

Interakcija na lekovi, nesakani efekti

Biljana Kuzmanovska

KARIL

☐ Voved

☐ Farmakokinetiski interakcii

☐ Farmakodinamski interakcii

☐ Izbrana grupa na lekovi i nivni
interakcii

Poednostavena bazi~na terminologija

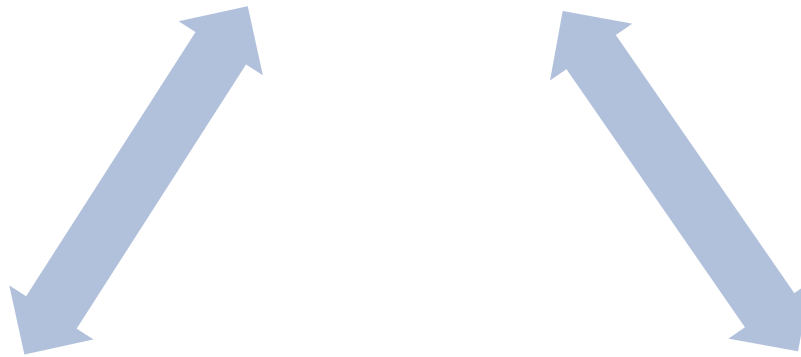
- **Farmakologija** - kako hemiskite agenski vlijaat na `ivotnite procesi
- **Farmakokinetika** - kako organizmot deluva na lekot (absorpcija, distribucija i eliminacija)
- **Farmakodinamika** - kako lekot deluva na organizmot (dozno- zavisni relaciji)

Farmakolo{ki interakcii (lek - lek)

Farmakolo{ka
interakcija
nastanuva koga
eden lek
interferira so drug
lek



Interakcija na lekovi



In Vitro



In vivo

Farmakodinamski
Farmakokinetiski

Farmakokinetiski interakcii

Farmakokinetiskite interakcii nastanuvaaat kako rezultat na alteracii vo :

absorpcijata

distribucijata

metabolizmot

ekskrecijata

Rezultiraat so promeni na koli~inata i raspolo`livosta na lekot vrz receptorite.

Rata na absorpcija i eliminacija

- **Kinetika od prv red** - konstantna frakcija od prisutniot lek koja }e bide absorbirana ili eliminirana vo edinica vreme
- **Polu`ivot - $t_{1/2}$** - potrebnoto vreme za absorpcija ili eliminacija na 50 % od lekot

Farmakokinetiski interakcii

Absorpcija na lekovi

- **Absorpcija od gastrointestinalen trakt:**
- Nespecifični interakcii koi vlijaat na peristaltikata i perfuzijata (opijati, vagolitici, vazopresori)
- Fizikohemiski interakcii

Helati - ciprofloksacin i 2,3 valentni katjoni

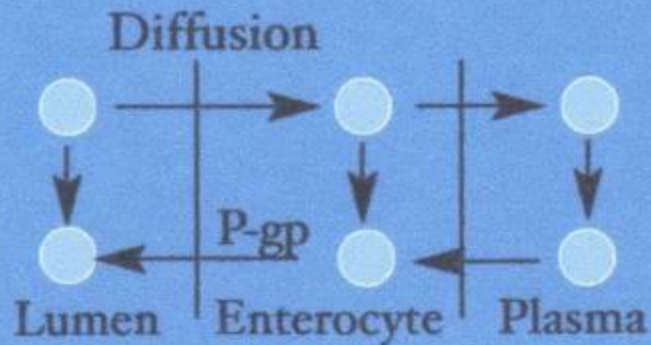
Absorpcija (aktiven jaglen)

Katjonski izmenuvači (natrium polistiren sulfonat)

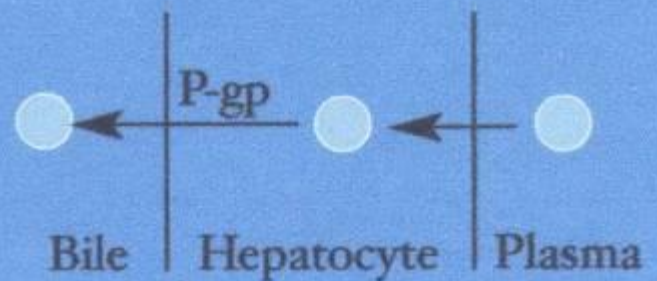
- P glikoprotein indukcija ili inhibicija

P-glycoprotein and Digoxin

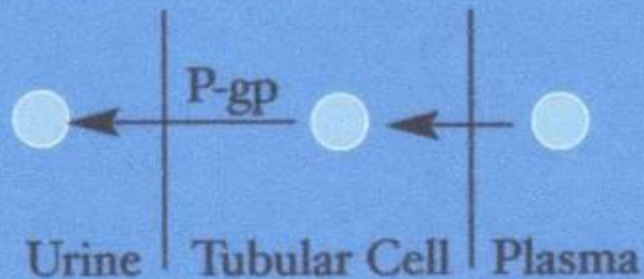
Small Intestine



Biliary Excretion



Renal Tubular Secretion



● = Digoxin

P glikoprotein induktori:

- Carbamazepine
- Dexamethasone
- Doxorubicin
- Nefazodone
- Prazosin
- Rifampin
- Tipranavir
- Trazodone
- Vinblastine

P glikoprotein inhibitori :

- Amiodarone
- Atorvastatin
- Carvedilol
- Clarithromycin
- Cyclosporine
- Dipyridamole
- Dronedarone
- Erythromycin
- Sok od grejpfrut
- Hydroxychloroquine sulfate
- Itraconazole
- Ketoconazole
- Nelfinavir
- Nicardipine
- Nilotinib
- Progesterone
- Propranolol
- Verapamil

Farmakokinetiski interakcii

Distribucija na lekovi

- **Lek - vrzuvawe za plazma proteini**



**vrzana (neaktivna) frakcija + nevrzana
(aktivna) frakcija**

Albumin - kisel i neutralni molekuli

α 1 kisel glikoprotein - alkalni molekuli

Plazma proteini

- Promena na koncentracijata:
- Namalena koncentracija (katabolizam, hepatalna i renalna disfunkcija) $\rightarrow$ $\uparrow$ koncentracija na nevrzanata frakcija na lekot
- Zgolemena koncentracija $\rightarrow$ $\downarrow$ nevrzanata frakcija na lekot

Farmakokinetiski interakcii

Metabolizam na lekovite

- Ksenobiotici - substanci koi se tu| i za teloto (vklju~itelno lekovi)
 - se metaboliziraat so enzimi
- Metabolizam faza 1:
 - Inaktivacija na aktivniot lek (enzimi - citohromi)
 - Bioaktivacija na lekot (prolek → lek)

Farmakokinetiski interakcii

Metabolizam na lekovite

- Metabolizam faza 2:
 - Produkcija na metaboliti so zgolesena hidrosolubilnost i molekularna te`ina (enzimski procesi)

Citohrom P450 - CYP

- Semejstvo na enzimi - postojat poveќе od 50 CYP
- Pri metabolizirawe na substratot tro{at edna molekula kislorod a produciraat oksidiran substrat i edna molekula voda
- CYP vrzuvaat i metaboliziraat razli~ni substrati
- CYP3A4 e involviran vo metabolizmot na 50% od lekovite koi se koristat vo klini~ka praksa

Farmakokinetiski interakcii

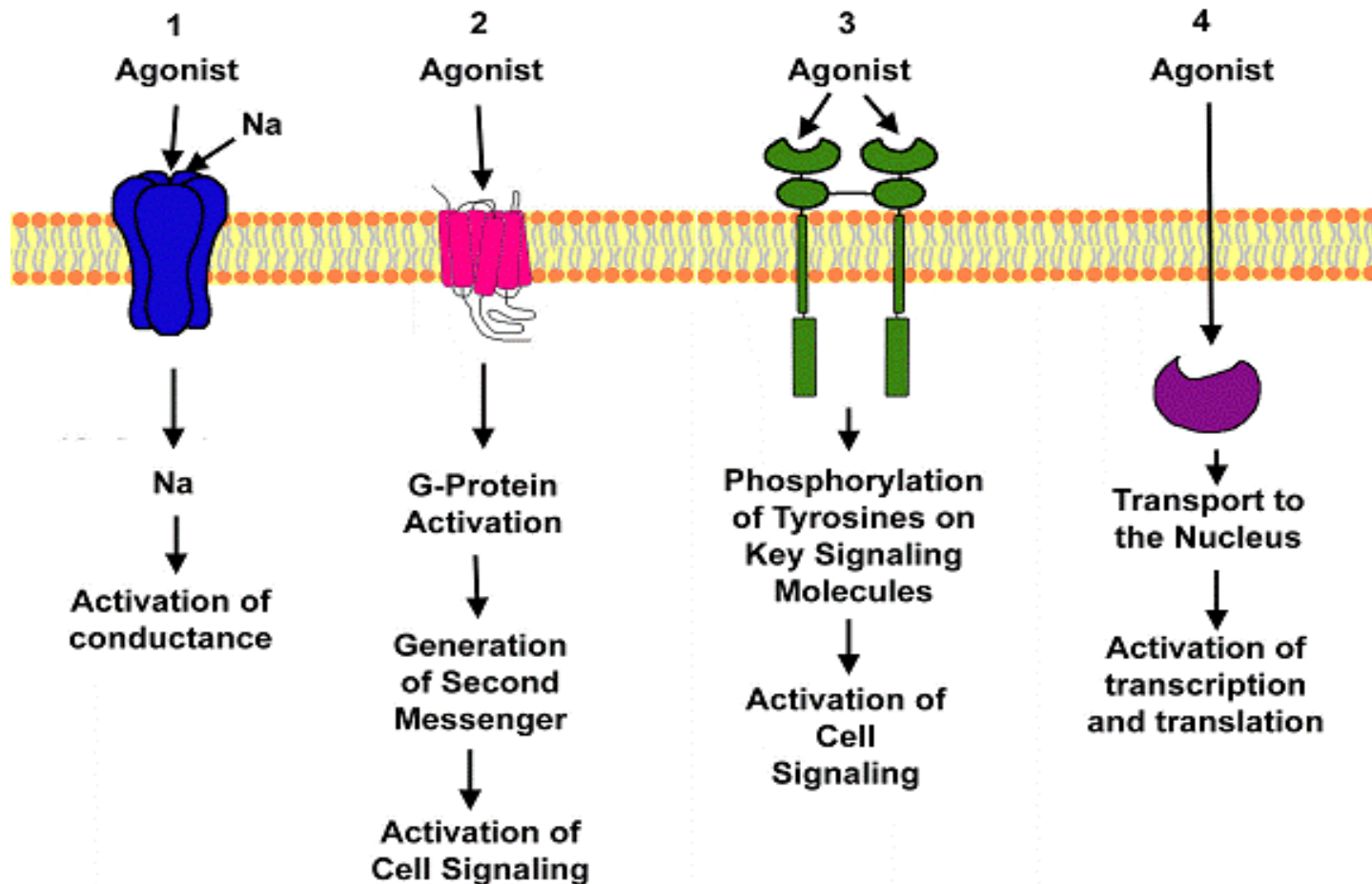
Bubre`na ekskrecija

- **Aktivna tubularna sekrecija** - proksimalni tubuli
- Transporteri odgovorni za tubularna sekrecija na lekot:
- P glikoproteini, organski anjonski transporteri.
- Tubularnite transporteri ne se visoko specifi~ni
- **Pasivna tubularna difuzija**
- Reabsorpcija zavisna od:
- Lipofilnite osobini na lekot
- Protokot na urinata
- pH na urinata
- Helatni substanci

Farmakodinamski interakcii

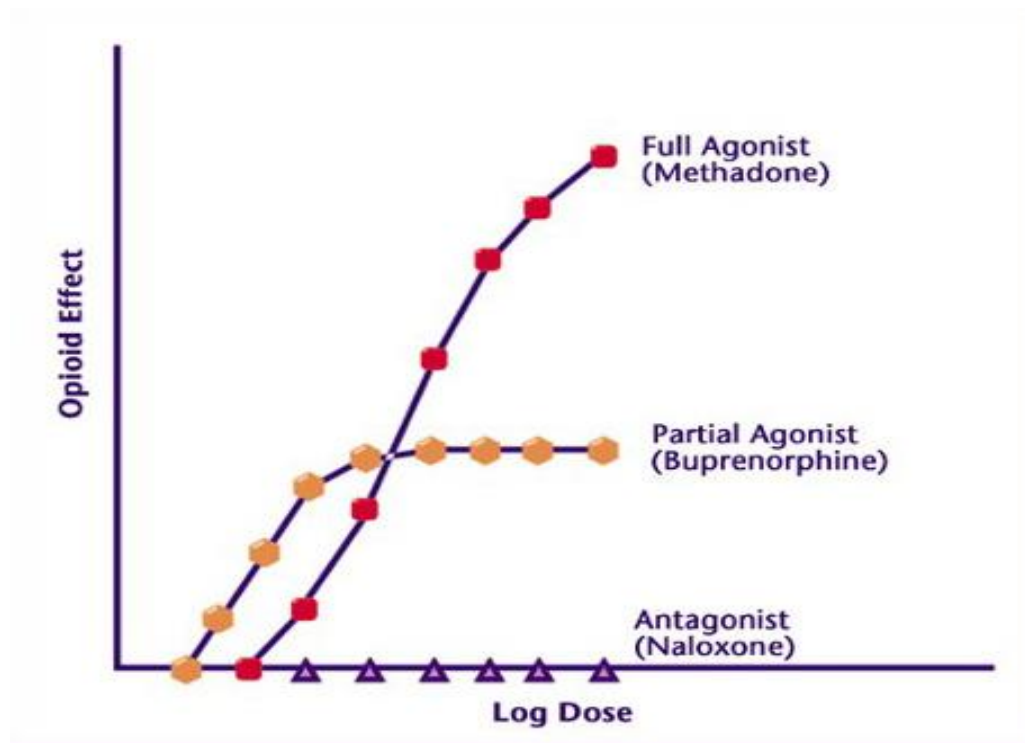
- **Farmakodinamski interakcii** vključujejo istovremena administracija na lekovi koi imaat isti ili sprotivni farmakološki dejstva i promenite na senzitivnosta ili reaktivnost na tkivata na lekovite.

Receptori se molekuli na povr{inata ili vo vnatre{nosta na kletkata koi prepoznavaat i vrzuvaat specifi~ni molekuli, proizveduvaj{i specifi~ni efekti vo kletkite.



Receptorski agonisti

- **Celosni agonisti** - receptor afinitet i efikasnost
- **Parcijalni agonisti** - receptor afinitet i reducirana efikasnost



Receptorski antagonisti

- **Antagonist** - lek so receptorki afinitet, no bez efikasnost
 - Kompetitivni antagonisti
 - Nekompetitivni antagonisti

Efekti od farmakodinamski lek - lek interakcii

Aditiven efekt :

$$eT = eA + eB$$

Sinergizam (potencirawe):

$$eT > eA + eB$$

Antagonizam :

$$eT < eA; eT < eB$$

Interakcija na lekovi in vitro



- Interakcija lek - lek
- Interakcija lek - rastvor
- Interakcija lek - farmacevtska ambala`a
(staklo, plastika)

Primeri za interakcija lek - ambala`a



- Staklena i pvc ambala`a adsorbiraat **insulin**
- **Nitroglicerinot** se adsorbira i penetrira vo plastika.
Pvc adsorbira 70% od nitroglicerinot.
Mo`na e promena vo hemodinamikata pri promena na ambala`ata (staklo/pvc)!!!

Grupa na lekovi i nivni interakcii

- **Serotonergični lekovi**

- **Mehanizam na dejstvo**

- Zgolemena sinteza na serotonin
- Zgolemeno osloboduvawe na serotonin
-
-
-
-
- Namalen reaptejk na serotonin
-
-
-
-
- Inhibitori na metabolizam na serotonin
- Serotoninski agonisti
-
- Zgolemena senzitivnost nan receptori

Lek

L-tryptophan
Cocaine
Ecstasy
Amphetamines
Alcohol
Dopamine agonists
SSRIs
Tramadol
Fentanyl
Ondansetron/Granisetron

MAOIs
Triptans
Ergot alkaloids
Lithium

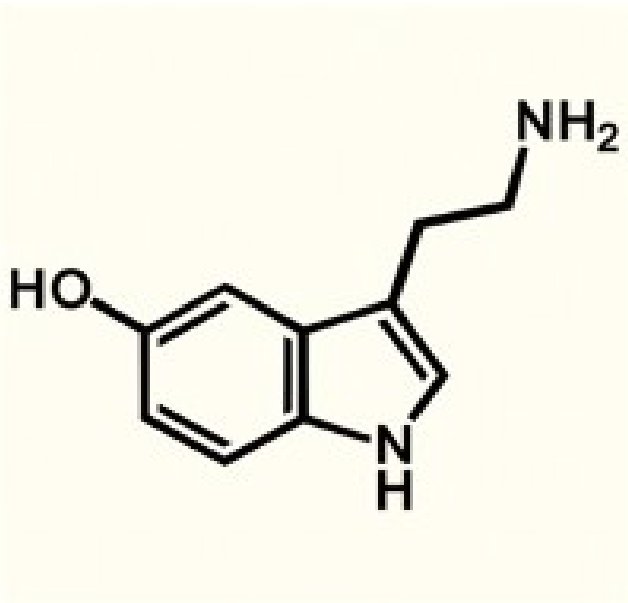
Serotoninski sindrom e
`ivotozagrozuva~ka sestojba
predizvikana od visoko nivo na
serotonin (5 – HT) vo
organizmot.

Klini~ki manifestacii:

Alteriran mentalen status

*Hiperaktivnost na avtonomen
nerven sistem*

Nevromuskulna disfunkcija



Terapija na serotonininski sindrom

- Prekin na terapija so lekot koj go predizvikal
- Suportivna terapija - hidratacija, oksigenacija, sedacija so benzodijazepini
- Ladewe pri hipertermija > 38
- Tretman na hipertenzija i tahikardija
- cyproheptadine (5-HT receptor antagonist)

Poraki

- Lekovite stapuvaat vo interakcii so organizmot i me|usebno.
- Anesteticite stapuvaat vo interakcii so drugite lekovi.
- Poznavaweto na farmakokinetikata i farmakodinamikata na lekovite e neohodna vo klini~kata praksa