

# Interakcije lekova sa ksenobioticima

Momir Mikov, Svetlana Goločorbin-Kon, Boris Milijašević, Saša  
Vukmirović, Maja Đanić, Karmen Stankov

Katedra za farmakologiju, tokiskologiju i kliničku farmakologiju,  
Medicinski fakultet Novi Sad, Kliničke centar Vojvodine, Novi  
Sad

NBKF SLD

Beograd

29.novembar 2020.

1

1

## Sadržaj

- Interakcije
- Metabolizam
- Transportni procesi

2

2

## Interakcija lekova (ILek)

Farmakološka ili klinička reakcija koja nastaje kao posledica primene kombinacije lekova - hrane – biljaka – hemikalija, a koja je drugačija od očekivanih reakcija na lekove koje se javljaju posle pojedinačne primene svakog leka.

Danas su ILek uvrštene u sistem praćenja neželjenih dejstava lekova

### Posledica ILek:

Pojačan efekt ili slabiji efekt  
Brže ili sporije nastupanje efekta

**Štetni efekti:** toksičnost ili smanjena efikasnost, novi efekti ili pojačane neželjene reakcije, kancerogenost, mutagenost i

**Korisni efekti:** sinergizam, poboljšana biološka raspoloživost, pogodniji za primenu, smanjena tokisčnost, smanjeni troškovi

3

3

- Teško je utvrditi incidenciju
- Većina podataka je u vidu prikaza slučaja
- Polipragmazija predstavlja osnovni rizik za pacijente kada govorimo o interakciji lekova
- Teška, nepouzdana i nedovoljno je ispitana uloga OTC preparata, herbalnih lekova i hrane, kao i različitih hemikalija iz sredstava opšte upotrebe i pesticida

4

4

## Vrste ILek

- **Farmaceutske:** Fizičko hemijske
- **Farmakokinetičke:** Koncentracija leka u krvi se menja
- **Farmakodinamičke:** Količina leka u krvi ostaje nepromenjena ali se menja efekt

5

5

- **Farmaceutske interakcije** su fizičko-hemijske i odvijaju se u samom farmaceutskom obliku ili prilikom oslobađanja i pripreme za primenu
- **Farmakokinetičke interakcije:** karakteriše ih promena ADME
- **Farmakodinamičke interakcije:** karakteriše ih antagonizam ili adicija na nivou receptora pri čemu imamo slabljenje ili pojačanje efekta

6

6

## Farmakodinamičke interakcije

- Odnose se na dejstvo lekova na organizam
- Jedan lek modifikuje dejstvo drugih:
  - ***Aditivno dejstvo*** :  $(1+1=2)$
  - ***Sinergističko dejstvo***:  $(1+1 > 2)$
  - ***Antagonističko dejstvo***:  $(1+1 < 2)$

7

7

## Farmakokinetičke (FK) interakcije lekova

- Odnose se na dejstvo organizma na lek
- FK jednog leka se menja drugim lekom
  - Resorpcija: hrana, helacija, pH, GI motilitet
  - Distribucija: transport, vezivanje za proteine
  - Metabolizam: Faza I (CYP450), Faza II (konjugacija)
  - Eliminacija : Renalna (filtracija, sekrecija), Hepatička ...

8

8

## Interakcija na nivou metabolizma

### Faza I (oksidacija, hidroliza, redukcija)

CytochromeP450 (CYP): i.e. CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2 etc.

### Faza II (konjugacija)

npr. glukuronidacija (UGT1A1 etc.)

Mesta: jetra, creva, crevna flora, bubrezi, pluća, koža, mozak.

9

9

DRUGS METABOLIZED BY KNOWN P450's 2000 Georgetown University Medical Center					
1A2	2C19	2C9	2D6	2E1	3A
Clozapine Cyclobenzaprine Fluvoxamine Haloperidol Imipramine Mexiletine Olanzapine Pentazocine Propranolol Tacrine Theophylline	Amitriptyline Citalopram Clomipramine Diazepam Imipramine Lansoprazole Nelfinavir Omeprazole Phenytoin	Celecoxib Diclofenac Flurbiprofen Ibuprofen Losartan Naproxen Phenytoin Piroxicam Torsemide Tolbutamide Warfarin	Amitriptyline Clomipramine Codeine Desipramine Dextromethorphan Imipramine Metoprolol Nortriptyline Oxycodone Paroxetine Propranolol Risperidone Thioridazine Timolol Venlafaxine	Acetaminophen Chlorzoxazone Dapsone Ethanol Enflurane Halothane Isoflurane	Alprazolam Astemizole Buspirone Calcium Channel Blockers Carbamazepine Cisapride Cyclosporine HIV Protease Inhibitors Lovastatin NOT pravastatin Simvastatin Midazolam Pimozide Tacrolimus Triazolam
<b>INHIBITORS</b>					
Cimetidine Ciprofloxacin Erythromycin Fluvoxamine Ofloxacin	Cimetidine Felbamate Fluoxetine Fluvoxamine Ketoconazole Lansoprazole Omeprazole Paroxetine Ticlopidine	Amiodarone Fluconazole Fluoxetine Fluvastatin Metronidazole Paroxetine Zafirlukast	Amiodarone Fluoxetine Haloperidol Indinavir Paroxetine Quinidine Sertraline Terbinafine Ticlopidine	Disulfiram	Amiodarone Cimetidine Grapefruit Juice HIV Protease Inhibitors Itraconazole Ketoconazole Macrolide Antibiotics (NOT Azithromycin) Nefazodone
<b>INDUCERS</b>					
Carbamazepine Rifampin Tobacco	Carbamazepine Norethindrone Rifampin	Phenobarbital Rifampin Secobarbital		Chronic Ethanol Isoniazid Tobacco	Carbamazepine Rifabutin Rifampin Ritonavir St. John's Wort
	Absent in 15-30 % of Asians	Absent in ~ 1% of Caucasians	Absent in 7 % of Caucasians		

10

## Predviđanje mogućih metaboličkih interakcije in vitro

- moguće

**Problem ekstrapolacije na lekove i hemikalije koji imaju višestruke metaboličke puteve pogotovu kada je reč o mogućim kancerogenima**

11

11

## Predviđanje mogućnosti interakcije in vitro na nivou CYP

- Supstrat + inhibitor ili induktor
  - Primeri test supstrata
    - CYP1A2: kofein
    - CYP2C9: tolbutamid; varfarin (+ vitamin K!)
    - CYP2C19: S-mefenitoin; omeprazol
    - CYP2E1: hlorzoksazon
    - CYP2D6: dekstromethorphan; debrisoquin; spartein
    - CYP3A4/5: midazolam
    - CYP3A4: eritromicin

12

12

## Interakcija lekova i hrane i herbalnih proizvoda i kancerogenost

- Ne postoji dovoljno podataka o interakcijama lek-hrana i lek herbalni proizvod (uglavnom se još ne zahteva kao obavezni test kod ispitivanja lekova)
- Ekstrapolacija rezultata na čoveka je teška zbog toga što testovi nisu standardizovani

13

13

## Interakcija lek-herbalni proizvod

Naziv "prirodno" ne znači uvek i bezbedno

Inhibitori	Induktori
Silibinin Beli luk Peppermint ulje (Mentol)	Kantarion

14

14

# Interakcija lek-herbalni proizvod

Kantarion značajno smanjuje dejstvo lekova indukcijom CYP450 i crevnog P-glikoproteina

- Antikonvulziva
- Ciklosporina
- Digoksina
- Inhibitora proteaza
- Peroralnih kontraceptiva
- Teofilina
- Varfarina

15

15

## Interakcije na nivou ekskrecije – primer 1

Probenecid + metotreksat

- Probenecid zasićuje put sekrecije kiselina
- Metotreksat se izlučuje tim putem
- Metotreksat se kumulira i dostiže toksični nivo .  
Dangerous!

Probenecid + penicilin

- Povećava se i produžava zadržavanje penicilina u organizmu
- Namerno se koristi

16

16



## Interakcije na nivou ekskrecije – primer 2

Litijum + tijazidi

- Tijazidi pojačavaju diurezu i gubitak natrijuma
- Nastupa kompenzatorno zadržavanje natrijuma u proksimalnim tubulima
- Proksimalni tubuli ne razlikuju natrijum od litijuma
- Litijum se zadržava, kumulira i ima toksično dejstvo

17

17

## Interakcije na nivou transportnih proteina

- Proteini multiple rezistencije na lekove (Multidrug resistance (MDR) prvi put su opisali 1970 Biedler and Riehm:
  - ćelije koje su stekle rezistenciju na neki od citotoksičnih lekova postale su rezistentne i na druge lekove koji po strukturi nisu slični tom leku.

18

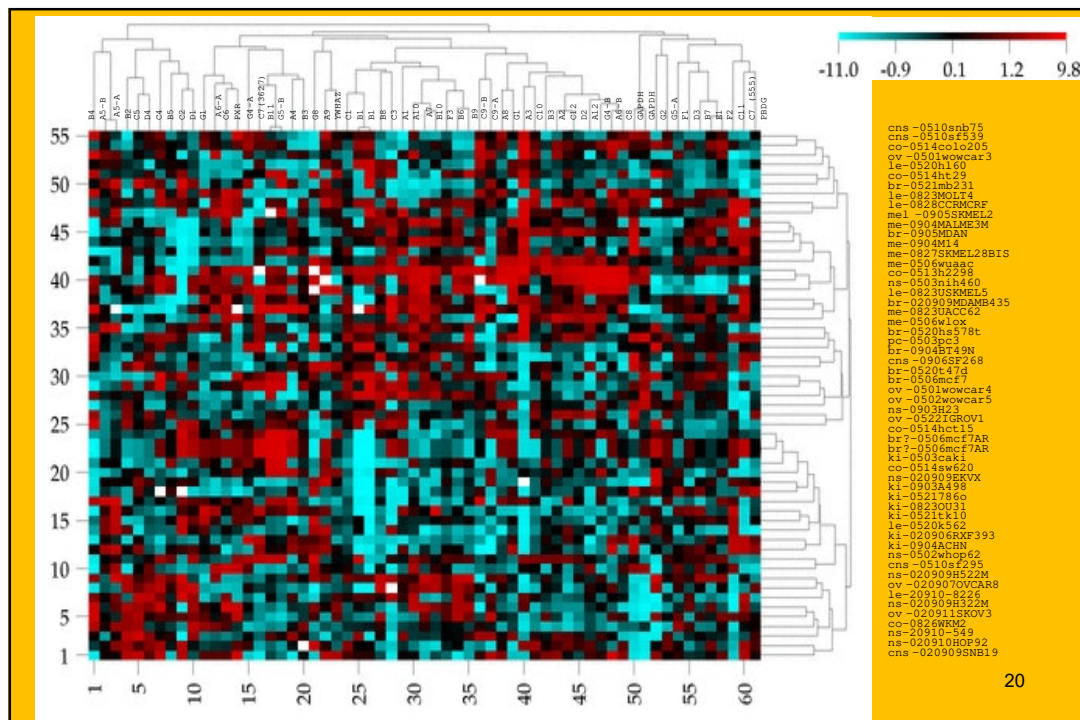
18

# ABC transporter-Toxi-Chip<sup>®</sup>

- Sadrži supstrate za 48 ABC transportera,
- Koristi se za proveru ćelija na prisustvo MDR

19

19



20

20

## **Transportni proteini interakcije lekova i ksenobiotika i kancer**

- Čelije kancera u oko 50% tipova kancera imaju ispoljen MDR1 koji se pojačava tokom terapije (leukemije, mijelomi, limphomi, karcinom dojke, ovarijalni karcinom) - inhibitori MDR1 poboljšavaju terapijski efekt kod nekih pacijenata
- Čelije kancera kod nekih tumora imaju ispoljen MDR1 već na samom početku terapije i nema poboljšanog efekta kod primene inhibitora MDR1

21

21

## **Pitanja koja se postavljaju u vezi MDR**

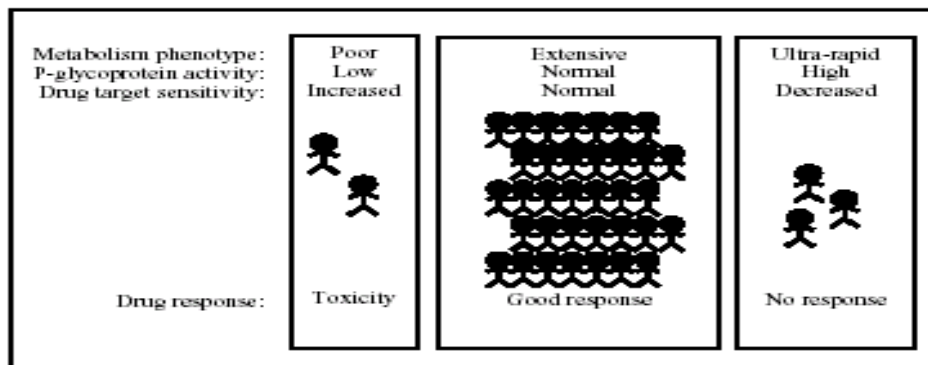
- **Kako na primer MDR 1 prepoznaje različite supstrate?**
- **Koja je uloga dve komponente ATP kasetnih struktura?**
- **Kako se supstrat vezuje za ATP kasetne proteine?**
- **Kakva je uloga transportera u terapiji kancera i u kancerogenezi?**

22

22

## Veza između metabolizma, transportera, terapijskog efekta, toksičnosti, kancerogeneze?

Responses to drug therapy based on distinct drug metabolism, drug transporter, and drug target phenotypes. When a group of individuals receive equivalent therapeutic doses of the same drug, the majority will experience therapeutic benefits with acceptable levels of tolerability as shown in the center of the figure. However, a minority of patients will experience toxic adverse reactions (left) or therapeutic failure (right). Genotyping can be done to determine patient phenotype, and this may be used as a basis for predicting drug responses.



23

## P-glycoprotein Substrates, Inhibitors, and Inducers<sup>TM</sup>

Substrates	Inhibitors	Inducers
Antineoplastics	Atorvastatin	Clotrimazole
Cyclosporine	Bepriid	Cyclosporine
Dexamethasone	Chlorpromazine	Dexamethasone
Digoxin	Clarithromycin	Phenobarbital
Diltiazem	Cyclosporine	Phenytoin
Erythromycin	Diltiazem	Rifampin
HIV protease inhibitors	Dipyridamole	St. John's wort
Itraconazole	Erythromycin	Tacrolimus
Tacrolimus	Felodipine	Vinblastine
Quinidine	Itraconazole	Vincristine
Verapamil	Ketoconazole	
	Quinidine	
	Ritonavir	
	Sildenafil	
	Tacrolimus	
	Verapamil	

24

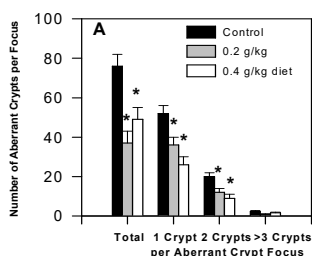
## Ispitivanje interakcije lekova i ksenobiotika za prevenciju kancera

- Prevencija karcinoma debelog creva NSAIL
- Prevencija karcinoma prostate i pluća organosumpornim jedinjenjima iz belog luka
- Prevencija karcinoma (prostate, dojke, pankreasa, mokraćne bešike, melanoma) izotiocijanatima poreklom iz biljaka
- Prevencija karcinoma sredstvima Ajurveda medicine
- Prevencija karcinoma vakcinama ili drugim modifikatorima imunološkog sistema
- Prevencija karcinoma biotehnološkim lekovima

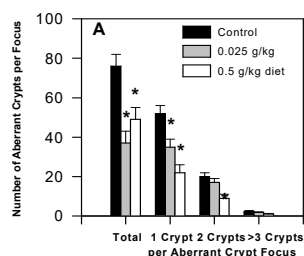
25

## Inhibicija aberantnih kripti u kolonu NSAIL

Ibuprofen

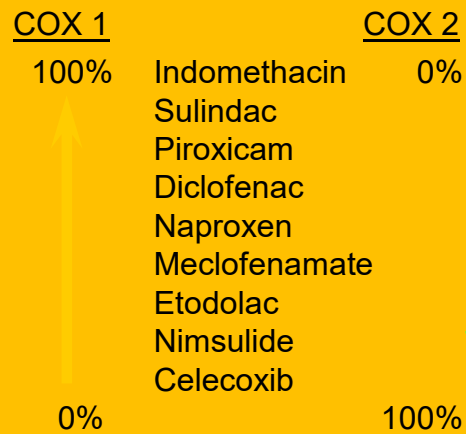


Indomethacin



26

## NSAIL, COX specifičnost i prevencija karcinoma



27

## Toksičnost NSAIL

NSAIL	Toksičnost *	Inhibicija ACF?
• Ibuprofen	• -	+
• Diklofenac	• +/-	+
• Naproksen	• +/-	+
• Ketoprofen	• +	++
• Indometacin	• +++	+++
• Piroksikam	• +++	+++

\* Clinical manifestations: Colitis, perforation, fistulae, GI bleeding  
Peptic and small bowel ulcers, strictures

28

**REVIEW**

**Genotoxic and carcinogenic effects of gastrointestinal drugs**

**Giovanni Brambilla\*, Francesca Mattioli and Antonietta Martelli**

Department of Internal Medicine, Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, University of Genoa, Viale Benedetto XV 2, I-16132 Genoa, Italy

a further *in vivo* test using a tissue other than the bone marrow/peripheral blood should be done. Guidelines for carcinogenicity testing of pharmaceuticals (4,5) indicate that a long-term carcinogenicity study plus a short- or medium-term *in vivo*

Kancerogeni kod miša  
(lanzoprazol, fenolftalein, sulfasalazin, tegaserod)

Kancerogeni kod pacova  
(bisakodil, cimetidin, lanzoprazol, loperamid, lubiproston, pantoprazol, fenolftalein, sulfasalazin)

29

29

## Šta očekujemo od ispitivanja interakcije lekova i ksenobiotika i prevencije kancera

- Brzu identifikaciju faktora rizika životne sredine i minimalizaciju ekspozicije ovim faktorima
- Razvoj strategije kontrole karcinoma zasnovane na kliničkim ispitivanjima
- Razvoj bolje strategije rane detekcije i biohemoprevencije

30

## Menadžment interakcije lekova

- Znati gde da nađete potrebnu informaciju o interakciji
  - Znati koji lekovi mogu da imaju toksične metabolite
  - Posumnajte uvek na interakciju kada je:
    - Terapijski efekat slabiji od očekivanog
    - Kada se javilo toksično dejstvo
  - Birajte lekove za koje je malo verovatno da će stupiti u interakciju
  - **Identifikovati interakcije lekova** sa drugim ksenobioticima i hranom pre registracije i primene u terapiji
  - **Ostaje nejasno kako utvrditi:**
  - Da li je interakcija klinički značajna?
- Šta učiniti?**
- Prekinuti uzimanje leka ili hrane?
  - Preći na drugi lek?
  - Promeniti dozu?

31

31

## Interakcije lekovi-ksenobiotici-hrana- biljni proizvod i– hemikalije - kancerogeni?

- **Znanje o interakcijama ne prati razvoj novih tehnologija**
- **Nedovoljna ulaganja u istraživanje**
- **Potreban multidisciplinarni pristup**

32

32



Pitanja za test NBKF Interakcije lekova i ksenobiotika Mikov 29.11.2020.

1. Zaokružite tačne odgovore.

Interakcije lekova mogu biti

- a. Farmaceutske
- b. Farmakokinetičke
- c. Farmakodinamičke
- d. Etičke

2. Zaokružite tačne odgovore.

Primena hrane istovremeno sa lekom može dovesti do:

- a. Smanjenja brzine ali ne i stepena resorpcije leka
- b. Smanjenje stepena resorpcije
- c. Povećan stepen resorpcije
- d. Ne utiče na resorpciju leka

3. Zaokružite tačne odgovore

- a. Jonoizmenjivačke smole stvaraju komplekse sa varfarinom, digoksinom, beta-blokatorima, tiroksinom i ometaju njihovu resorpciju
- b. Jonoizmenjivačke smole stvaraju komplekse sa varfarinom, digoksinom, beta-blokatorima, tiroksinom i poboljšavaju njihovu resorpciju
- c. Medicinski uglj dat u toku prvog sata od primene lekova smanjuju resorpciju lekova i do 95%
- d. Terapija antibioticima može da oslabi dejstvo kaontraceptiva koji sadrže estrogen

4. Zaokružite tačne odgovore

Sledeći lekovi su induktori metabolizma lekova preko CYP450

- a. eritromicin
- b. ketokonazol
- c. rifampicin
- d. fenobarbital

5. Zaokružite tačne odgovore

Peroralna primena preparata kantariona utiče tako da

- a. smanjuje dejstvo antikonvulziva
- b. smanjuje dejstvo ciklosporina
- c. smanjuje dejstvo digoksina
- d. pojačava dejstvo teofilina
- e. pojačava dejstvo varfarina