

Vaistų sąveika



Paskaitos planas

- Problema
- Sąveikos mechanizmai:
 - Farmacinis nesuderinamumas
 - Farmakodinaminė sąveika
 - Farmakokinetinė sąveika
- Sąveika su augaliniais vaistais
- Išvados



"MY DRUGS ARE INTERACTING!"

- 25 m. moteris, serganti depresija, nemiga kreipėsi dėl dirglumo, širdies plakimo (palpitacijos), tremoro
- Gydoma sertralinu, zolpidemu
- Neurologo nukreipta kardiologo konsultacijai
- Kardiologui apžiūrėjus ir įvertinus būklę kilo įtarimų, kad simptomus galėjo sukelti vaistai
- Pacientė vartojo:
 - Ryte: sertralinas, jonažolių arbata, vitaminai, alprazolamas
 - Per pietus: jonažolių arbata, klonazepamas
 - Vakare: jonažolių arbata, zolpidemas

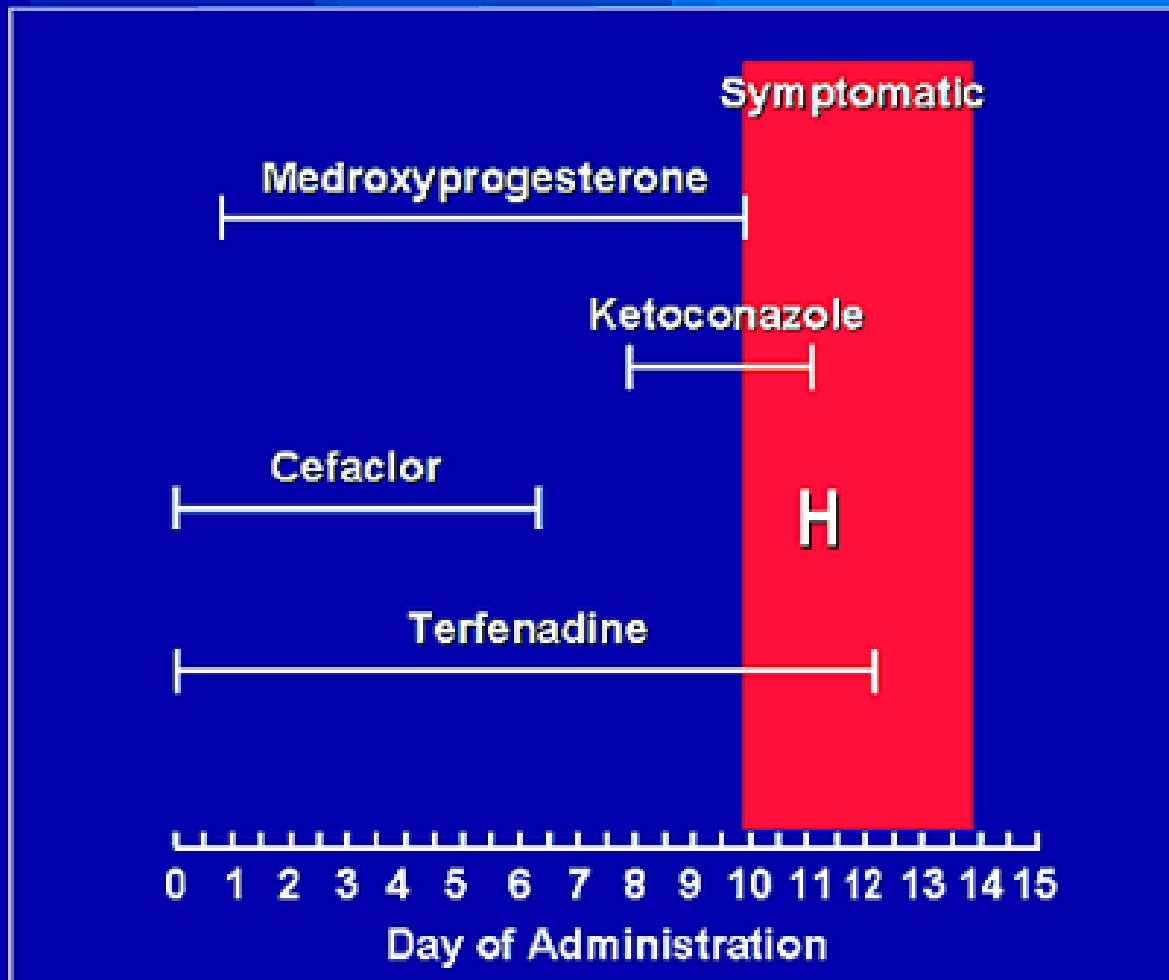
Kokia diagnozė? Ką daryti?

- 39 metų moteris buvo hospitalizuota dėl sinkopių ir galvos svaigimo, prasidėjusių prieš 2 dienas.
- Išsiaiškinta, kad prieš 10 dienų paskirtas terfenadinas (60 mg x 2) ir cefakloras (250 mg x 3). Aštuntą gydymosi dieną pacientė savarankiškai pradėjo vartoti ketokonazolio dėl makšties kandidozės (200 mg x 2). Ji taip pat vartojo medroksiprogesterono (2,5 mg).
- Ligoninėje nustatyta: QTc - 665 ms; ištiko sinkopė, EKG – *torsades de pointes*.
- Vaistai buvo nutraukti, QTc normalizavosi

Torsades de Pointes



Monahan BP et al. *JAMA* 1990;264:2788-2790



Monahan BP et al. *JAMA* 1990;264:2788-2790

Kokia pailgėjęusio QTc priežastis?

- Medroksiprogesteronas

- Ketokonazolis

- Cefakloras

- Terfenadinas

Ketokonazolis yra stiprus CYP3A4 inhibitorius

CYP3A4

Feksofenadinas

Allegra, Altiva

Vaistų sąveika

- Vieno vaisto poveikis pakinta kartu vartojant kito vaisto, augalinių vaistų, maisto, gėrimų ar veikiant aplinkos cheminėms medžiagoms
- Poveikis gali būti:
 - sinerginis ar suminis,
 - antagonistinis ar susilpnėjęs,
 - Pakitęs ar idiosinkrazinis
- Rezultatas gali būti:
 - Naudingas (teigiamas)
 - Neigiamas (nepageidaujama vaistų reakcija)

Šiek tiek istorijos

- Pirmieji pranešimai apie vaistų sąveiką skelbė apie galimai sustiprėjusį ar susilpnėjusį poveikį
- Kliniškai reikšmingi vaistų sąveikos atvejai pradėti skelbti nuo 1960 m.
- Vieni pirmųjų tokių pranešimų buvo pranešimai apie hipertenzinę krizę pacientams, kurie kartu vartojo MAO (monoaminoksidazės) inhibitorių ir tam tikros rūšies sūrio.
- 7-ame dešimtmetyje medicinos žurnaluose atsirado vaistų sąveikos lentelės, pradėta sistemiškai nagrinėti šią problemą
- 8-ame dešimtmetyje kontrolės agentūros pradėjo reikalauti, kad farmacinės kompanijos pateiktų informaciją apie vaistų sąveiką

Vaistų sąveikos paplitimas

- Pirminėje sveikatos priežiūroje vaistų sąveika gali pasireikšti 4-70% pacientų
- Iš jų 1-26% vaistų sąveika yra kliniškai reikšminga
- Vaistų sąveika yra 3-5% išvengiamų nepageidaujamų reakcijų ligoninėje priežastis
- Yra svarbi kreipimosi skubios pagalbos priežastis

Strandell, 2011

Polifarmacija ir nepageidaujamos reakcijos

JAV tyrimai		JK tyrimai	
Vartotų vaistų skaičius	NR dažnis (%)	Vartotų vaistų skaičius	NR dažnis (%)
1-5	4,2	1-5	3,3
6-10	7,4	6+	19,8
11-15	24,2		
16-20	40,0		
21+	45,0		

pagal Smith et al.; Hurwitz

<https://www.youtube.com/watch?v=Lp3pFjKoZl8>

Table 1 | **Examples of drugs withdrawn because of CYP-related DDIs**

Drug name (generic)	Therapeutic use	Safety problem	Year withdrawn
Seldane (terfenadine)	Allergy	QTc prolongation	1998
Posicor (mibefradil)	Hypertension	QTc prolongation	1998
Duract (bromfenac)	Nonsteroidal anti-inflammatory drug	Toxicity	1998
Hismanal (astemizole)	Allergy	QTc prolongation	1999
Propulsid (cisapride)	Heartburn	QTc prolongation	2000
Lotronex (alosetron)	Irritable bowel syndrome	Toxicity	2000
Baycol (cerivastatin)	Hyperlipidaemia	Toxicity	2001
Serzone (nefazodone)	Antidepressant	QTc prolongation	2003

CYP, cytochrome P450; DDIs, drug–drug interactions.

Nature Reviews Drug Discovery **4**, 825-833 (October 2005)

Kliniškai naudinga vaistų sąveika

Būklė	Vartojamas derinys
Potransplantacinė imunosupresija	Kortikosteroidai, azatioprinas, ciklosporinas, mikofenolio rūgštis, monokloniniai antikūnai
Navikai	Alkilinantys vaistai, antimetabolitai, antraciklinai, interferonas alfa
Infekcija	β laktamai, aminoglikozidai
Hipertenzija	α adrenoblokatoriai, β adrenoblokatoriai, AKFI, kalcio antagonistai, diuretikai
Astma	Kortikosteroidai, β_2 adrenomimetikai, ipratropiumo bromidas, natrio kromoglikatas

Vaistų sąveikos mechanizmai

- Farmacinis vaistų nesuderinamumas
- Farmakokinetinė sąveika
 - Absorbicija
 - Pasiskirstymas (jungimasis su plazmos baltymais)
 - Metabolizmas
 - Išskyrimas
- Farmakodinaminė sąveika
 - Organas taikynys/receptorius

Sąveika prieš vartojant vaistą (farmaciniai nesuderinamumai)

- Fenitoinas iškrenta į nuosėdas dekstrozės tirpaluose
- Amfotericinas B iškrenta į nuosėdas natrio chlorido tirpaluose
- Gentamicinas praranda savo aktyvumą viename tirpale su dauguma beta laktaminių antibiotikų

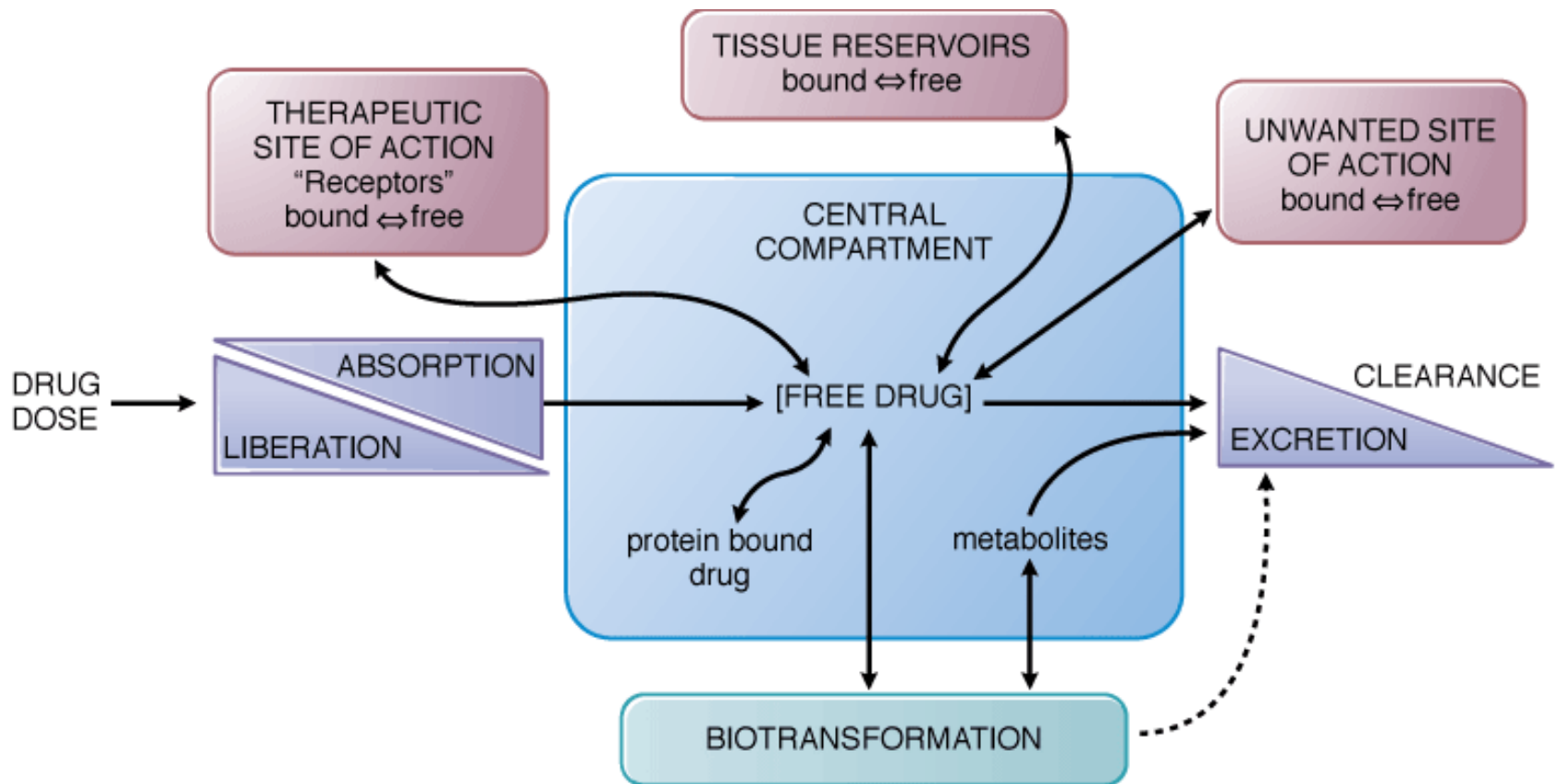
Farmakodinaminė sąveika

- Sąveika receptorių lygmenyje
- Rezultatas:
 - Suminis poveikis / Sinergizmas
 - Antagonizmas (antidotai)
 - Pakitusi elektrolitų pusiausvyrą

Dažna farmakodinaminė sąveika

Sąveikos rezultatas	Pavyzdys	Farmakologinis poveikis
Suminis / sinergizmas	<ul style="list-style-type: none"> NVNU + varfarinas Verapamilis + beta blokatoriai 	Padidėja kraujavimo rizika Bradikardija ir asistolija
Antagonizmas	<ul style="list-style-type: none"> Beta agonistai + beta blokatoriai Benzodiazepinai + flumazenilis Opioidai + naloksonas 	Slopina vaisto terapinį poveikį
Elektrolitų/skysčių balanso pokyčiai	<ul style="list-style-type: none"> AKF inhibitoriai + spironolaktonas Digoksinas + kilpiniai diuretikai AKF inhibitoriai + NVNU 	Hiperkalemija Terapinių digoksino dozių toksiškumas Skysčių susilaikymas, hiperkalemija, inkstų nepakankamumas

Farmakokinetinė sąveika (1)



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*:
www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

The interrelationship of the absorption, distribution, binding, metabolism, and excretion of a drug and its concentration at its sites of action. Possible distribution and binding of metabolites in relation to their potential actions at receptors are not depicted.

Farmakokinetinė sąveika (2)

● Sąveika absorbcijos metu (1)

- pakitęs virškinimo trakto sulčių pH
 - Antacidiniai vaistai (magnio hidroksidas skatina silpnų rūgščių absorbciją: ↑ibuprofeno, glibenklamido, tolbutamido, glipizido absorbciją; dėl chelatų susidarymo ↓ciprofloksacino);
 - H₂ receptorių antagonistai ir protonų siurblio inhibitoriai (↓ketokonazolio ir itrakonazolio (silpnos bazės), ↓cianokobalamino absorbciją, ↑glibenklamido, glipizido absorbciją)
 - Sukralfatas (↓levotiroksino, ketokonazolio absorbciją)
- pakitusi skrandžio ir žarnyno motorika
 - Veikia absorbcijos greitį, rečiau apimtį
 - sulėtėjusi (levodopa+anticholinerginiai vaistai = B₁ ↓50%)
 - pagerėjusi (prokinetikai + ciklosporinas)

Farmakokinetinė sąveika (3)

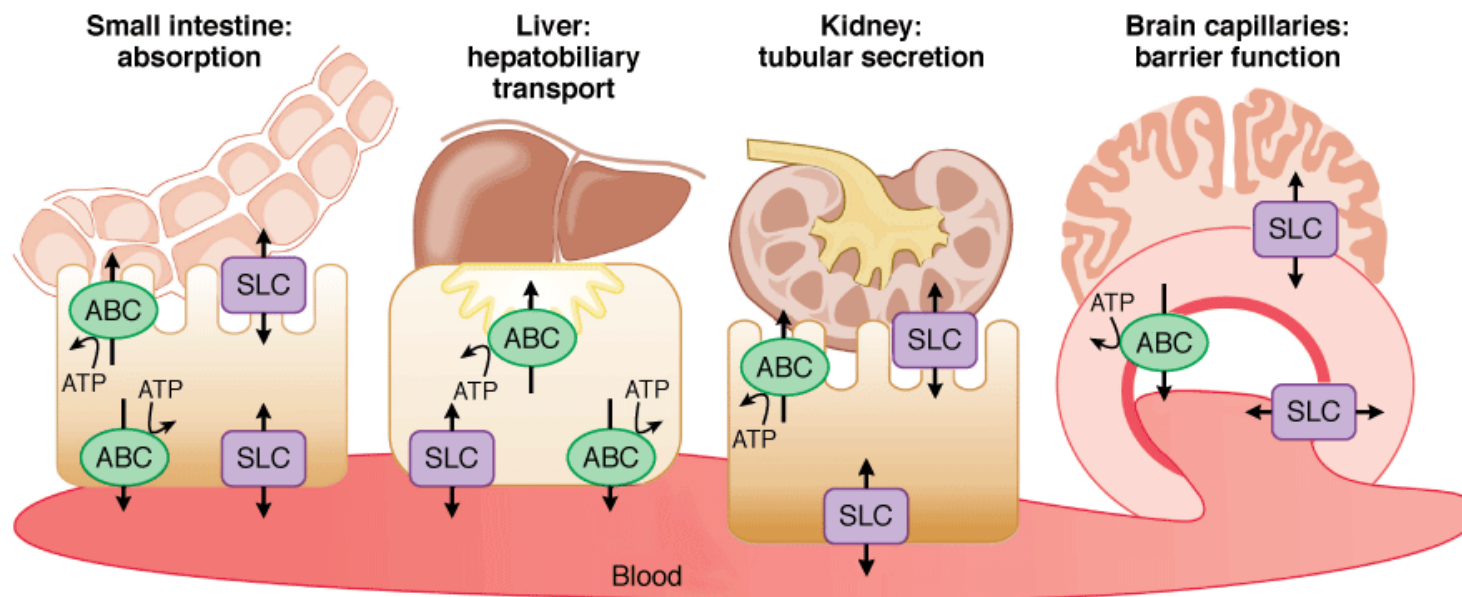
● Sąveika absorbcijos metu (2)

- netirpių chelatų susidarymas
 - geležis + fluorochinolonai, antacidiniai vaistai + tetraciklinai; aktyvuotoji anglis, cholestiraminas; bisfosfonatai + kalcio druskos
 - išvengti galima vaistus vartojant su 2 val. pertrauka
- konkurencija dėl pernešėjų
 - amoksicilino pernešimas (↑nifedipinas, ↓amiloridas)
- toksinis poveikis virškinimo traktui
 - citotoksiniai vaistai (↓digoksinas, verapamilis, fenitoinas)
- žarnų mikrofloros pokyčiai
 - sulfasalazinas, levodopa, digoksinas (10% pacientų)

Pernešėjų vaidmuo

- SLC pernešėjai
 - 43 šeimos, 300 genų
 - Perneša įvairius joninius ir nejoninius endogeninius junginius ir ksenobiotikus
 - Veikia kaip greitesni pernešėjai arba antriniai aktyvinti vienakrypčiai arba priešingų krypčių pernešėjai
- ABC superšeima
 - 49 genai, 7 grupės
 - Dauguma perneša junginius iš citoplazmos į ląstelės išorę ar į intraląstelines struktūras (endoplazminį tinklą)
 - Atsakingi už atsparumą daugeliui vaistų (MDR)
 - Vienas pagrindinių pernešėjų – glikoproteinas P (P-gp)

Pernešėjai



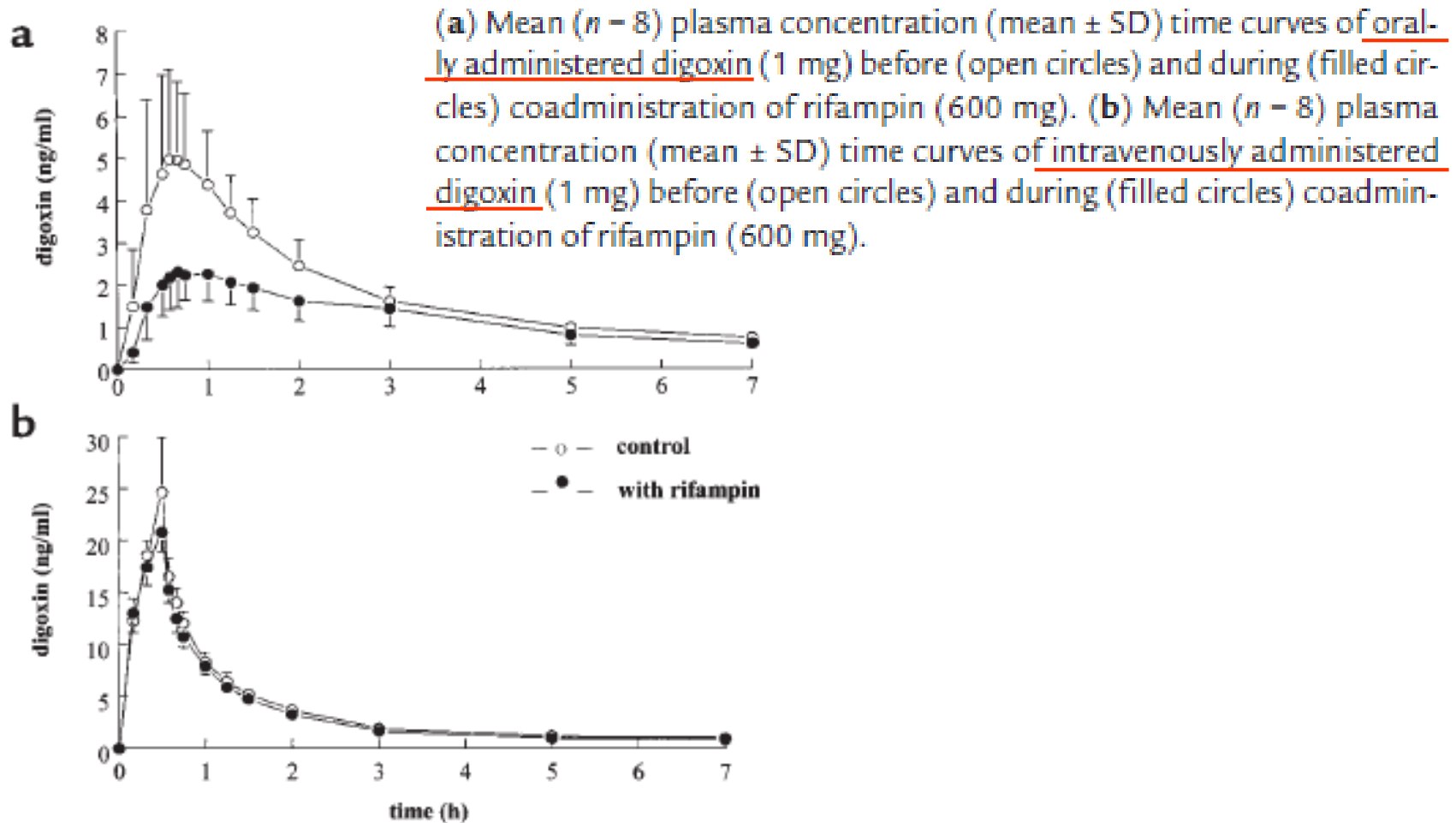
Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Transepithelial or transendothelial flux. Transepithelial or transendothelial flux of drugs requires distinct transporters at the two surfaces of the epithelial or endothelial barriers. These are depicted diagrammatically for transport across the small intestine (absorption), the kidney and liver (elimination), and the brain capillaries that comprise the blood-brain barrier.

P-pg substratai, induktoriai ir inhibitoriai

Substratai	Inhibitoriai	Induktoriai
Digoksinas	Ciklosporinas	Rifampicinas
Feksofenadinas	Ketokonazolis, itraconazolis	Jonažolė
Loperamidas	Karvedilolis	
Chinidinas	Rezerpinas	
Talinololis	Ritonaviras, lopinaviras, sakvinaviras, telapreviras	
Vinblastinas, docetakselis, etopozidas	Takrolimuzas	
Dabigatranas	Verapamilis	
Amlodipinas	Amiodaronas, dronedaronas, propafenonas, chinidinas	
Ciklosporinas, takrolimuzas	Klaritromicinas	

Rifampino skatinamasis poveikis P-gp



Rifampino poveikis P-gp raiškai



- Duodenal biopsy (villus tip, ×40) immunostained for P-gp before administration of rifampin.



- Duodenal biopsy (villus tip, ×40) immunostained for P-gp after 9 days administration of rifampin (600 mg), obtained from the same volunteer as in a.

The Journal of Clinical Investigation | July 1999 | Volume 104 | Number 2

Vaistai, kurie gali sąveikauti su P-gp

Širdies ir kraujagyslių sistemą veikiantys	Priešvėžiniai	Kiti
Antiaritmikai Amiodaronas Dronaderonas Chinidinas Propafenonas	Vinblastinas Vinkristinas Doksorubicinas Daunorubicinas Paklitakselis Docetakselis Etopozidas Tenipozidas Mitoksantronas Topotekanas Tamoksifenas	Fenotiazinai Ketokonazolis Itrakonazolis Eritromicinas Klaritromicinas Levofloksacinas ŽIV proteazės inhibitoriai Imunosupresantai Domperidonas Ondansetronas Loperamidas
Kalcio antagonistai Verapamilis Diltiazemas		
Digokisnas Dipiridamolis Rezerpinas Spironolaktonas		

Circulation 2000;101:1749-53

Farmakokinetinė sąveika (4)

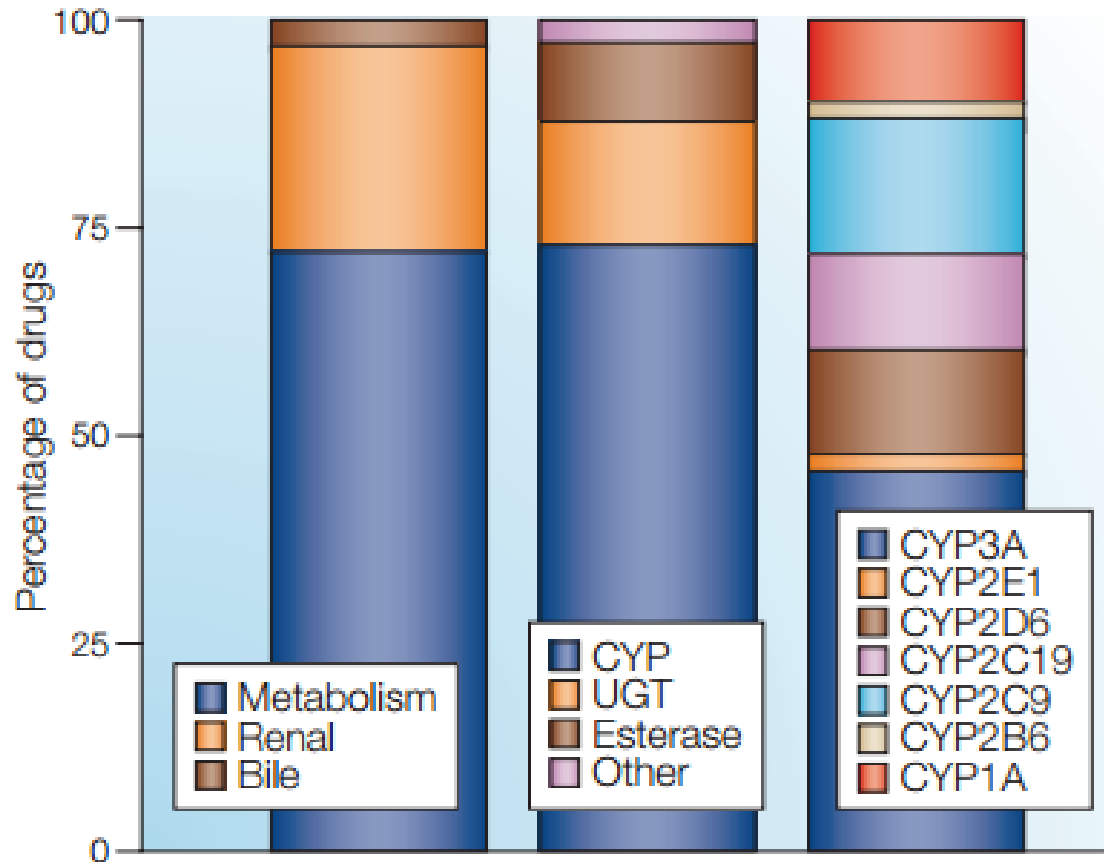
● Sąveika pasiskirstymo metu

- Vienas vaistas gali keisti kito vaisto pasiskirstymą, bet nesusijungusio vaisto koncentracijos pokytis yra trumpalaikis ir kliniškai nereikšmingas
 - pakitęs jungimasis su plazmos baltymais
 - pakitęs jungimasis su audiniais (pernešėjai)

Vaistų sąveika metabolizmo metu

- I fazės „oksigenazės“
 - Citochromai P450 (CYP)
 - Flavino monooksigenazės (FMO)
 - Epoksido hidroksilazės
- II fazės „transferazės“
 - Sulfotransferazė
 - Gliutatio-S-transferazė
 - N-acetiltransferazė
 - Metiltransferazės
- Kiti fermentai
 - Alkoholio dehidrogenazė
 - Aldehido dehidrogenazė
 - NADPH-kvinono oksidoreduktazė

200 dažniausiai 2002 m. išrašytų vaistų eliminacijos būdai



Metabolism represents the listed clearance mechanism for ~73% of the top 200 drugs. Of the drugs cleared via metabolism, about three-quarters are metabolized by members of the cytochrome P450 (CYP) superfamily. For the CYP-mediated clearance mechanisms, the majority of drug oxidations (46%) were carried out by members of the CYP3A family; followed by 16% by CYP2C9; 12% for both CYP2C19 and CYP2D6; 9% for members of the CYP1A family; and 2% for both CYP2B6 and CYP2E1. UGT, uridine diphosphate glucuronyl transferase.

Nature Reviews Drug Discovery **4**, 825-833 (October 2005)

I fazės reakcijos

Cytochromas P450

- CYtochrome P450 – CYP450
- CYP1, CYP2, CYP3... – šeimos (mažiausiai 40% sutampa AR seka)
- CYP1A, CYP2A, CYP2B, CYP2C... – pošeimės (mažiausiai 55% sutampa AR seka)
- CYP2A2, CYP2D6, CYP3A4... m – atskiri fermentai
- Aprašytos 74 CYP genų šeimos

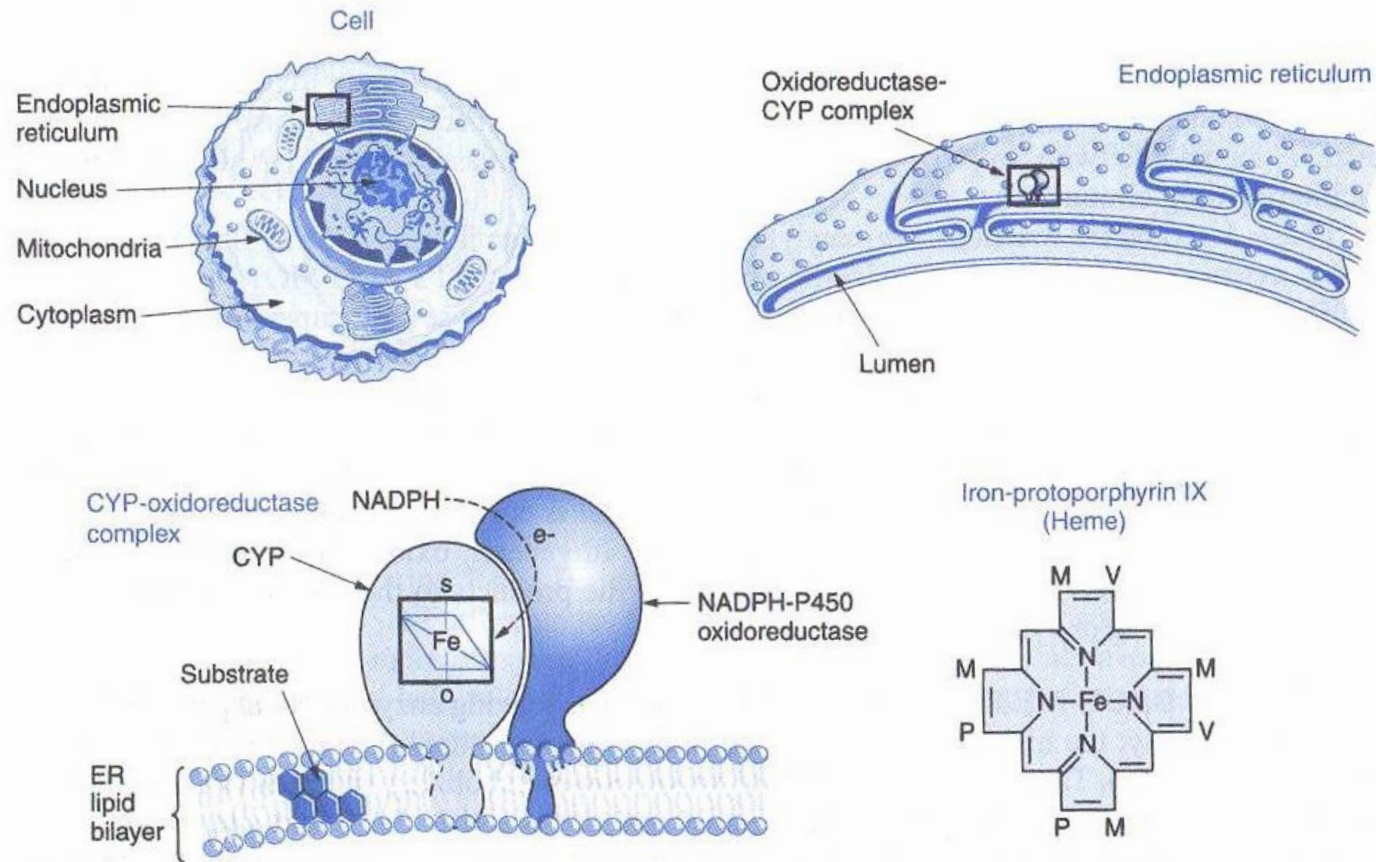


FIGURE 3-1 *Location of CYPs in the cell.* The figure shows increasingly microscopic levels of detail, sequentially expanding the areas within the black boxes. CYPs are embedded in the phospholipid bilayer of the endoplasmic reticulum (ER). Most of the enzyme is located on the cytoplasmic surface of the ER. A second enzyme, NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase, transfers electrons to the CYP where it can, in the presence of O_2 , oxidize xenobiotic substrates, many of which are hydrophobic and dissolved in the ER. A single NADPH-CYP oxidoreductase species transfers electrons to all CYP isoforms in the ER. Each CYP contains a molecule of iron-protoporphyrin IX that functions to bind and activate O_2 . Substituents on the porphyrin ring are methyl (M), propionyl (P), and vinyl (V) groups.

CYP1A2

Substratai	Induktoriai	Inhibitoriai
Kofeinas	Policikliniai	Cimetidinas
TCA	angliavandeniliai	Ranitidinas
Teofilinas	(rūkymas)	Fluvoksaminas
Klozapinas	Fenobarbitalis	Greipfrutų sultys
Paracetamolis	Rifampicinas	Ciprofloksacinas
Propranololis		
Naproksenas		
R-varfarinas		

CYP2B6

Substratai

Induktoriai

Inhibitoriai

Ciklofosfamidai

Fenobarbitalis

Tiotepa

Ifosfamidai

Fenitoinas

Bupropionas

Rifampicinas

CYP2C9

Substratai

S-varfarinas
Fenitoinas
Diklofenakas
Kiti NVNU
Tolbutamidas
Fluoksetinas
Torazemidas
Verapamilis
Lozartanas
Celekoksibas
Tamoksifenas

Induktoriai

Rifampicinas
Karbamazepinas
Etanolis

Inhibitoriai

Flukonazolis
Ketokonazolis
Sulfonamidai
Amiodaronas
Metronidazolis

CYP2C19

Substratai

Omeprazolis
Diazepamas
Fenobarbitalis
Amitriptilinas
Citalopramas
Ciklofosfamidus
Indometacinas
S-mefenitoinas
Propranololis
TCA
Progesteronas

Induktoriai

Karbamazepinas
Prednizonas
Rifampicinas
Fenobarbitalis

Inhibitoriai

Cimetidinas
Fluoksetinas
Fluvoksaminas
Ketokonazolis
Paroksetinas
Tiklopidinas
Felbamatas

CYP2D6

Substratai

Karvedilolis
S-metoprololis
Propafenonas
TCA
Paroksetinas
Haloperidolis
Risperidonas
Chlorpromazinas
Kodeinas
Fluoksetinas
Fluvoksaminas
Lidokainas...

Induktoriai

Rifampicinas?
Deksametazonas?

Inhibitoriai

Chinidinas
Cimetidinas
Metadonas
SSRI
Amiodaronas
Perfenazinas
Tioridazinas
Chlorpromazinas
Cefekoksibas
Metoklopramidas
Terbinafinas

CYP2E1

Substratai

Induktoriai

Inhibitoriai

Enfliuranas

Etanolis

Disulfiramas

Halotanas

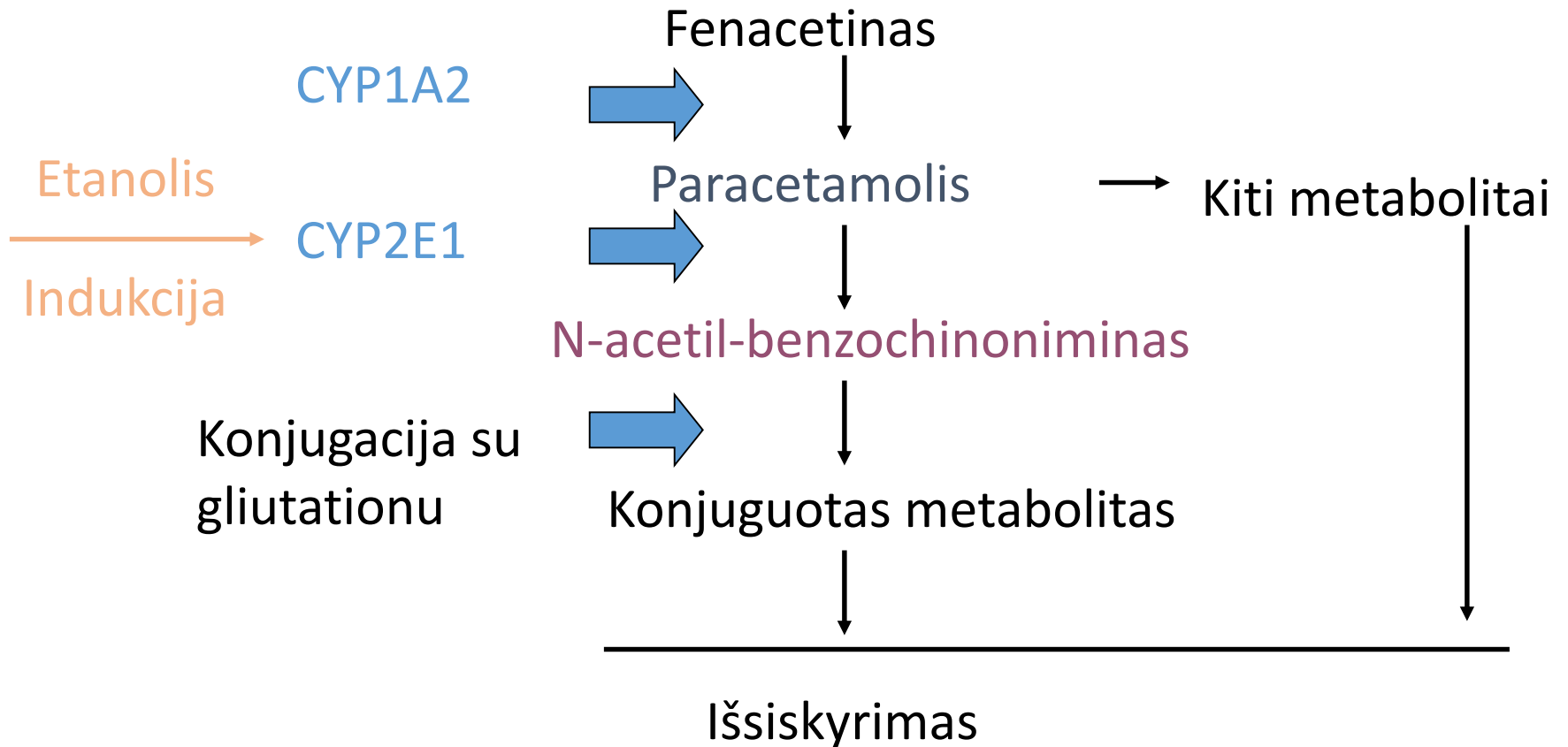
Izoniazidas

Izofliuranas

Sevofliuranas

Paracetamolis

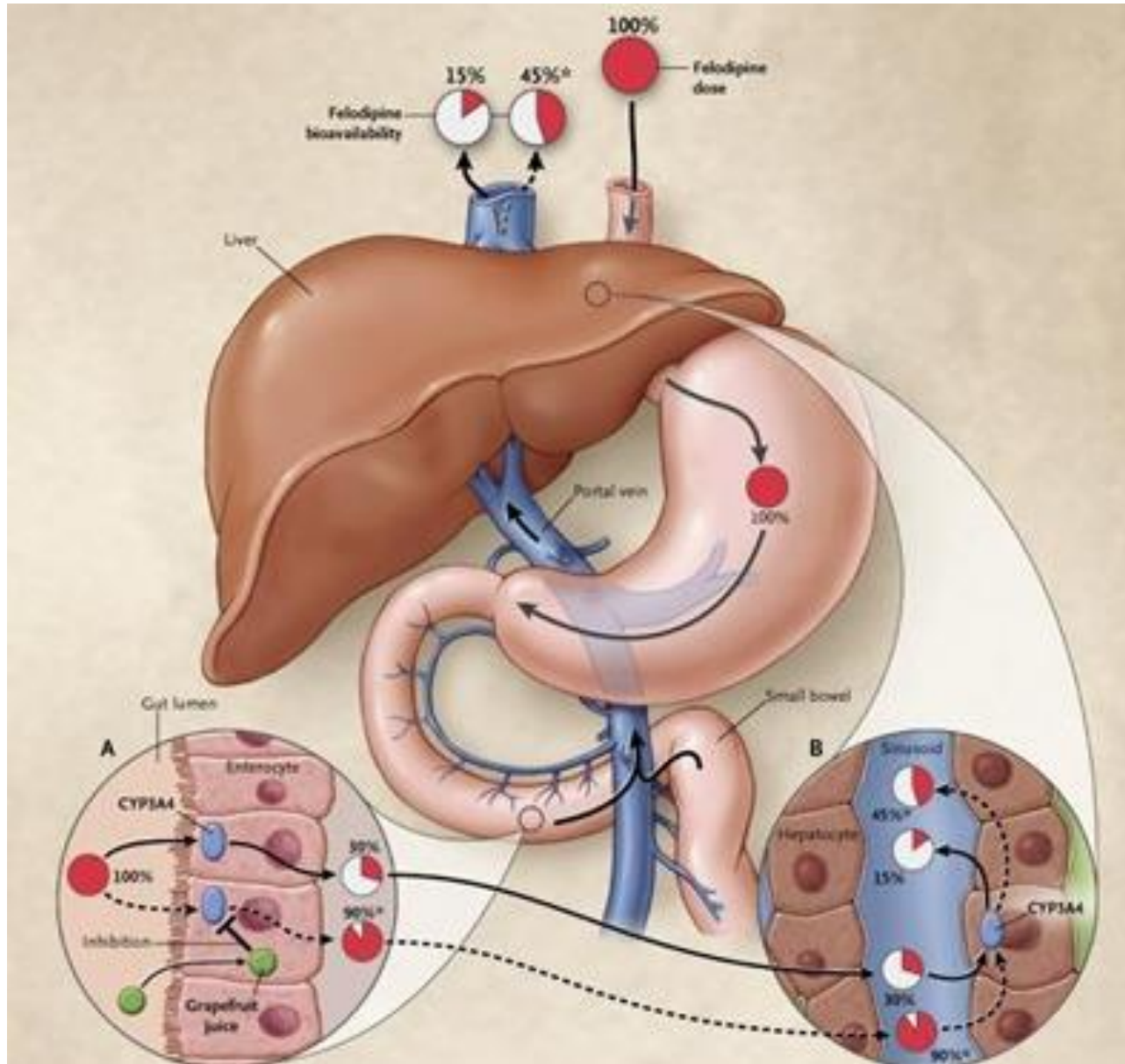
Paracetamolio metabolizmas



CYP3A4

Substratai	Induktoriai	Inhibitoriai
Terfenadinas	Rifampicinas	Kltromazolis
Astemizolis	Karbamazepinas	Ketokonazolis
Midazolamas	Gliukokortikoidai	Itrakonazolis
Alprazolamas	Fenobarbitalis	ŽIV PI
Triazolamas	Fenitoinas	Eritromicinas
Ciklosporinas A	Jonažolė	Klaritromicinas
Haloperidolis		SSRI
Kalcio kanalų blokatoriai		Amiodaronas
Cizapridas		Cimetidinas
Fentanilis		Greipfrutų sultys
Eritromicinas		
ŽIV proteazės inhibitoriai		
Statinai		
Steroidiniai hormonai...		

Felodipino ir greipfrutų sąveika



Felodipino ir greipfrutų sulčių sąveika

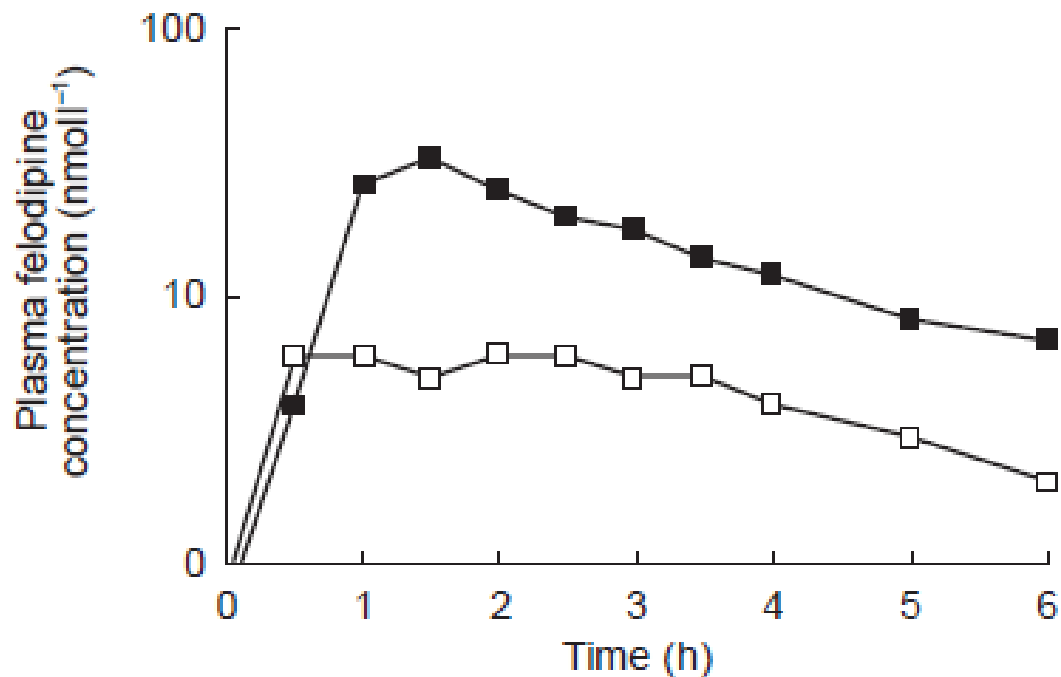


Figure 1 Plasma felodipine concentration-time profile from the pilot study in which the effect of grapefruit juice was evaluated in one of the authors (DGB). Felodipine 5 mg regular tablet was administered with 350 ml double-strength grapefruit juice (■) or water (□).

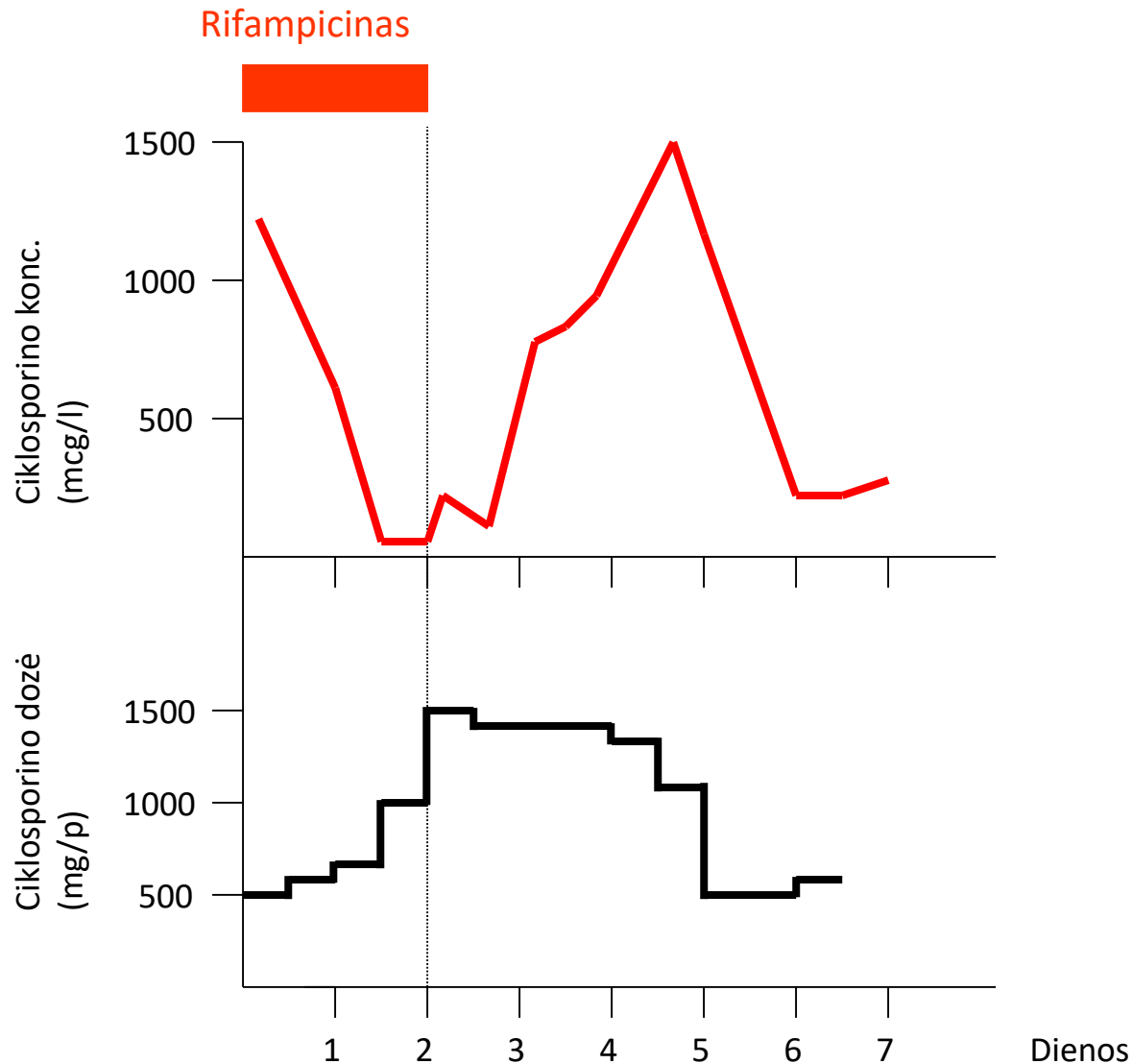
Bailey DG et al. Br J Clin Pharmacol, 1998

Greipfrutų sulčių ir kalcio antagonistų sąveika

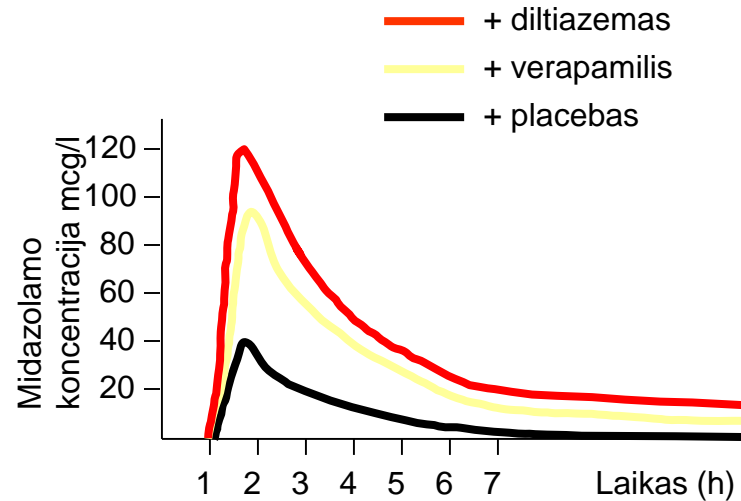
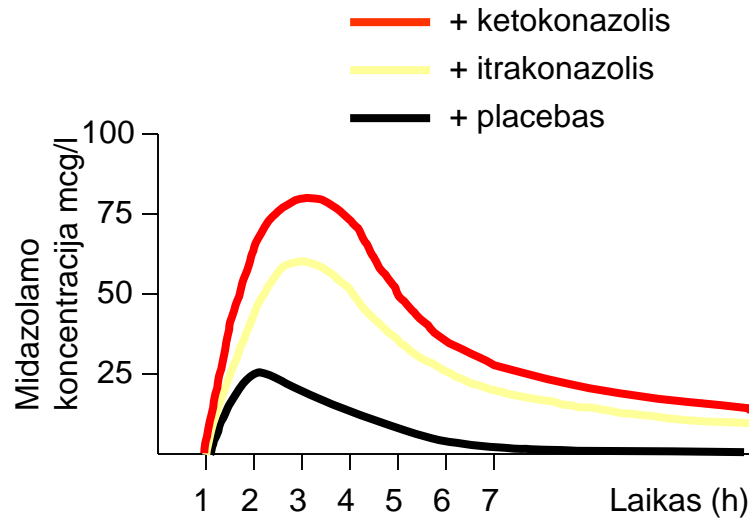
Biologinis įsisavinimas	Vaistas	Reliatyvus vaisto AUC (%) palyginti su kontrole	Reliatyvi vaisto C_{max} (%) palyginti su kontrole
<5%	Nisoldipinas	198	406
	Nimodipinas	151	124
15-20%	Felodipinas	145-345	170-538
	Nikardipinas	134-196	125-153
	Nitrendipinas	140-206	140-199
30-40%	Verapamilis	143	161
60%	Nifedipinas	134-203	104-194
>80%	Amlodipinas	108-116	115

Bailey DG et al. Br J Clin Pharmacol, 1998

Ciklosporino metabolizmo indukcija



Midazolamo metabolizmo slopinimas



Farmakokinetinė sąveika (6)

● Sąveika vaisto išsiskyrimo metu

- pakitusi kepenų kraujotaka
 - svarbi greitai iš plazmos pašalinamiems vaistams
 - susilpnėjusi kepenų kraujotaka (sumažėjęs minutinis širdies tūris, beta blokatoriai)
 - sustiprėjusi kepenų kraujotaka (glukagonas, izoprenalinas, fenobarbitalis, verapamilis, nifedipinas)
- išsiskyrimas su tulžimi ir enterohepatinė cirkuliacija
 - cholestiraminas ↑ varfarino, digoksino, digitoksino ar amiodarono klirensą ir ↓ jų pusinės eliminacijos periodą
- Enterohepatinė cirkuliacija
 - pailgina pusinės eliminacijos periodą (plataus spektro antibiotikai gali slopinti)

Farmakokinetinė sąveika (7)

● Sąveika vaisto išsiskyrimo metu

- vaistų sukeltas inkstų nepakankamumas
 - Sutrikusi glomerulų filtracija (NVNU, AKFI, aminoglikozidai)
- inkstų kanalėlių sekrecija
 - konkurencija dėl aktyvių pernešėjų (sulfonamidai, acetazolamidas, tiazidai, indometacinas, salicilatai, probenecidas, penicilinai, cefalosporinai, metotreksatas)
 - atskiras aktyvus organinių bazių transportas inkstų kanalėliuose (cimetidinas, ranitidinas ↓prokainamido ekskreciją; chinidinas ir amiodaronas ↓digoksino ekskreciją; ličio išskyrimą slopina tiazidai)
- pakitusi šlapimo pH
 - pašarminus šlapimą greičiau išsiskiria fenobarbitalis, salicilo rūgštis

Kliniškai reikšminga sąveika

- Varfarinas
 - Poveikį stiprina: makrolidai, fluorochinolonai, metronidazolis, penicilinai, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, trombocitų agregaciją slopinantys vaistai, antikoagulantai, amiodaronas
- QT intervalą ilginantys vaistai
 - Imidazoliai, TCA, makrolidai, chlorpromazinas, haloperdolis, amiodaronas, ivabradinas, hipokalemiją sukeliantys vaistai
- Statinai
 - Rabdmiolizės riziką didina CYP3A4 inhibitoriai (makrolidai, verapamilis, diltiazemas, amiodaronas, ciklosporinas, greipfrutų sultys)
- SSRI/SNRI ir triptanai
 - Serotonerginis sindromas

Vaistažolių ir vaistų sąveika (1)

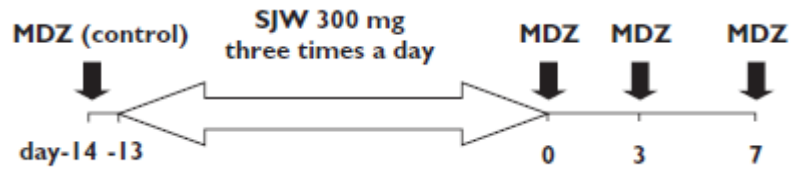
Chilli pipirai (<i>Capsicum spp</i>)		
AKF inhibitoriai	Kosulys	Kapsaicinas išsekina substanciją P
Teofilinas	Padidėja absorbcija ir biologinis įsisavinimas	
Danshen (<i>Salvia miltiorrhiza</i>)		
Varfarinas	Didėja INR, PT, PTT	Slopina varfarino eliminaciją. Yra kai kuriose cigaretėse
Eleuterokokas (Siberian ginseng, <i>Eleutherococcus senticosus</i>)		
Digoksinas	Didėja digoksino koncentracija	Galbūt įtakoja patį testą
Česnakas (<i>Allium sativum</i>)		
Varfarinas	Padidėjęs INR	Česnakas vienas sukelia spontanineę epidurinę hematomą, jis sukelia trombocitų disfunkciją

A Fugh-Berman - The Lancet, 2000

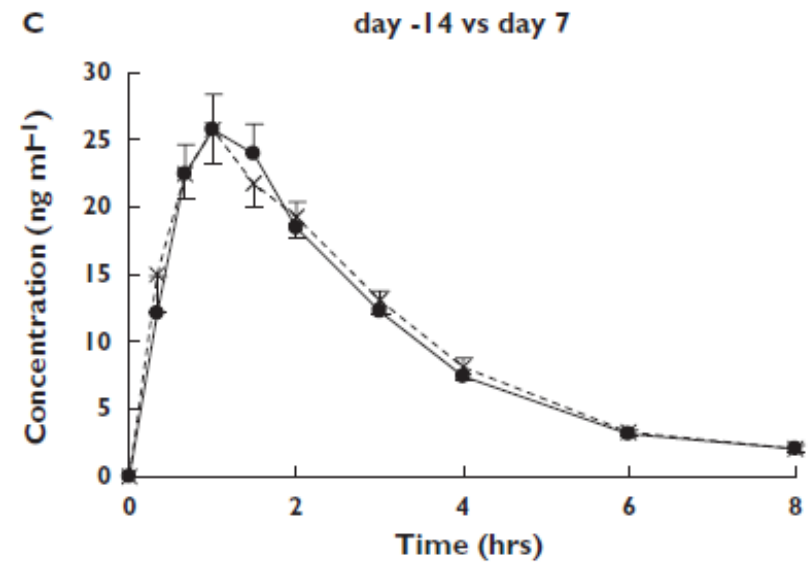
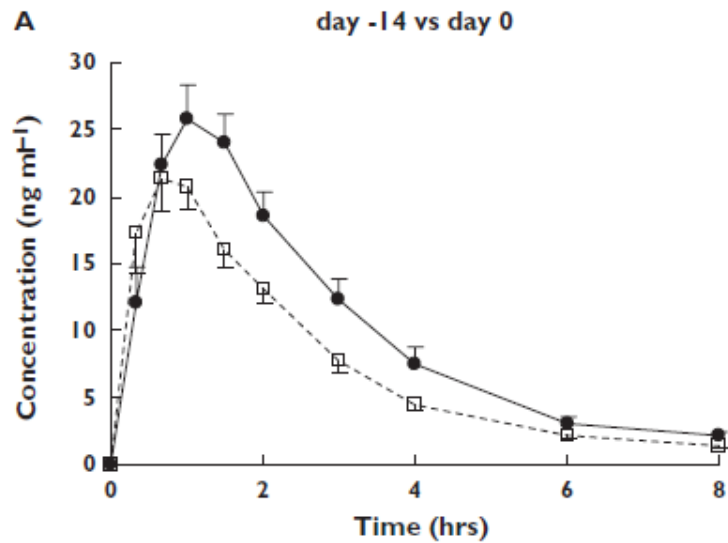
Vaistažolių ir vaistų sąveika (2)

Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>)		
Aspirinas	Spontaninė hifema	Ginkolidai yra stiprūs TAF inhibitoriai
Varfarinas	Intrakranijinė hemoragija	
Tiazidų diuretikai	Hipertenzija	
Ginseng (<i>Panax spp</i>)		
Varfarinas	Sumažėja INR	
Alkoholis	Greitėja alkoholio klirensas	Pelėms didina alkoholio dehidrogenazės ir aldehid-dehidrogenazės aktyvumą
Papaya (<i>Carica papaya</i>)		
Varfarinas	Padidėjęs INR	
Jonažolė (<i>Hypericum perforatum</i>)		
Paroksetinas	Letargija/sumišimas	
Sertralinas, nefazodonas	Serotonino sindromas	
Teofilinas	Sumažėjusi teofilino koncentracija	
Digoksinas	Sumažėjęs digoksino AUC	
Ciklosporinas	Sumažėjusi ciklosporino koncentracija	
Geriamieji kontraceptikai	Kraujavimas	

Jonažolės poveikis midazolamo metabolizmui



Mean (\pm SEM) plasma concentrations of midazolam on day 0 (\square) (A), day 3 (Δ) (B), and day 7 (\times) (C) compared with day -14 (\bullet) (control) in 12 subjects



Br J Clin Pharmacol / 65:5 / 701-707 /

Jonažolės sudėtinės dalys ir jų poveikis

Sudėtinės dalys	Kiekis	Galimas veikimo mechanizmas
Fenilpropanai	ND	ND
Flavonolio glikozidai (hiperozidas)	2-4%	MAO-A inhibicija
Biflavonai	ND	Silpnas afinitetas benzodiazepino receptoriams
Taninai ir proantocianidinai	15%	ND
Ksantonai	Labai mažai	MAO-A inhibicija
Fluorogliucinoliai (hiperforinas)	4%	Afinitetas GABA receptoriams
Aliejai	ND	ND
Aminorūgštys	ND	ND
Naftodiantronai (hipericinas)	ND	ND

Br J Clin Pharmacol, 54, 349–356

Jonažolės sąveika su vaistais (1)

Vaistas	Poveikis vaistui	Rekomendacijos vartojantiems jonažolės
ŽIV PI (indinaviras)	↓ Koncentracija kraujyje ir ŽIV supresija	Nustatyti viremiją ir nebevartoti jonažolės
ŽIV NNATI (efavirensas)	↓ Koncentracija kraujyje ir ŽIV supresija	Nustatyti viremiją ir nebevartoti jonažolės
Varfarinas	Sumažėjęs antikoaguliacinis poveikis	Tirti INR ir nebevartoti jonažolės. Koreguoti varfarino dozę
Ciklosporinas	Sumažėjusi koncentracija kraujyje, atmetimo reakcijos rizika	Tirti ciklosporino koncentraciją ir nebevartoti jonažolės. Koreguoti ciklosporino dozę
Geriamieji kontraceptikai	Mažėja koncentracija kraujyje, didėja nėštumo rizika	Nebevartoti jonažolės
Digoksinas	Mažėja koncentracija, aritmijos ar ŠN pavojus	Tirti koncentraciją, nebevartoti jonažolės, koreguoti dozę

Br J Clin Pharmacol, 54, 349–356

Jonažolės sąveika su vaistais (2)

Vaistas	Poveikis vaistui	Rekomendacijos vartojantiems jonažolės
Teofilinas	Mažėja koncentracija, bronchų obstrukcijos pavojus	Tirti koncentracija, nebevartoti jonažolės, koreguoti dozę
Triptanai (sumatriptanas, rizatriptanas, zolmitriptanas)	Sustiprėja serotonerginis poveikis, didėja šalutinių reakcijų rizika	Nebevartoti jonažolės
SSRI (citalopramas, fluoksetinas, fluvoksaminas, paroksetinas, sertralinas)	Sustiprėja serotonerginis poveikis, didėja šalutinių reakcijų rizika	Nebevartoti jonažolės
Antiepilepsiniai vaistai (karbamazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis)	Mažėja koncentracija kraujyje, trukulių rizika	Tirti koncentracija, nebevartoti jonažolės, koreguoti dozę

Br J Clin Pharmacol, 54, 349–356

Kai kurie vaistai kartu visiškai nedera: kaip nepadaryti klaidos (2)

www.DELFI.lt
2016 m. spalio 13 d. 10:32



Nuo šiandien, ketvirtadienio, Lietuvoje pradeda veikti viena pažangiausių Europoje vaistų suderinamumo sistemų. Pasaulinių tyrimų duomenimis, 20-30 proc. vaistų nesuderinamumą sudaro receptinių ir nereceptinių vaistų vartojimas vienu metu, galintis sukelti rimtų pasekmių sveikatai.



Dažniausi deriniai

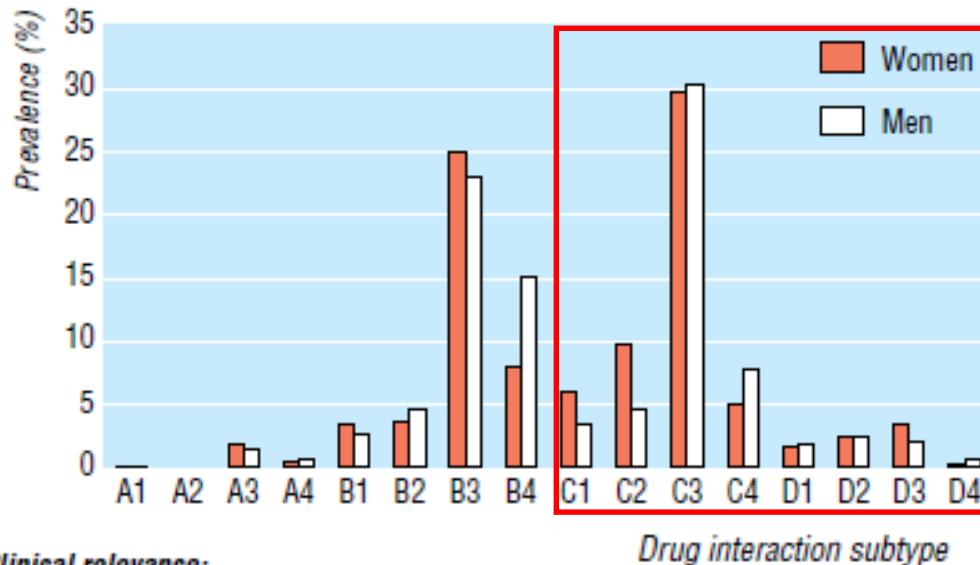
TOP D

varfarinas	NSAIDs	D	3479
propafenonas	metoprololio sukcinatas	D3	1058
amlodipinas	karbamazepinas	D0	389
kalio chloridas	spironolaktonas	D3	372
azitromicinas	flukonazolas	D0	305
silimarinas	varfarinas	D1	297
karbamazepinas	kvetiapinas	D4	269
metoprololio sukcinatas	verapamilis	D3	265
nebivololis	verapamilis	D0	247
ciprofloksacinas	flukonazolas	D0	219
varfarinas	acetilsalicilo rūgštis	D4	1158

Prescriptions with potential drug interactions dispensed at Swedish pharmacies in January 1999: cross sectional study

Juan Merlo, Hans Liedholm, Ulf Lindblad, Agneta Björck-Linné, Jürgen Fält, Gunnar Lindberg, Arne Melander

BMJ 2001;323:427-8



Prevalence of potential drug-drug interaction subtypes^{3,4} among 962 013 prescriptions containing two or more drugs dispensed to patients aged 15-95 from Swedish pharmacies in January 1999.

Clinical relevance:

A = Probably no clinical relevance.

B = Clinical relevance not completely assessed.

C = Clinical relevance. Interaction may modify the effect of the drug, but this is susceptible to control by dose adjustment (includes both beneficial and adverse drug interactions).

D = Clinically relevant. Interaction may have serious clinical consequences, may suppress a drug effect, or the effect modification is difficult to control by dose adjustment. This type of drug interaction ought to be avoided.

Documented evidence:

1 = Incomplete case reports, in vitro studies, or a drug interaction is presumed on the basis of evidence coming from similar drugs.

2 = Well documented case reports.

3 = Based on studies in volunteers or on pilot studies in patients.

4 = Based on controlled studies in relevant patient groups.

Išvados (1)

- Vieno vaisto poveikį gali stiprinti, silpninti ar sukelti naują efektą anksčiau, kartu ar vėliau vartotas kitas vaistas.
- Daugelį vaistų sąveikų galima numatyti, jei žinoma jų farmakodinamika, farmakokinetikos savybės ir veikimo mechanizmas. Daugumos jų galima išvengti

Išvados (2)

- *In vitro* stebėta FK ar FD sąveika nebūtinai pasireiškia žmogui
- Sąveika nebūtinai pasireiškš visiems pacientams, vartojantiems galinčių sąveikauti vaistų derinį
- Daugelis kliniškai svarbių sąveikų (ypač FK) be vaistų priklauso nuo įvairių kitų veiksnių

Išvados (3)

- FK vaistų sąveikos, stebėtos vartojant vieną vaistų derinį, negalima ekstrapoliuoti kitiems artimų vaistų deriniams. Tačiau būtina laikytis atsargumo priemonių, kol paaiškės, kad sąveikos nėra
- Didėjant vaistų skaičiui ir polifarmacijai, didėja vaistų sąveikos rizika. Laimei, klinikinėje praktikoje dauguma sąveikų yra nereikšmingos arba retai reikšmingos.

Išvados (4)

- Dažniausiai pasireiškianti sąveika – FD sąveika tarp CNS slopinančių vaistų – benzodiazepinų, barbitūratų, antidepresantų, etanolio, opioidinių analgetikų, raminamųjų antihistamininių, antiepilepsinių ir kitų centrinio poveikio vaistų

Išvados (5)

- Ryškiausia sąveika būna dėl pakitusios FK vartojant geriamuosius antikoaguliantus, antidiabetinius vaistus, ŠVG, antihistamininius (II kartos) vaistus, benzodiazepinus, imunosupresantus ir citotoksinius vaistus. Šių vaistų siaura terapinė platuma, pakitęs poveikis gali būti fatališkas