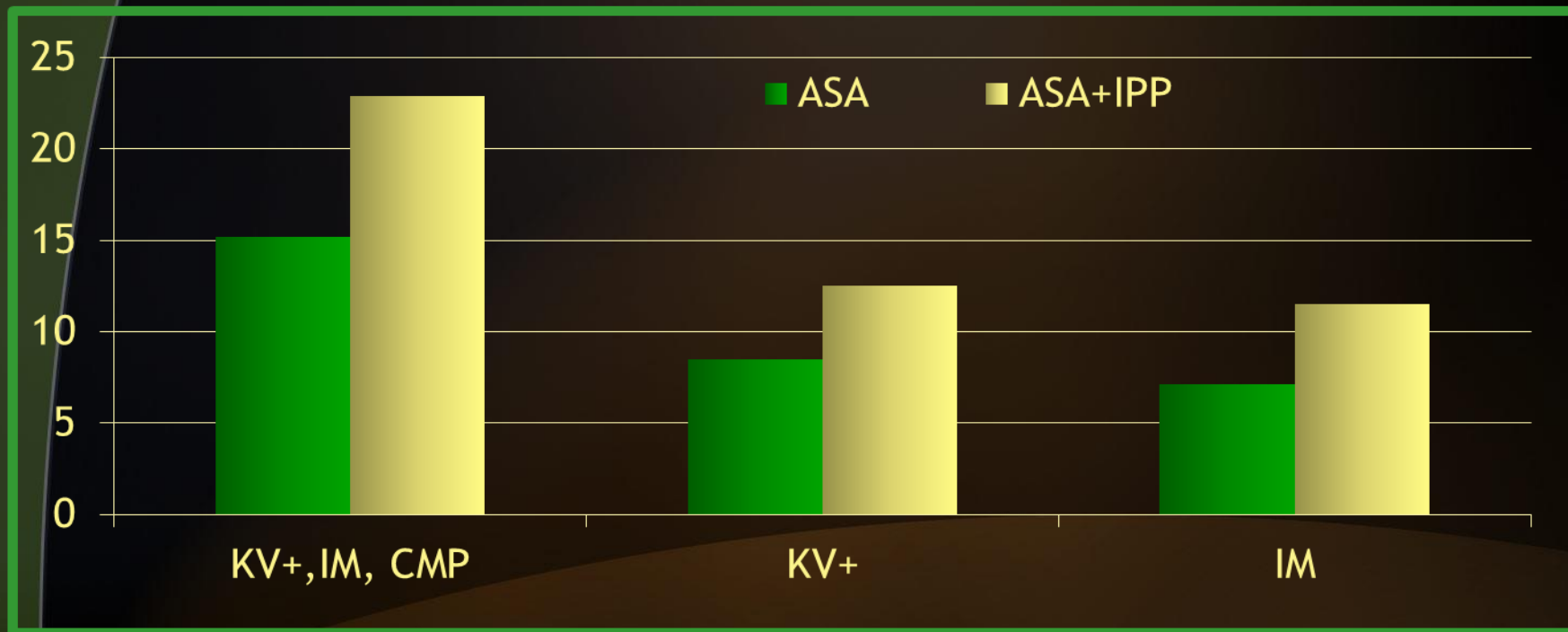
další degradační
produkty kys.
acetylsalicylové

nedostatečná nabídka
kys. acetylsalicylové
k ireversibilní inaktivaci
COX-1 acetylací serinu

Účes dělá člověka,...
...reálná data dělají lék



Současné podání ASA s IPP významně zvýšilo výskyt KV příhod (Charlot M, BMJ 2011)



výstup	ASA	ASA+IPP	HR (95% CI)	hodnota p
KV+, IM, iktus	15,2%	22,9%	1,46 (1,33-1,61)	<0,001
KV+	8,5%	12,5%	1,71 (1,51-1,92)	<0,001
IM	7,1%	11,5%	1,39 (1,2-1,62)	<0,001

Kombinace ASA/klopidogrelu s IPP

(metaanalýza >250 tis. pacientů léčených DAPT, 90 tis. s IPP)

ESC 365

MY ACTIVITY

Meta-analysis of use of proton pump inhibitors with dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome 2018

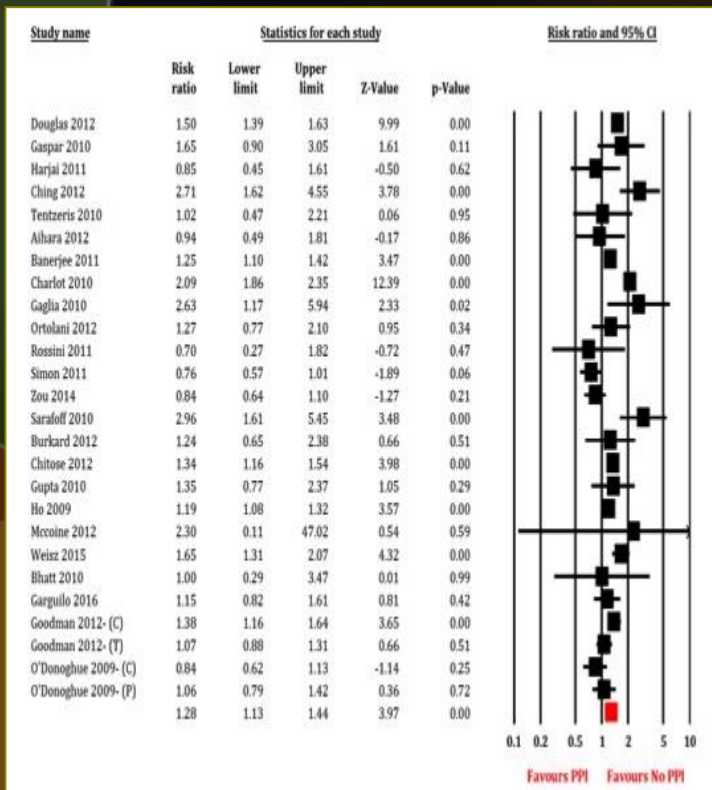
Exclusive content for ESC Professional Members

Congress: ESC Congress

Topic: Cardiovascular Pharmacology Sub-topic: Antiplatelet Drugs

Session type: Advances in Science FP Number: 3355

Authors: A Lone (Sayre, PA,US), S Khan (Sayre, PA,US), H Riaz (Cleveland,US), IB Riaz (Rochester,US), E Kaluski (Sayre, PA,US)



léčba IPP zvýšila riziko

- celk. mortality o 28% (RR 1,28, CI 1,13-1,44, P<0,001)
- KV mortality o 25% (RR 1,25, CI 1,04-1,51, P=0,02)
- IM o 33% (RR 1,33, CI 1,19 -1,49, P<0,001)
- iktu o 60% (RR 1,60, CI 1,43-1,78, P<0,001)
- riziko veškerého krvácení kleslo o 12% (RR 1,12, CI 0,95-1,33, P=0,18)
- riziko GI krvácení kleslo o 35% (RR 0,65, CI 0,39-1,08, P=0,10)

- Komedikace IPP s DAPT u nem. s AKS je spojena se zvýšeným rizikem mortality a KV příhod

Biotransformace

enzymy

– oxidázy a transferázy

více než 1 000 isoenzymů

Substrát vs. metabolický a transportní systém

- **metabolické systémy zvyšují hydrofilii a umožňují vylučování xenobiotik**
- **transportní systémy zajišťující přesun**
- **většina léků bývá metabolizována či transportována různými systémy**
- **substrát – neovlivňuje systém**
- **induktor – stimuluje aktivitu systému**
- **inhibitor – blokuje aktivitu systému**

CYP3A4

CYP 3A4

- metabolizuje \cong 50% léků
- nemá funkčně významné polymorfizmy

substráty

- lipofilní statiny
- BKK
- steroidy
- makrolidy
- psychofarmaka
- antihistaminika
- antibiotika
- inhib. PDE-5
- ...

inhibitory

- verapamil
- diltiazem
- amiodaron
- dronedaron
- makrolidy
- antimykotika
- psychofarm.
- flavonoidy
- makrolidy
- ...

induktory

- fenytoin,
- antikonvulsiva
- rifampicin
- dexametazon
- třezalka
-

třezalka tečkovaná

- indukce řady isoenzymů CYP a P-gp



grapefruit (i jiné citrusy)

- inhibice zejména CYP3A4, P-gp



**Interakce na úrovni
absorpce a transformace
inhibicí transportních
proteinů (P-gp)
a oxidáz CYP (CYP3A4)**

Perorální kontraceptiva - substráty CYP3A4

- **estrogeny**
 - inhibice ovulace negat. zpětnou vazbou na LH a FSH
 - vyšší hladiny zvyšují riziko trombotické a trombembolické příhody
- **progestiny (gestageny)**
 - stimulace norm. krvácení na konci cyklu

Možné důsledky lékových interakcí

příklad interakce kontraceptiv s induktory CYP



Možné důsledky lékových interakcí

příklad interakce kontraceptiv s induktory CYP



Inhibitory PDE-5

a lékové interakce

Inhibitory PDE-5 – interakce - *sildenafil, vardenafil a tadalafil*

- nitráty – hypotenze při kombinaci
- inhib. CYP3A4 prodlouží efekt i riziko interakce
- indukce CYP3A4 vede k selhání efektu

$t_{1/2}$ – 4 hod



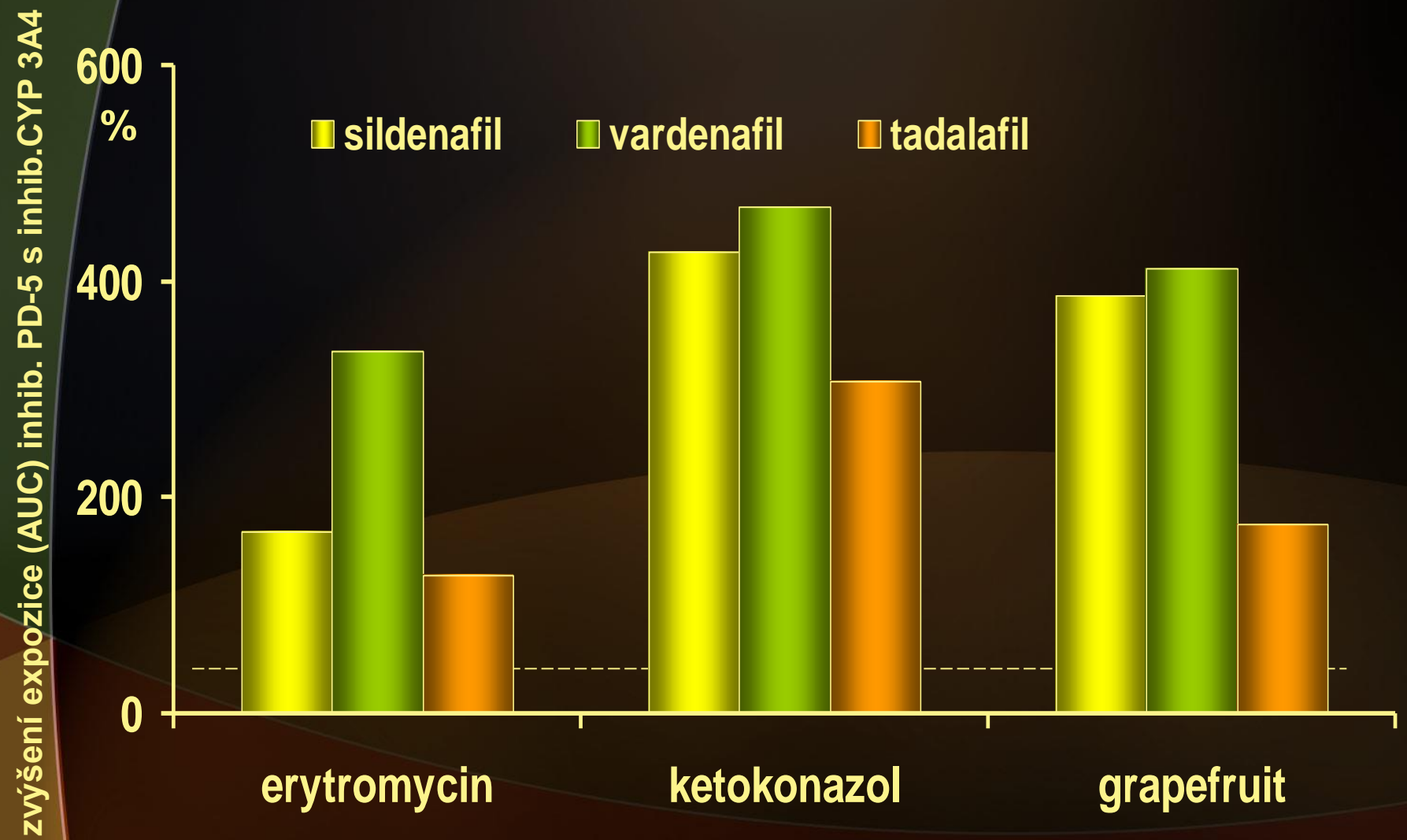
$t_{1/2}$ – 4 hod



$t_{1/2}$ – 18 hod



Inhib. PDE-5 - interakce na CYP3A4



CYP2C9

CYP 2C9 - metab. asi 15% léků silně polymorfní, u 5-8% inaktivní

substráty

- **warfarin**
- **sartany**
- **antirevmatika**
- **antidiabetika**

inhibitory

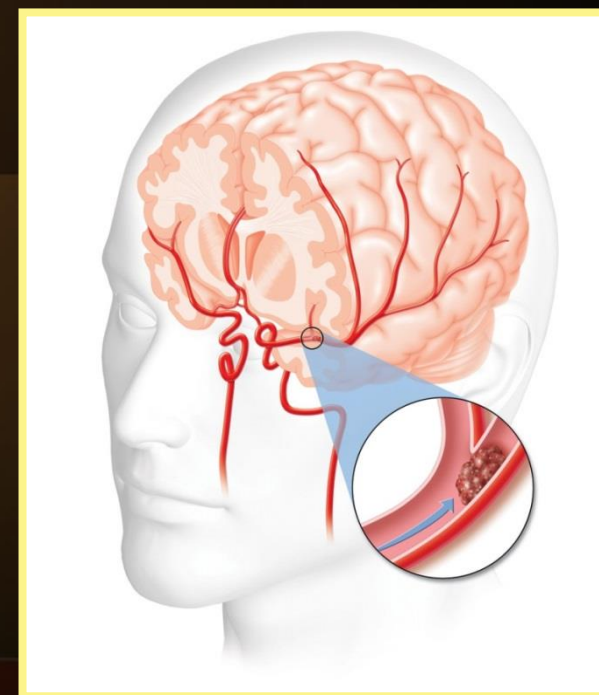
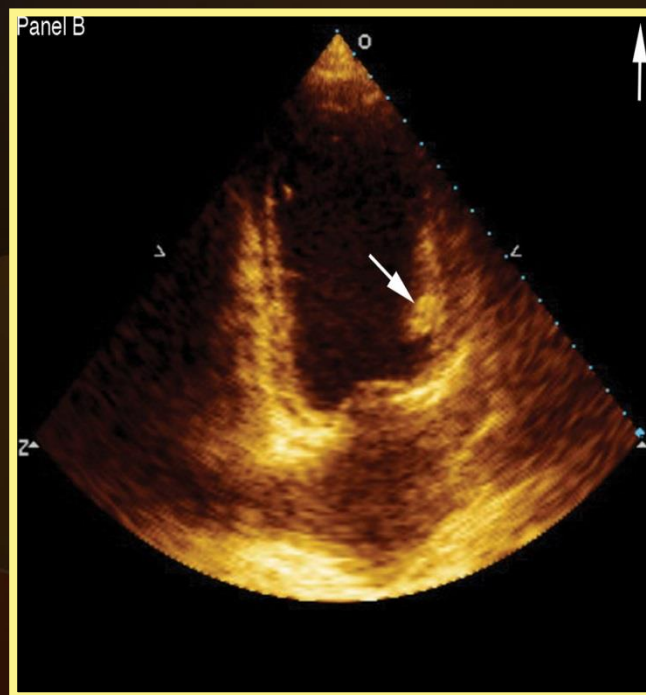
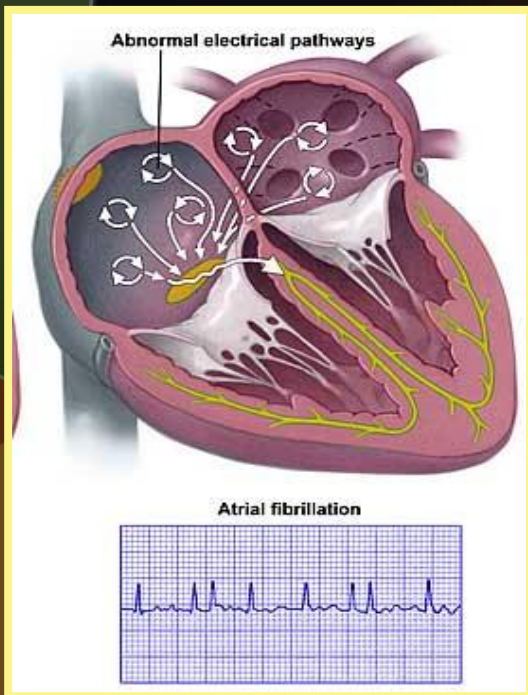
- **amiodaron**
- **klopidogrel**
- **antirevmatika**
- **fluvastatin**

induktory

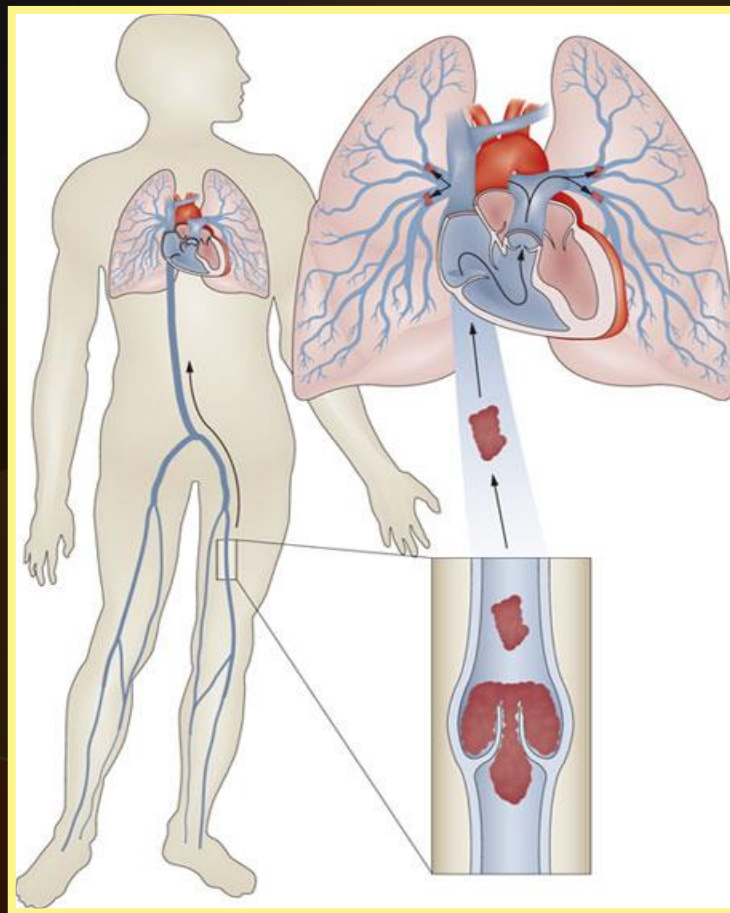
- **třezalka**
- **rifampicin**

WARFARIN - profylaxe mozkové a systémové trombembolie:

- u fibrilace/flutteru síní
- u chlopních náhrad
- při přítomnosti intrakard. trombu



WARFARIN - léčba a profylaxe trombembolické nemoci – *flebotrombóza a plicní embolie*



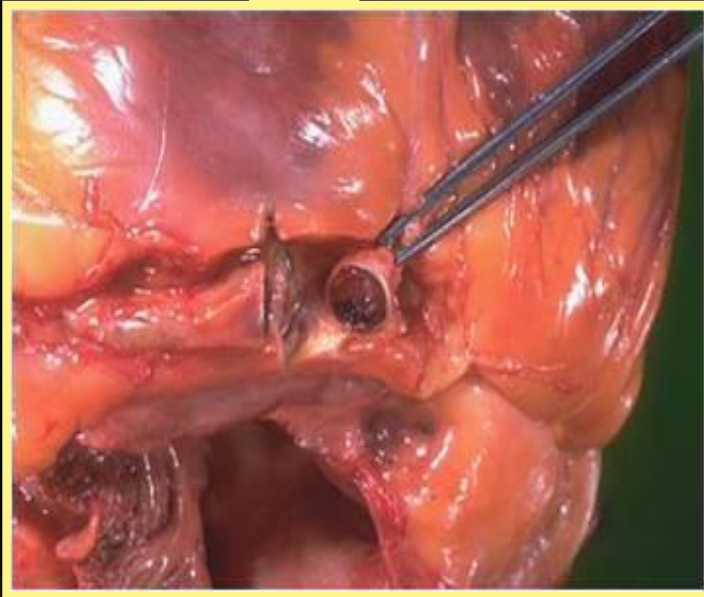
...lék na „zbrojní pas“

- veliká interindividuální variabilita efektu na podkl. farmakogenetiky
- veliká intraindividuální variabilita efektu při lékových a potravinových interakcích
- úzké terapeutické okno
- prvé 1-3 dny po nasazení hyperkoagulační stav

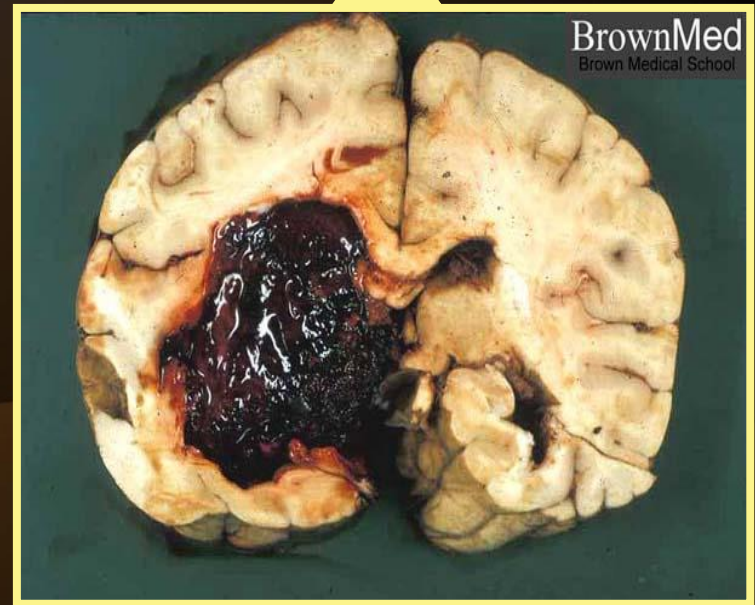


trombóza a krvácení

0

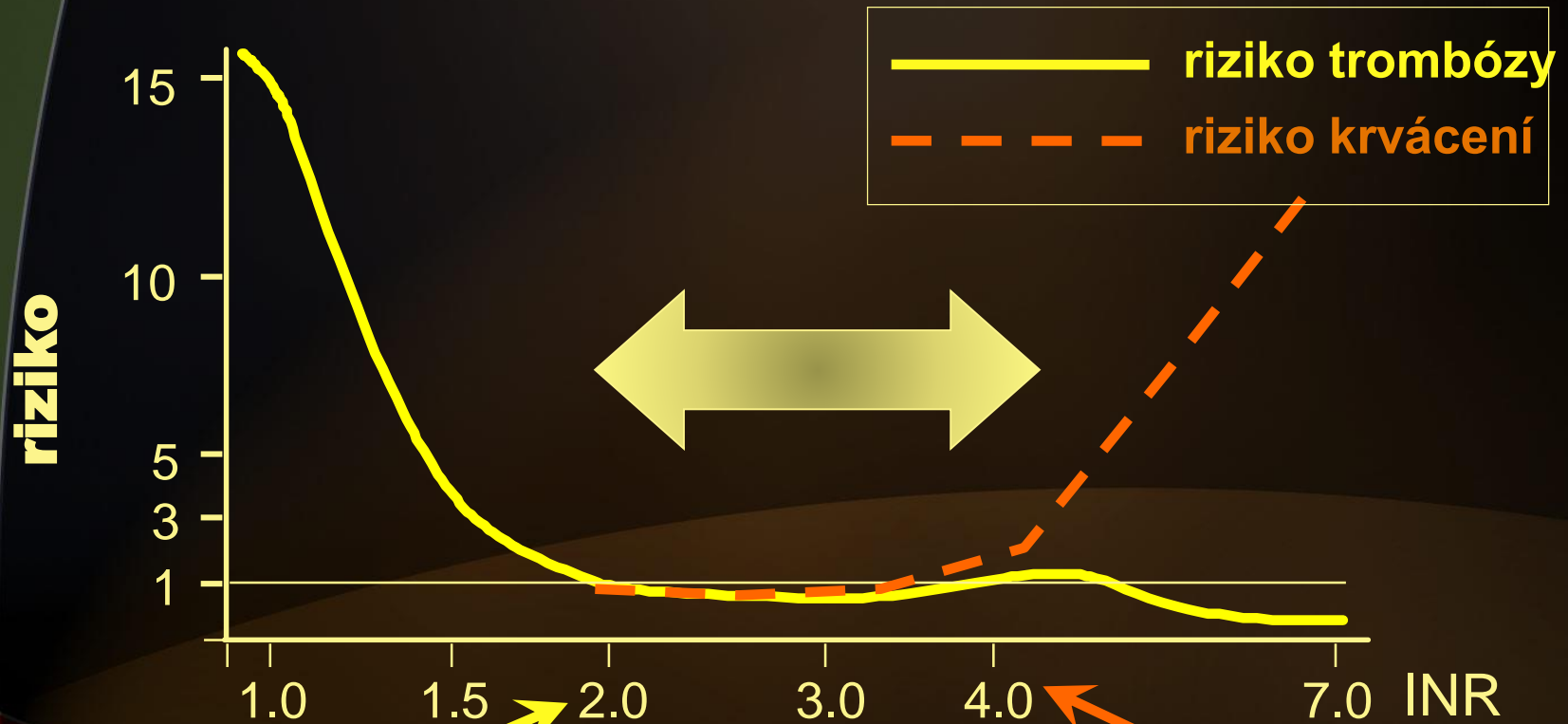


trombóza



krvácení

Antitrombotický efekt a riziko krvácení při léčbě warfarinem



**INR pod 2.0 - vysoké
riziko trombot. příhody**

**INR nad 4.0 - vysoké
riziko krvácení**

warfarin



regenerace vitamínu K reduktázou (VCOR)

**oxidovaný
vitamin K**



**redukováný
vitamin K**

aktivace koagul. faktorů vitamin K-dependentní karboxylázou



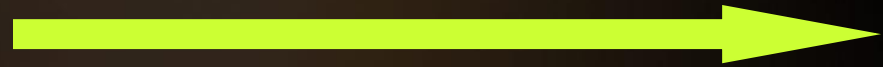
**funkční (karboxylovaná) forma
koagulačních faktorů
II, VII, IX, X a proteinu C a S**

**afunkční (nekarboxylovaná)
forma koagulačních faktorů
II, VII, IX, X a proteinu C a S**

warfarin



*degradace S warfarinu
(CYP2C9)*



regenerace vitaminu K reduktázou (VCOR)

**oxidovaný
vitamin K**



**redukováný
vitamin K**

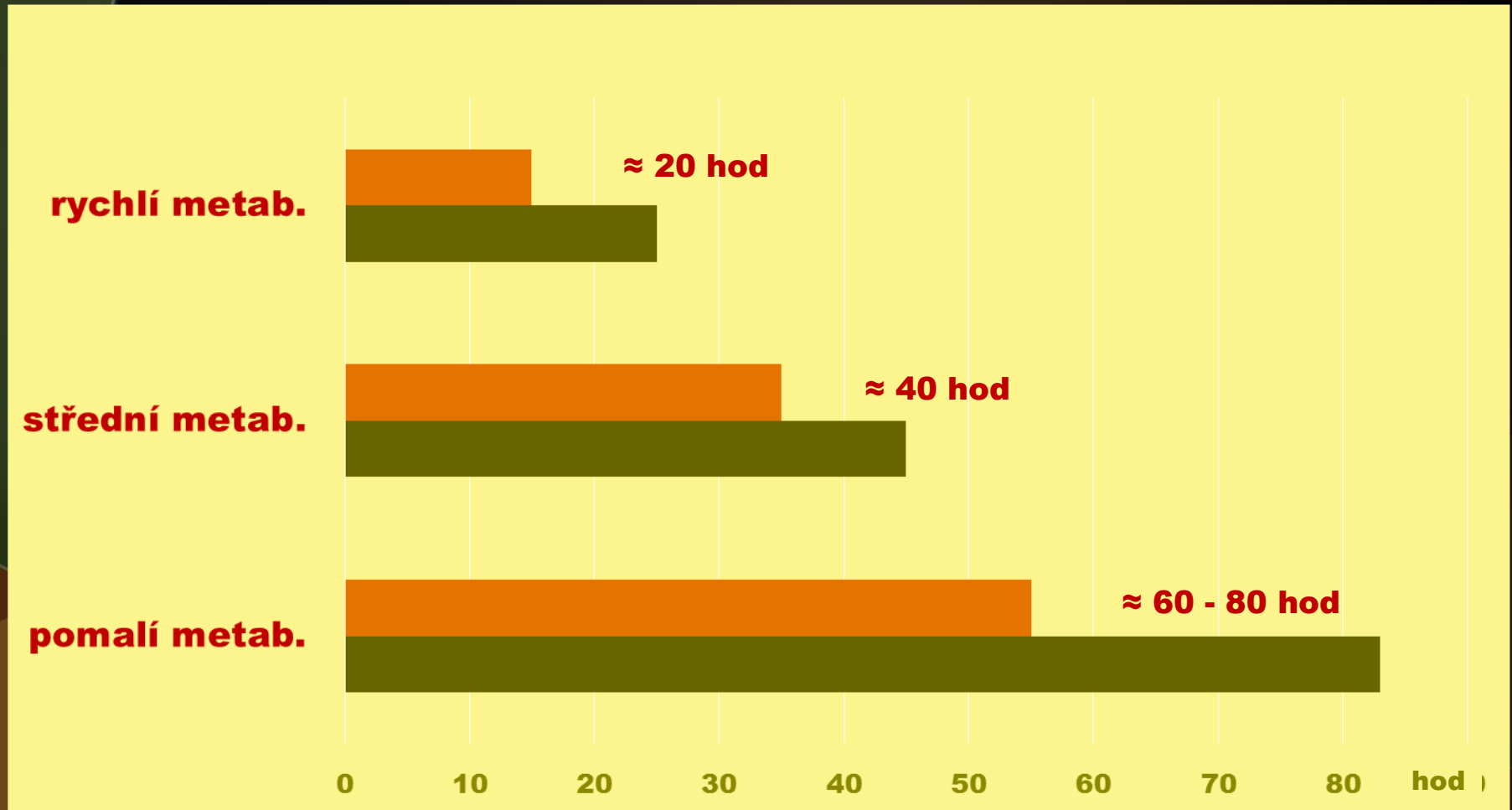
aktivace koagul. faktorů vitamin K-dependentní karboxylázou



**funkční (karboxylovaná) forma
koagulačních faktorů
II, VII, IX, X a proteinu C a S**

**afunkční (nekarboxylovaná)
forma koagulačních faktorů
II, VII, IX, X a proteinu C a S**

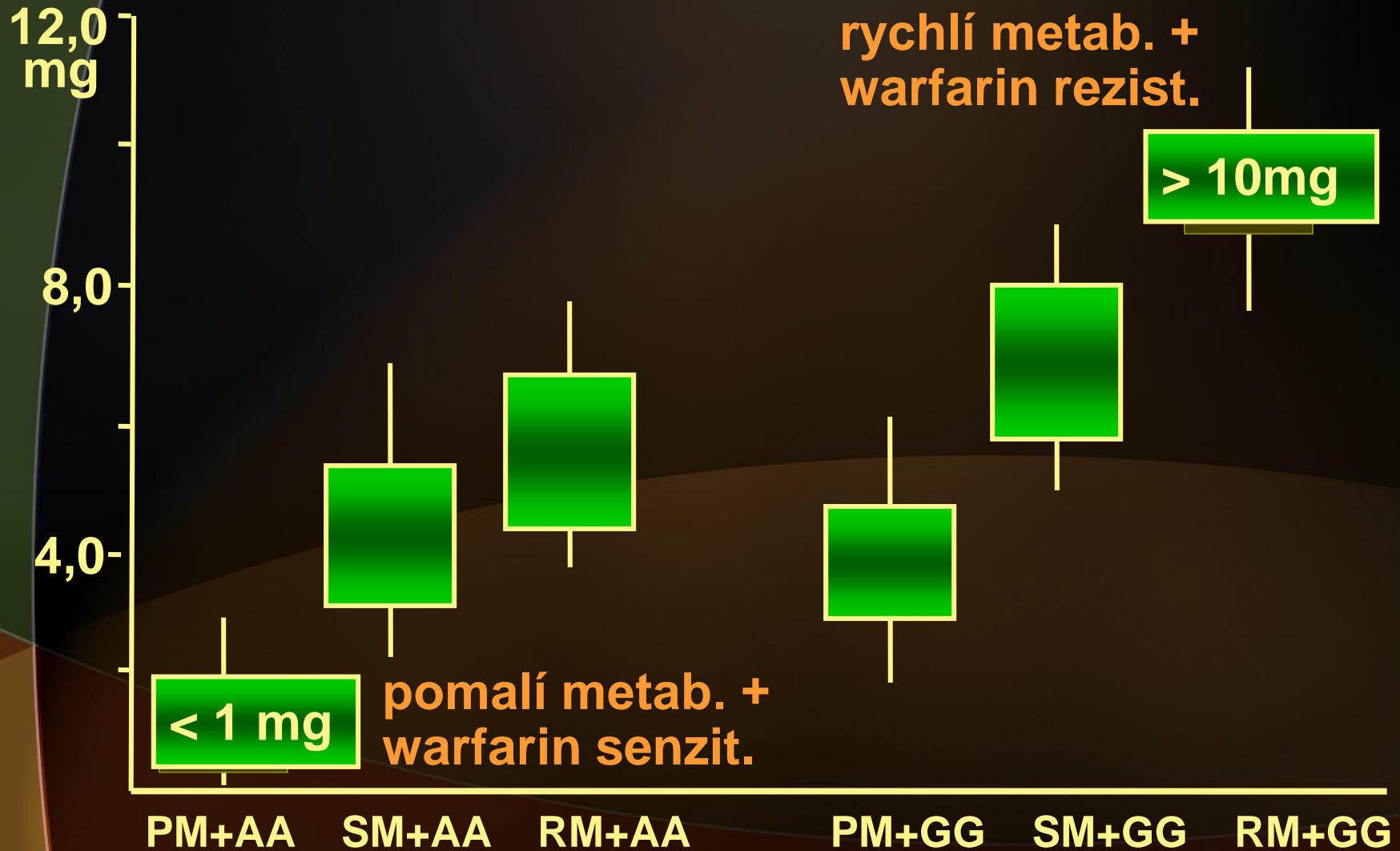
Poločasy plasmatické eliminace S-warfarinu v závislosti na aktivitě izoenzymu CYP2C9



Lékové interakce warfarinu

typ interakce	příklady tohoto typu interakcí	účinek
ovlivnění absorpce ze střeva	pryskyřice typu cholestyraminu	snížený
vytěsnění z vazby na albumin	kyselina acetylsalicylová	zvýšený
inhibice izoenzymů CYP2C9	amiodaron, propafenon, klarithromycin, klopidogrel, omeprazol, fluvastatin, NSA, cefalosporiny, fluvastatin, karbimazol, metronidazol, aprepitant aj.	zvýšený
indukce izoenzymů CYP2C9	barbituráty, rifampicin, alkohol aj.	snížený
příjem vitamínu K v potravě	zvýšení příjmu (zelenina, multivitaminy s obsahem vitamínu K)	snížený
snížení syntézy vit. K bakteriemi ve střevě	antibiotika, laxativa	zvýšený
inhibice vstupu warf. do hepatocytu inhib. influxní pumpy OATP	telmisartan, kandesartan, rosuvastatin, fenofibrát	snížený

Dopad polymorfizmu VKORC1 a CYP2C9 na dávkování warfarinu



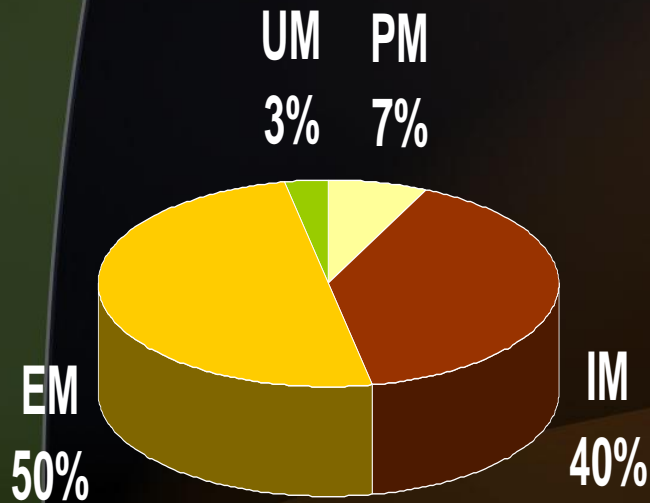
Warfarin bude pravděpodobně ještě dlouho tím tahounem, jakým je dnes



CYP2D6

Polymorfismus enzymů

- *mutace jedné baze* - snížení enzymové aktivity



frekvence fenotypů
např. CYP2D6 v ČR

- *pomalý metabolizátor*
- všechny alely defektní
- *střední metabolizátor*
- jedna intaktní alela
- *rychlý metabolizátor*
- všechny intaktní alely (wild type)
- *ultrarychlý metabolizátor*
- multiplikace genu či vyšší aktivita enzymu

CYP 2D6

- metabolizuje \cong 10% všech léků
- řada funkčně významných polymorfizmů (pomalí 7%, střední 40%, rychlí 50% a ultrarychlí 3% metabolizátoři)

substráty

- **lipofil. BB**
- **antiarytmika**
- **psychofarm.**
- antidepresiva,...
- **opiáty**
(degradace
i bioaktivace)

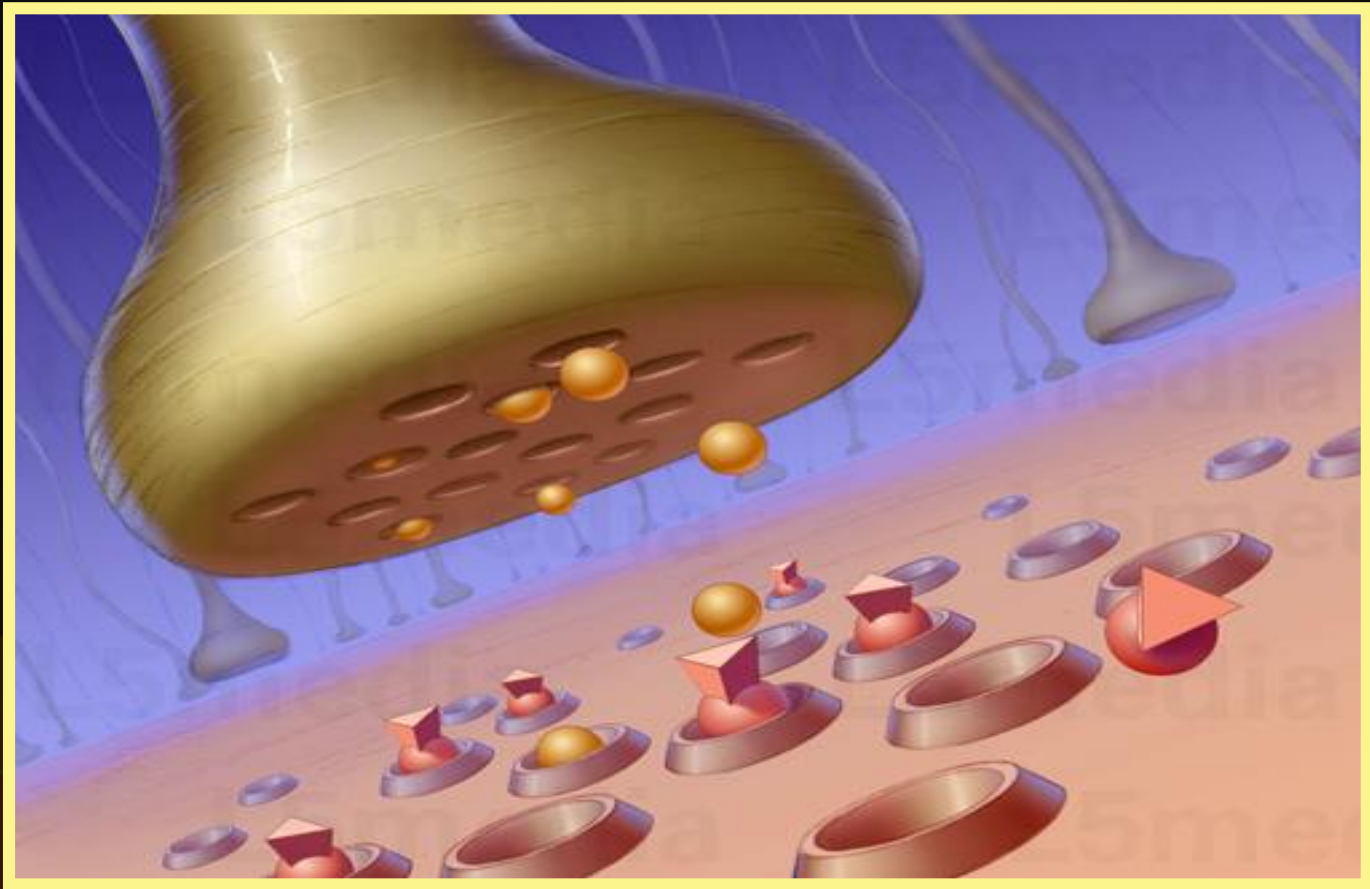
inhibitory

- **psychofarm.**
- antidepresiva,...
- **amiodaron**
- **propafenon**
- **inhib. H₂ rec.**
- cime- a ranitidin
- **koxiby**

induktory

- **rifampicin**
- **rifampin**
- **dexametason**
- **třezalka**

Lipofilní β -blokátory



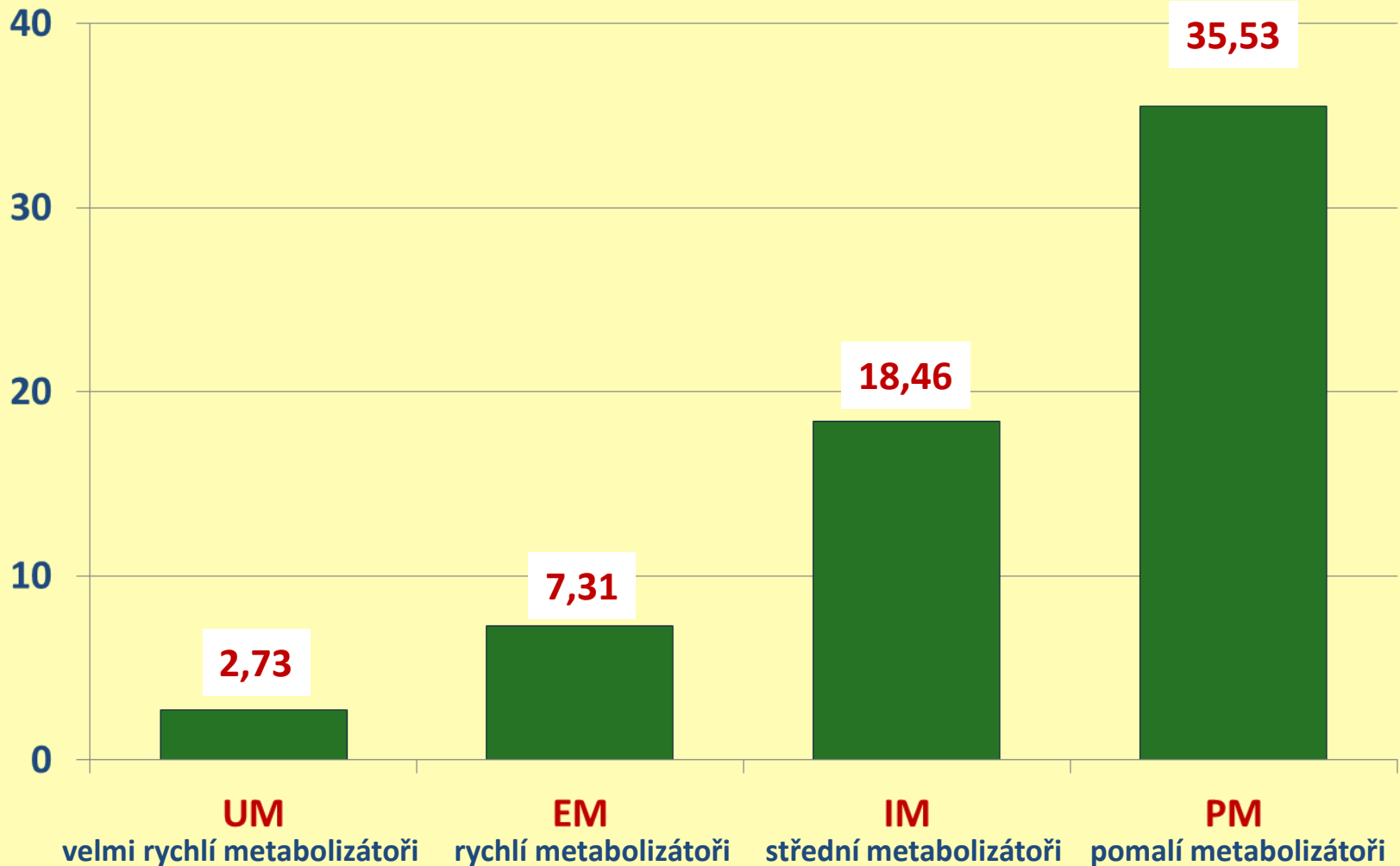
Význam polymorfizmu CYP2D6 u lipofilních β -blokátorů

**lipofilní β -blokátory (*metoprolol,*
karvedilol, nebivolol)**

metabolizovány CYP2D6

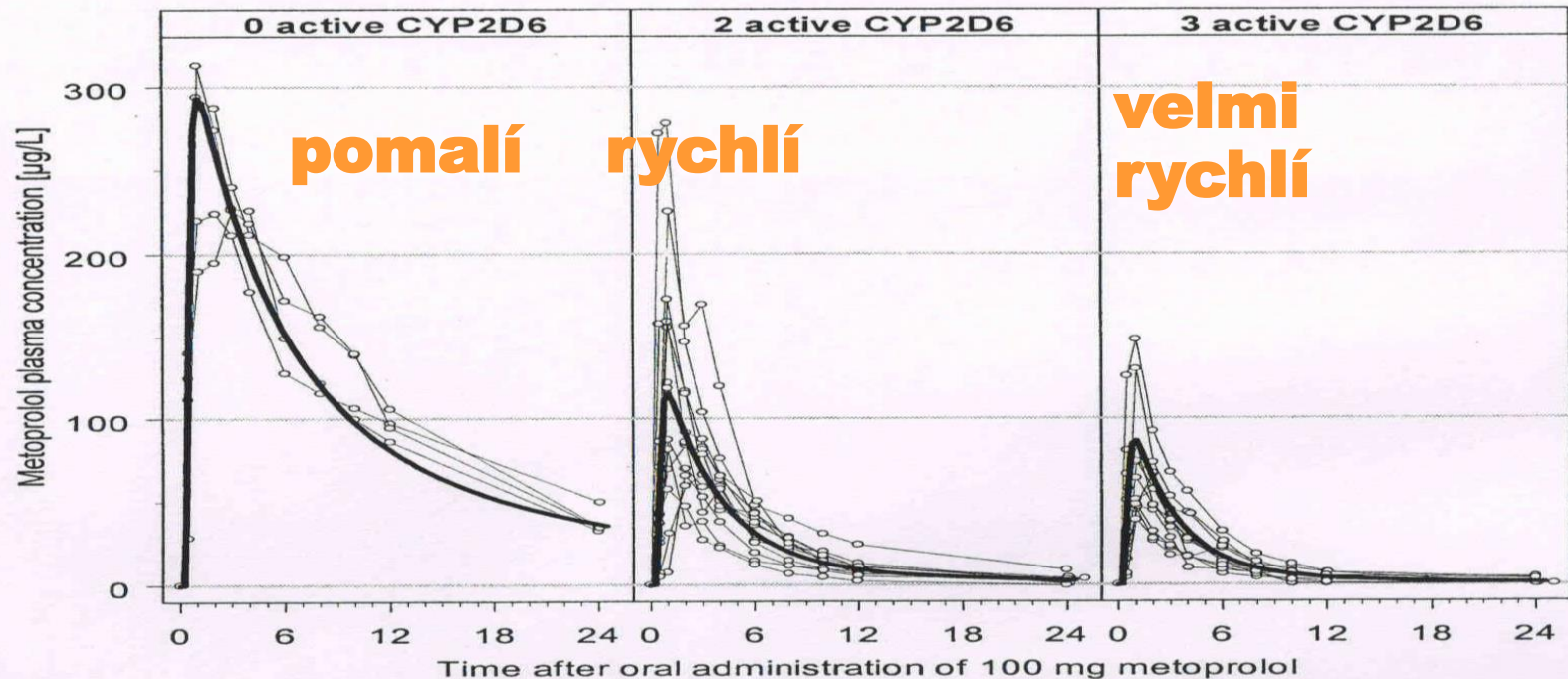
- riziko interindividuální variability efektu**
- riziko lékových interakcí**

Expozice (AUC) metoprololu u nositelů jednotlivých polymorfizmů oxidázy CYP2D6



Expozice (AUC) metoprololu (v $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{l}/\text{mg}$)

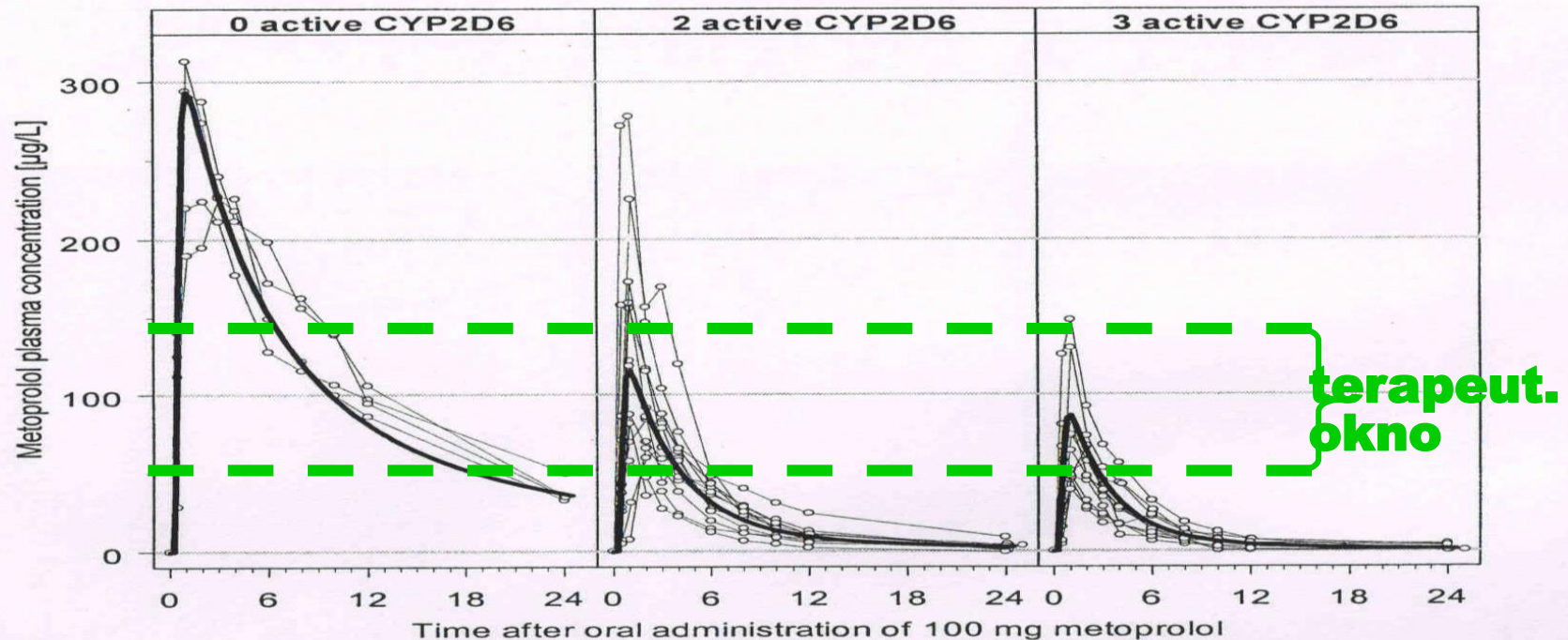
Vliv polymorfizmu CYP2C9 na expozici (AUC) metoprololu



Seeringer A, Eur J Clin Pharmacol. 2008

> 10 násobné interindividuální rozdíly
v expozici lipofilními betablokátory

Vliv polymorfizmu CYP2C9 na expozici (AUC) metoprololu



Seeringer A, Eur J Clin Pharmacol. 2008

u PM zůstává metoprolol v terapeutickém rozmezí 15-20 hod., u UM pouze 2-3 hod.

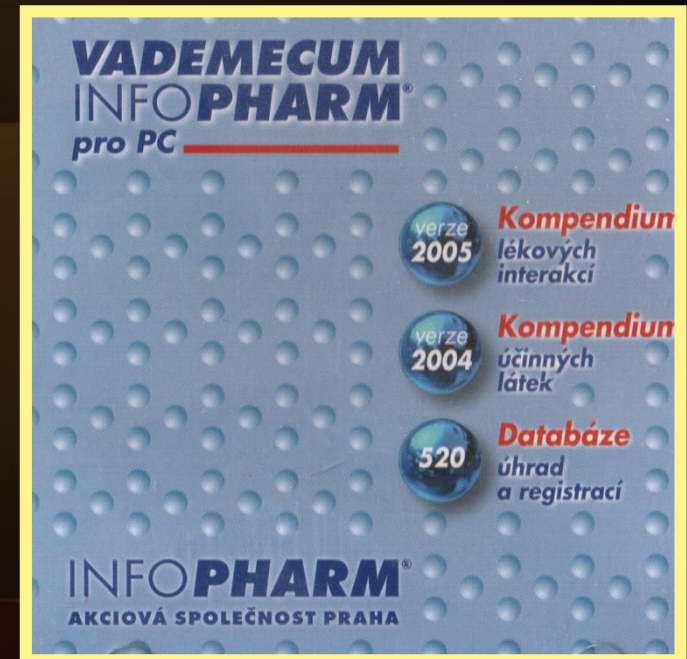
Jak získat informace?



Jen u warfarinu popsáno 693 LI

Jak předejít lékovým interakcím?

- aktualizované informace o interakcích léků:
<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>
- zavedení programů sledujících interakce
- stanovení polymorfizmu metabolických systémů



***„...ne sit medica gravior
ipso morbo“***

***„...aby léčba nebyla
nebezpečnější nežli nemoc“***

J.E.Purkyně, 1858

Děkuji za pozornost

