

Farmakokinetikai élelmiszer- gyógyszer interakciók II.

Dr. Benkő Ilona

Farmakokinetikai interakciók a megoszlás és az elimináció során

Farmakokinetikai folyamatok:

Abszorptio

Disztributio

Eliminatio **m**etabolism
 excretio

ADME reakciók/interakciók

Megoszlás

Fehérjekötődésért versengés a vér szállítófehérjéin

Pl. fenytoin, szulfonamidok, barbiturátok, benzodiazepinek, orális fogamzásgátlók, tetracyclinek, methotrexate

<i>Fehérjéhez való kötődés a beadott dózis %-ában</i>	<i>Savi karakterű vegyületek</i>	<i>Bázikus karakterű vegyületek</i>
>95 %	phenylbutazon acenocumarol nalidixsav	diazepam clemastin
85–95 %	oxacillin phenytoin	chlorpromazin propranolol
75–85 %	acetilszalícilsav sulfamethoxy-pyridazin	gentamicin
50–70 %	benzilpenicillin phenobarbital	chloroquin tetraciklinek
30–50 %	meticillin	metoprolol orciprenalin
0–10 %	ethosuximid primidon	promethazin INH koffein

Excretio

vese szekretoros transzport folyamataiban
vetélkedés

Az ételek szerves savai vetélkednek a húgysav
kiválasztással

Az ételek szerves bázisai szerves bázis
gyógyszerek kiválasztásával vetélkedik

loncsapda !

INTERAKCIÓK

a METABOLIZÁCIÓ során

A gyógynövények hatóanyag mennyiségét és összetételét befolyásoló tényezők:

termesztési körülmények, talaj, napfény, víz
a növények fiziológiás szezonális és napi ciklusai
mely növényi rész kerül feldolgozásra
szennyeződések, pl. növényvédőszerek
raktározási körülmények
technologia
szállítási körülmények

A gyógynövény készítmények rengeteg összetevője megterheli a májsejtek anyagcsere útvonalait, telithetik a biotranszformációs enzimeket !



gyógyszer interakciók !!

I. Fázis reakciók

OXIDÁCIÓ

A. mikroszomális oxidáció: NADPH igény óriási!! **Interakció etanollal alkoholistákban**

- aromás hidroxiláció pl. barbiturátok
- dealkiláció pl. papaverin
- Dezamináció pl. amfetamin

B. nem mikroszomális oxidáció:

- alkoholok és aldehidek NAD igény!
pl. etanol, purinvázak vegyületek
- Dezamináció: pl. MAO enzimekkel:
monoaminok tiramin, dopamin, adrenalin, noradrenalin

Interakció sajtreakció MAO gátló gyógyszerekkel

Magas tyramin tartalmú ételek: érlelt sajtok, feldolgozott hústermékek, gyümölcsök (avocado, banán) borok (vörösek inkább), sör, hering, csirkemáj, nem friss marhamáj hypertensive crisis okozhatnak

REDUKCIÓ

Nitroredukció pl. kloramfenikol

Azoredukció pl. prontosil

Aldehidek redukciója pl. szteránvázak hormonok **Interakció növényi szteroidokkal**

Hidrolízis pl. procain, acetilkolin, atropin, scopolamin

II. Fázis reakciók

- Glükuronidáció pl. szalicilsav, paracetamol, bilirubin, tiroxin
- Metilálás pl. COMT adrenalin, noradrenalin
- Acetilálás pl. INH, procainamid
- Szulfatálás pl. szteroidok **Interakció növényi szteroidokkal**
- Konjugáció aminosavakkal pl. szalicilsav glicinnel

Egyebek:

gyűrűzárás, gyűrűnyitás, dimerizáció, halogénatomok eltávolítása

Induktorok – inhibitorok – szubsztrátok

Induktorok

CYP 1A2	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 3A4/5/7
<p>Grillezett hús</p> <p>Inzulin</p> <p>Omeprazole</p> <p>Dohányfüst</p>	<p>Barbiturátok</p> <p>Rifampicin</p>	<p>Carbamazepine</p>	<p>Esetleg dexamethasone. CYP 2D6 ált. nem indukálható.</p>	<p>Barbiturátok</p> <p>Carbamazepine</p> <p>Efavirenz</p> <p>Glukokortikoidok</p> <p>Orbáncfü</p> <p>Phenytoin</p> <p>Pioglitazone</p> <p>Rifampicin</p>

Inhibitorok

CYP 1A2	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 3A4/5/7
<p>Amiodarone</p> <p>Ciprofloxacin</p> <p>Enoxacin</p> <p>Fluvoxamine</p> <p>Interferon ?</p> <p>Norfloxacin</p>	<p>Amiodarone</p> <p>Cotrimoxazole</p> <p>Fluconazole</p> <p>Fluvastatin</p> <p>Fluvoxamine</p> <p>Isoniazid</p> <p>Lovastatin</p> <p>Phenylbutazone</p> <p>Probenecid</p> <p>Zafirlukast</p>	<p>Cimetidine</p> <p>Felbamate</p> <p>Fluvoxamine</p> <p>Indometacin</p> <p>Lansoprazole</p> <p>Probenecid</p> <p>Ticlopidine</p> <p>Topiramate</p>	<p>Amiodarone</p> <p>Celecoxib</p> <p>Cimetidine</p> <p>Clomipramine</p> <p>Cocaine</p> <p>Halofantrine</p> <p>Methadone</p> <p>Moclobemide</p> <p>Paroxetine</p> <p>Quinidine</p> <p>Ritonavir</p> <p>Terbinafine</p>	<p>Amiodarone</p> <p>Atazanavir</p> <p>Bicalutamide</p> <p>Cimetidine</p> <p>Clarithromycin</p> <p>Dasatinib</p> <p>Delaviridine</p> <p>Diltiazem</p> <p>Erythromycin</p> <p>Ethinylestradiol</p> <p>Everolimus</p> <p>Fluconazole</p> <p>Fluvoxamine</p> <p>Gestodene</p> <p>Gréprutle</p> <p>Imatinib</p> <p>Indinavir</p> <p>Itraconazole</p> <p>Ketoconazole</p> <p>Mifepristone</p> <p>Nelfinavir</p> <p>Norfloxacin</p> <p>Norfluoxetine</p> <p>Ritonavir</p>

Szubsztrátok				
CYP 1A2	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 3A4/5/7
Amitriptyline	Amitriptyline	Amitriptyline	<i>Ajmaline</i>	<i>Almotriptan</i>
Clomipramine	Celecoxib	Bortezomib	Amitriptyline	Alprazolam
Estradiol	Diclofenac	Citalopram	Carvedilol	Amitriptyline
Fluvoxamine	Fluoxetine	Clomipramine	Clomipramine	Amlodipine
Haloperidol	Fluvastatin	Diazepam	Codeine	Atazanavir
Imipramine	Gilipizide	Imipramine	<i>Desipramine</i>	Atorvastatin
Koffein	Ibuprofen	Indometacin	Dextromethorphan	Bortezomid
Mexiletine	Irbesartan	Lansoprazole	Dihydrocodeine	Bicalutamide
Naproxen	Meloxicam	Moclobemide	<i>Flecainide</i>	Buspirone
Ondansetron	Naproxen	Nelfinavir	Fluoxetine	Ciclosporin
Propranolol	Phenytoin	Omeprazole	Fluvoxamine	Clarithromycin
Riluzole	Piroxicam	Pantoprazole	Haloperidol	Clozapine
R-Warfarin	Rosiglitazone	Phenobarbital	Imipramine	Cocaine
<i>Tacrine</i>	Tamoxifen	Primidone	Lidocaine	Cortisol
Theophylline	<i>Tolbutamide</i>	Propranolol	Metoprolol	Dasatinib
Verapamil	<i>Torsemide</i>	Warfarin	Mexiletine	Dextromethorphan
Zolmitriptan	Warfarin		Nebivolol	Diazepam
			<i>Nortriptyline</i>	<i>Dihydroergotamine</i>
			Olanzapine	Diltiazem
			Ondansetron	Disopyramide
			Paroxetine	Ergotamine
			Propafenone	Erythromycin
			Propranolol	Estradiol
			Risperidone	Ethinylestradiol
			Selegiline	Ethosuximide
			Sertraline	Everolimus
			Tamoxifen	Felodipine
			<i>Thioridazine</i>	Fentanyl
			Tramadol	Finasteride
			Venlafaxine	Hydrocortisone
				Imatinib
				Indinavir
				Koffein
				Lercanidipine
				Lidocaine
				Loratadine
				Losartan
				Lovastatin
				Methadone
				Midazolam
				Nelfinavir
				Nifedipine
				Nisoldipine
				Nitrendipine
				Omeprazole
				Ondansetron

Interakciók a CYP1A2 rendszeren

Grillezett hús vagy dohányfüst, füstölt élelmiszerek

csökkentik a következő gyógyszerek hatását:

1. Triciklikus antidepresszánsok pl. amitriptilin
2. Serotonin reuptake gátlók: pl. fluvoxamin
3. Neuroleptikumok pszichózisok pl. skizofrenia kezelésében: pl. haloperidol, imipramin
4. Oestrogenek pl. estradiol
5. Xantin származékok pl. koffein
6. Antiaritmiás szerek pl. mexiletin
7. Beta1 receptor gátlók pl. propranolol
8. Fájdalom és gyulladáscsökkentők pl. naproxen
9. Hányáscsillapítók a szerotonin 3 receptor antagonistái pl. ondansetron
10. Migrén ellenes szerek a szerotonin 1D receptor agonistái: pl. zolmitriptan
11. Warfarin/kumarin véralvadásgátlók

Szubsztrátok (folyt.)

CYP 1A2	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 3A4/5/7
				Paracetamol Pimozide Progesterone Propranolol Quinidine Ritonavir Saquinavir Sildenafil Simvastatin Sulfadiazine Tacrolimus Tamoxifen Tamsulosin Terazosin Terfenadine Testosterone Trazodone Triazolam Trimethoprim Verapamil Warfarin Zolpidem

Interakciók a CYP3A4-5-6 rendszeren

Az orbáncfű csökkenti,

A graipe fruit lé fokozza az alábbi gyógyszerek hatását:

1. Migrén ellenes szerek: almotriptan
2. Nyugtatók: benzodiazepinek: alprazolam, diazepam
3. Triciklikus antidepresszánsok pl. amitriptilin
4. Sztatinok: atorvastatin
5. Immunszuppresszánsok: ciclosporin
6. Glukokortikoidok: cortisol, hydrocortizon
7. Tirozinkináz gátlók: dasatinib, imatinib
8. Opioidok: fentanyl
9. Makrolid antibiotikumok: eritromicin, klaritromicin
10. Antiepileptikumok: etosuccimid
11. Estrogenerok: eoztradiol, ethinylestradiol
12. Ca csat. Blokkolók: verapamil, nifedipin, felodipin, nisoldipin,
13. Proton pumpa gátlók: omeprazol
14. Hányáscsillapítók a szerotonin 3 receptor antagonistái pl. ondansetron
15. Lázcsillapítók: paracetamol
16. Warfarin/kumarin véralvadásgátlók

Metabolizáció

Grape fruit sesquiterpenoid vegyületei gátolják a CYP450 3A enzimeket

Pl. Ca csatorna blokkolók metabolizmusát zavarják felodipin , amlodipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin

1 pohár lé után kb 24 óráig áll fenn az enzim gátlás

Benzodiazepines (diazepam, lorazepam, midazolam, etc)	Grapefruit Juice	<ul style="list-style-type: none">• Inhibition of cytochrome P-450 system, increases bioavailability resulting in high serum levels of this medication.• Ataxia, lethargy, slurred speech, respiratory depression• Avoid Grapefruit Juice
Ca Channel Blockers (nifedipine, amlodipine, nicardipine, diltiazem, etc)	Grapefruit Juice	<ul style="list-style-type: none">• Inhibition of cytochrome P-450 system increases bioavailability and reduces drug disposition, resulting in high serum levels of these medications.• Hypotension, dysrhythmias, bradycardia, blockade of SA and AV nodal conduction; dis-association, CNS depression• Avoid Grapefruit Juice
Cisapride	Grapefruit Juice	<ul style="list-style-type: none">• Inhibition of cytochrome P-450 system increases bioavailability and reduces drug disposition, resulting in high serum levels of cisapride,• Ventricular tachycardia, torsades de pointes.• Avoid Grapefruit Juice• Cisapride is no longer a formulary item and may be withdrawn from the US market shortly
Cyclosporine (CSA)	Grapefruit Juice	<ul style="list-style-type: none">• Inhibition of cytochrome P-450 system and P-Glycoprotein increases bioavailability and reduces drug disposition, resulting in high serum levels of CSA• Hypertension, facial flushing, altered taste; feeling of intoxication.• Avoid Grapefruit Juice

Drug - grapefruit interactions: Drugs which may exhibit increased serum concentrations based on this interaction			
amiodarone	astemizole	alprazolam	atorvastatin
benzodiazepines	buspirone	carbamazepine	carvedilol
cerivastatin	cilostazol	clarithromycin	Clomipramine
codeine	cyclosporine	dapsone	dextromethorphan
diazepam	diltiazem	estrogens	erythromycin
felodipine	fentanyl	finasteride	haloperidol
indinavir	lercanidipine	lidocaine	lovastatin
midazolam	methadone	nelfinavir	nifedipine
nicardipine	nimodipine	nisoldipine	nitrendipine
ondansetron	paclitaxel	progestins	progesterone
quinidine	ritonavir	salmeterol	saquinavir
simvastatin	tacrolimus	trazodone	triazolam
vincristine	zaleplon	zolpidem	
Note: there may be omissions on this list. Absence of a drug does not necessarily indicate that the drug lacks this potential interaction.			

- High blood pressure: Ca csat blokkoló antihypertenzív : felodipine, nifedipine, nimodipine and nisoldipine
- Heart arrhythmia (a condition that occurs when your heartbeat is abnormal):antiaritmiás szer: amiodarone
- Depressio ellen: buspirone and sertaline
- Human immunodeficiency virus (HIV): saquinavir
- Magas cholesterol ellen statinok: atorvastatin, lovastatin and simvastatin
- immunszuppresszánsok (often prescribed to help people who have recently received organ transplants): cyclosporine and tacrolimus

Table 63–2. Potential toxicity of selected botanicals.

Name	Intended Use	Potential Toxicity
Aconite (monkshood, wolfsbane) sisakvirág	Analgesic (topical and oral)	Cardiac and CNS toxicity with oral use
Borage (beebread, burrage) Borrágófű <i>Anchusa officinalis</i>	Anti-inflammatory, diuretic	Oral use causes gastrointestinal distress and possible <u>hepatotoxicity</u>
Törpe örökzöld tölgy Chaparral (creosote bush, greasewood)	Anti-infective, antioxidant	<u>Hepatotoxicity</u> and renal dysfunction
Martilapu <i>Tussilago farfara</i> Coltsfoot (coughwort)	Respiratory tract and oral infections	Allergic reactions, phototoxicity, <u>liver dysfunction</u>
Ephedra (ma huang, sea grape, yellow horse)	Bronchodilator, diet aid, CNS stimulant	Hypertension, cardiac arrhythmias, <u>stroke, seizures</u>
Germander Gamandor <i>Teucrium</i>	Diet aid, digestive aid, gastrointestinal dysfunction	Multiple cases of <u>hepatitis</u> and death. (Still used as flavoring agent in United States)
Csattanó maszlag <i>Datura stramonium</i> Jimsonweed (<i>Datura</i> , devil's apple, stinkweed)	Respiratory tract diseases, hallucinogen	Marked adverse effects due to atropine and related M-blockers
Pennyroyal Csombormenta <i>Mentha pulegium</i>	Abortifacient, digestive aid, induction of menstrual flow	Gastrointestinal distress (hematemesis), CNS dysfunction, hepatotoxicity, renal dysfunction, disseminated intravascular coagulation
Fehér zászpa <i>Phytolacca americana</i> Pokeweed berries and root (American nightshade)	Berries used as food coloring; root extracts for emesis, rheumatism	Oral use highly toxic: bloody diarrhea, hypotension, coma, blindness, <u>respiratory failure</u>
Royal jelly méhpepő	Tonic, immune potentiation, hyperlipidemia	Allergic reactions including <u>anaphylaxis</u> and death
Sassafras Szasszafrász babérfa <i>Laurus sassafras</i>	Blood thinner, urinary tract disorders; oil used topically as antiseptic	Diaphoresis, hot flushes with oral use of bark; ingestion of sassafras oil may be lethal (coma, cardiovascular collapse and <u>respiratory paralysis</u>)

Drugs

Effects and Precautions

Cephalosporins, penicillin
Erythromycin
Sulfa drugs
Tetracycline

Antibiotics

Take on an empty stomach to speed absorption of the drugs.
Don't take with fruit juice or wine, which decrease the drug's effectiveness.
Increase the risk of Vitamin B-12 deficiency
Dairy products reduce the drug's effectiveness. Lowers Vitamin C absorption

Dilantin, phenobarbital

Anticonvulsants

Increase the risk of anemia and nerve problems due to deficiency of folate and other B vitamins.

Fluoxetine
Lithium

Antidepressants

Reduce appetite and can lead to excessive weight loss
A low-salt diet increases the risk of lithium toxicity; excessive salt reduces the drug's efficacy
Foods high in tyramine (aged cheeses, processed meats, legumes, wine, beer, among others) can bring on a hypertensive crisis.
Many foods, especially legumes, meat, fish, and foods high in Vitamin C, reduce absorption of the drugs.

MAO Inhibitors
Tricyclics

Antihypertensives, Heart Medications

ACE inhibitors
Alpha blockers
Antiarrhythmic drugs
Beta blockers
Digitalis
Diuretics
Potassium sparing diuretics
Thiazide diuretics

Take on an empty stomach to improve the absorption of the drugs.
Take with liquid or food to avoid excessive drop in blood pressure.
Avoid caffeine, which increases the risk of irregular heartbeat.
Take on an empty stomach; food, especially meat, increases the drug's effects and can cause dizziness and low blood pressure.
Avoid taking with milk and high fiber foods, which reduce absorption, increases potassium loss.
Increase the risk of potassium deficiency.
Unless a doctor advises otherwise, don't take diuretics with potassium supplements or salt substitutes, which can cause potassium overload.
Increase the reaction to MSG.

Pseudoephedrine
Theophylline

Asthma Drugs

Avoid caffeine, which increase feelings of anxiety and nervousness.
Charbroiled foods and high protein diet reduce absorption. Caffeine increases the risk of drug toxicity.

Cholestyramine
Gemfibrozil

Cholesterol Lowering Drugs

Increases the excretion of folate and vitamins A, D, E, and K.
Avoid fatty foods, which decrease the drug's efficacy in lowering cholesterol.

Antacids
Cimetidine, Famotidine, Sucralfate

Heartburn and Ulcer Medications

Interfere with the absorption of many minerals; for maximum benefit, take medication 1 hour after eating.
Avoid high protein foods, caffeine, and other items that increase stomach acidity.

Oral contraceptives

Hormone Preparations

Salty foods increase fluid retention. Drugs reduce the absorption of folate, vitamin B-6, and other nutrients; increase intake of foods high in these nutrients to avoid deficiencies.

Steroids

Salty foods increase fluid retention. Increase intake of foods high in calcium, vitamin K, potassium, and protein to avoid deficiencies.

Thyroid drugs

Iodine-rich foods lower the drug's efficacy.

Mineral Oils

Laxatives

Overuse can cause a deficiency of vitamins A, D, E, and K.

Aspirin and stronger non-steroidal anti-inflammatory drugs
Codeine

Painkillers

Always take with food to lower the risk of gastrointestinal irritation; avoid taking with alcohol, which increases the risk of bleeding. Frequent use of these drugs lowers the absorption of folate and vitamin C.
Increase fiber and water intake to avoid constipation.

Barbiturates

Sleeping Pills, Tranquilizers

Never take with alcohol. Caffeine increases anxiety and reduce drug's effectiveness.