

# Gyógyszeres interakciók

---

# Definíció

---

Interakciónak nevezzük azt a folyamatot, amely során egy gyógyszer hatását egy másik gyógyszer, étel, ital, vagy idegen anyag megváltoztatja.

# Jelentőség

---

- Jelenleg az EU-ban a hospitalizációk 5 %-a gyógyszeres interakció miatt következik be
- Ez az 5. leggyakoribb halálok a kórházakban
- Évente 200.000 haláleset valamilyen gyógyszer-mellékhatással, interakcióval függ össze
- Gazdasági hatás: mintegy 80 mrd euro költség

# Súlyos kölcsönhatásokat okozó gyógyszerek jellemzői

---

- *Szűk terápiás hatásszélesség* (digoxin, litium, theophylline, daganatellenes szerek)
- *Nagyfokú metabolizmus egyes máj enzimek révén* (carbamazepin, cisaprid, corticosteroidok)
- *Egyes máj enzimek gátlása* (ciprofloxacin, diltiazem, itroconazol, ketoconazol)
- *Egyes máj enzimek indukciója* (barbiturátok, carbamazepin, rifampin)

# Gyógyszerkölcsonhatást gyakran kiváltó gyógyszerek

---

Antiarrhythmiás szerek

Antikoagulánsok

Antacidumok

Antidiabetikumok

Citosztatikumok

H<sub>2</sub>- receptor- antagonisták

Pszichotróp szerek (Li, MAO- gátlók)

Szívgilkozidok

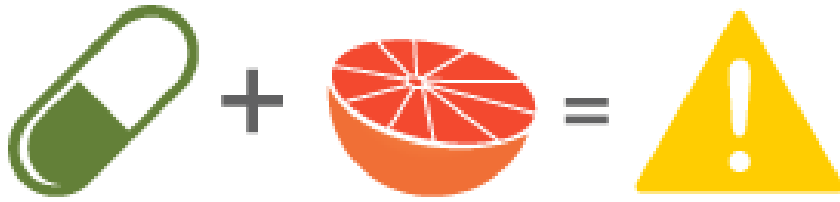
Theophyllin

# TOP 10

---

A hosszú távú  
gyógyszerelésben  
előforduló 10  
leggyakoribb  
interakció

- warfarin-NSAIDs
- warfarin-szulfonamidok
- warfarin-makrolidok
- warfarin-kinolonok
- warfarin-fenitoin
- ACE gátlók-K<sup>+</sup> pótló diureticumok
- ACE gátlók- spironolakton
- digoxin-amiodaron
- digoxin-verapamil
- teofillin-kinolonok



# Gyógyszer-táplálék kölcsonhatások

---

# Miért fontos?

---

A gyógyszerek felszívódása olyan komplex folyamat, amelyet a gyógyszerek fiziko—kémiai tulajdonságai mellett a betegek élettani tulajdonságai és biokémiai folyamatai jelentősen megváltoztatnak

**A táplálékok jelentős mértékben befolyásolhatnak egy-egy élettani folyamatot, így egy gyógyszer hatását vagy hatástartamát**

**Az ilyen kölcsönhatások sajnos a mindennapi orvosi és gyógyszerészi gyakorlatban még kevésbé ismertek**



# Farmakokinetikai interakciók

---

## ADME

1. A gyomor-bél szakaszban történő kölcsönhatás (abszorpció)
2. A gyógyszertranszport, megoszlás, a fehérjéken történő kötődés változása
3. A gyógyszer metabolizmus (enzimindukció, enziminhibíció) megváltozása
4. Az elimináció megváltozása (vese folyamatai)

# 1. Abszorpció

---

## **Mechanizmus:**

- nagy felszínű hatóanyagok (pl. savkötők)
- kötőanyagok (pl. epeköt gyanták)
- chelatképzők (kationok, pl.  $Al^{+++}$ )
- bélmotilitást módosító anyagok  
(pl. altatószerek, metoclopramid)
- gyomor pH-t módosító anyagok (pl. ketoconazol)

## **Példák:**

- fluorokinolonok ill. tetraciklinek és antacidumok, vaskészítmények közötti chelatképződés
- megelőzés: adagolás 1-2 óra időelolással

# 1. Abszorpció

---

## A szakember tanácsai

### Általános tanács:

**Vegye be a gyógyszert 1 órával étkezés előtt, vagy 2 órával étkezés után, ezzel elkerülhető a felszívódásra gyakorolt hatás**

**Zsíros étel: (általában) lassítja a gyomor ürülést és a gyógyszer felszívódást**

**Kivétel: ticlopidin (növekszik a felszívódás)**

**Gyomor irritáló gyógyszerek (ne vegyük be üres gyomorra)**

**K+, aspirin, erithromycin, NSAID, vas szupplementáció**

**Gyomorsav csökkentők (H<sub>2</sub> receptor blokkolók) étkezés előtt**

# 1. Abszorpció

---

**Legfontosabb:**

- **A táplálék minőségi összetétele meghatározóbb, mint a mennyisége**
- **Az étkezés és a gyógyszer bevétele között eltelt idő intervallum**

**(mikor vegye be a paciens a gyógyszert)**

**Előtte – közben – utána**

**Eltérő, nem lehet univerzális tanácsot adni**

**Gyógyszerenként változó**

# Tetraciklinek

---

## **Csökkenet biohasznosulás okai:**

- $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$  ionok jelenlétében kelát-komplex képződés 65-80%
- Makromolekulákhoz történő kötődés (szénhidrát, zsír, fehérje 50%)

## **Konklúzió:**

- Vastartalmú élelmiszer kiegészítőket, gyógyszereket kerülni kell. Tejtermékekkel, tejjel nem célszerű bevenni.
- Gyomorégés miatt alkalmazott antacidokkal együtt szintén ne alkalmazzuk!
- Ha a gyógyszer bevétele gyomorproblémákat okoz, abban az esetben szabad enni, de bőséges folyadékkal alkalmazzuk



# Csontritkulás gyógyszerei

---

Csontritkulás ellen biszfoszfonátok(klodronát, alendronát, etindronát, alendronát, ibadronát)

Nem szabad tejjel, tejtermékkel, magas  $\text{Ca}^{2+}$  tartalmú élelmiszerrel, étrendkiegészítővel

**Bevétel időpontja: reggel! A nyelőcsövet irritálják, fekély képződhet! Tilos lefeküdni – „sétáló tabletta”**

# Capsicum annum L.

A capsaicin kölcsönhatása egyes vérnyomáscsökkentő készítményekkel, az ú.n. **ACE-gátlókkal** részint a helyi vérbőség kapcsán alakul ki: a bélnyálkahártya vérbősége kedvez a gyógyszerek fokozottabb felszívódásának, így az általuk okozott vérnyomáscsökkentés kifejezettebbé válik.

Az ACE-gátlók kellemetlen mellékhatását, a **köhögést** - amely egyes esetekben a kezelés felfüggesztését is indokolhatja -, ugyancsak fokozza.

A hörgőtágító **theophyllinnel** együttadva, a theophyllin felszívódása ugyancsak fokozódhat

**Alvadásgátló szerekkel** együtt alkalmazva, azok hatását fokozza és vérveszélyt okozhat.





## 2. Disztribúció

---

- A transzport, megoszlás vagy a gyógyszer fehérjékhez történő kötődésének megváltoztatása

# Salix alba L. (Salicis cortex)

---

szalicilátokat tartalmaz

Ezek a molekulák erősebben fehérjekötésre képesek, mint számos gyógyszer,

pl. : **digoxin, carbamazepin, warfarin**

Így növelhetik ezen hatóanyagok káros mellékhatásait

# Szulfonamid

---

Nagyon erős fehérjekötés – más molekulákat leszorít

# 3. Metabolizáció

---

Biotranszformáció: Az élő szervezetbe jutó testidegen vegyületek (xenobiotikumok) a szervezetben olyan kémiai átalakuláson esnek át, melyek révén polárosabbá, vízoldékonyá válnak, így a vizelettel és az epével kiválasztásra kerülnek.

= metabolizációnak, biotranszformációnak, biokémiai degradációnak vagy néha detoxifikációnak.

# Reakciók enzimei

---

## I. fázis

**P450 (CYP)**

FMO

ADH

## II. fázis

UDP – glukuronil- transzferáz (UGT)

Metil- transzferáz

N- acetil- transzferázok (NAT)

Amidázok/karboxileszterázok (mikroszomális  
N,O- aciltranszferázok)

Glutation- S- transzferázok (GST)

Aminosav- konjugációt katalizáló enzimek

Acil- koenzim- A szintetázok vagy ligázok

# Citokróm P450 enzimek

---

**P450IID6 (CYP2D6)**

**P450IIIA4 (CYP3A4)**

P450IA2 (CYP1A2) - dohányzás

P450IIC9 (CYP2C9)

P450IIC19 (CYP2C19)

P450IIE1 (CYP2E1) - alkohol

# Metabolikus interakciók

---

1. Hatáscsökkentő interakció- farmakokinetikai fázisban→gyorsabb inaktiváció enzimindukció miatt
2. Hatásnövelő interakció- farmakokinetikai fázisban→csökkent inaktiváció enzim gátlás miatt

# Enziminduktorok

---

Alkohol

Barbituratok

Carbamazepin

Grizeofulvin

Meprobamat

Phenylbutazon

Phenytoin

Rifampicin

Sulfinpyrazon



Együtt adott gyógyszer hatása



# Hypericum perforatum L. = orbáncfű

---

Egyik legnépszerűbb gyógynövény a depresszió kezelésében

Legújabb kísérleti eredmények szerint SSRI hatással rendelkezik

Tilos egyidejűleg alkalmazni SSRI hatású gyógyszerekkel

CYP-P450 –en keresztül -> enziminduktor

JAVALLAT:

SSRI szedést 2 héttel követően lehet elkezdni a Hypericum terápiát

# Enzimgátlók

---

Allopurinol

Alkohol

Amidaron

Chloramphenicol

Cimetidin

Diltiazem

Disulfiram

Erythromycin

Imipramin

INH

Ketoconazol

Metoprolol

Metronidazol

Nortryptilin

Propranolol

Tamoxifen

Verapamil

Ritonavir



Együtt adott gyógyszer hatása

# Metronidazol + alkohol

---



A metronidazol disulfiram-szerű hatással rendelkezik, vagyis

Gátolja az acetaldehid-dehidrogenázt

Az alkohol metabolizmusa megáll –  
acetaldehid mérgezés jelei:

Hányás, szédülés, arrhythmák, izzadás, ájulás,  
akár szívelégtelenség, encephalopathia



# A grapefruit lé

---



**Manapság a leggyakrabban tanulmányozott táplálkozási modulátor.**

A grapefruit lé gyógyszerhatóanyagok metabolikus inhibitora, CYP3A4 izoenzim és a P-glikoprotein kizárólagos célpontja.

Ez a metabolikus inhibíció a szérumszint növekedésében nyilvánul meg. Növekszik az orális biológiai hozzáférhetőség és a terápiás aktivitás.

A friss és a kereskedelemben kapható grapefruit juice-ban flavonoidok: *naringin* és *naringenin* (naringin aglikonja) és furanokumarin: *bergapten* található, melyek az enziminhibitor hatásért felelősek.

A többi gyümölcslé nem tartalmazza ezeket.

# Néhány jelentősebb kölcsönhatás

---

*Grapefruit lé + Benzodiazepinek*

*Grapefruit lé + Cyclosporin*

*Grapefruit lé + Kalciumcsatorna blokkolók*

*(nifedipin, felodipin, nisoldipin, de a diltiazem nem!)*

*Grapefruit lé + warfarin és acekumarol*

# Tőzegáfonya

---

Emelkedett INR (28%):

A beteg napi 300-400 ml tőzegáfonyalevet fogyasztott, 6 héten át +  
WARFARIN

In vitro: CYP2C9, CYP3A4 gátló

# 4. Elimináció

---

## Penicillin – probenecid

- A probenecid gátolja a penicillin tubuláris exkrécióját, így annak tovább marad magas a plazmakoncentrációja

# Farmakodinámiai interakciók

---

- A hatás helyén, a szabályozott fehérje működésével kapcsolatban történik az interakció



# Orális antikoagulánsok (acekoumarol és warfarin)

---

Az orális antikoaguláns kumarinok a K-vitamin antagonistái.

Minden étel, ital, mely sok K vitamint tartalmaz, befolyásolja az orális antikoaguláns kezelést.

INR > 2 körül minimum (2-3 között)

Ha kisebb akkor nincs terápiás effektus, ha nagyobb vérzékenység

# Zöld tea, máj, spenót, kel

---

A *zöld tea* jelentős mennyiségű K-vitamint is tartalmaz, így antagonizálja a warfarin antikoaguláns hatását.

A máj és a zöldszínű zöldség (spenót, brokkoli, kelbimbó, káposztafélék) veszélyesek lehetnek, amelynek szignifikáns a K-vitamin tartalommal rendelkeznek.

Egyes gyógynövényteák tartalmazhatnak tonka babot (trópusi fán termő, kumarint tartalmazó bab), édes szagosmügét, orvosi somkórót (*Melilotus officinalis*), amelyek mind tartalmaznak természetes kumarinokat. Ezek a termékek az antikoaguláns hatást erősíthetik!

# Ginkgo biloba

---

A ginkgo alkaloidák **GABA agonista** tulajdonságokkal, **benzodiazepin receptorokra** kifejtett **aktivitással** rendelkeznek.

Gátolhatják a thrombocyta aggregációt, a **máj mikroszomális CYP2C9 izoenzim gátlása** révén gátolják a warfarin metabolizmusát

vérlemezke adhaesiót gátló

Leírtak **subduralis haematomát, subarachnoidalis vérzést**, akik **a ginkgo-t aspirinnel, vagy ergotaminnal alkalmazták.**

**BENZODIAZEPINEK, WARFARIN, ASPIRIN, ERGOTAMIN**

# Allium sativum L. = Fokhagyma

## Allii bulbosus (Liliaceae)

---

Egészséges személyekben a fokhagyma szignifikánsan **csökkentette a saquinavir** vérszintjét, ezért alkalmazása **proteáz inhibitor** kezelés alatt álló **HIV betegekben nem** ajánlott.

**Gátolja a vérlemezke aggregációt**, és alkalmazásához csatlakozóan leírtak postoperatív vérzést és spontán spinális epidurális haematomát

Antikoaguláns hatása révén interakciót okozhat **warfarinnal**.(>5g/nap)

**Warfarin, Saquinavir**

# ZINGIBER OFFICINALE

## Zingiberis rhizoma (Zingiberaceae)

---

A gyömbért szintén kiterjedten használják, pl. tengeri betegség és arthritis tüneteinek enyhítésére

A **thromboxan synthetase gátlása** útján csökkentheti a thrombocyta aggregációt, **warfarinnal** együtt alkalmazva **fokozott vérzésveszélyt** okozhat.

Együttes alkalmazás esetén ezért a betegek prothrombin idejét rendszeresen ellenőrizni kell. (>4g/nap)

**WARFARIN**

# VALERIANA OFFICINALIS

## Valeriana radix L. (Valerianaceae)

---

GABA<sub>A</sub> receptorra mutat némi affinitást, csakúgy mint a **benzodiazepin származékok**

**alkohol, ópíát-származékok, barbiturátok, benzodiazepinek**  
fokozza a nyugtatók hatását!!!

# PANAX GINSENG

## Ginseng radix (Araliaceae)

---

Irodalmi adatok szerint **2. típusú diabetesben** szenvedőkben **csökkentheti a vércukor, a haemoglobin A1c szintjét**

**! inzulinnal, orális antidiabetikumokkal hypoglycaemiát okozhat !**

# Antibiotikumok

---

MINT VÁRATLAN „ELLENSÉGEK”



# Cefalosporinok

---

**Az N-acetyl-cystein az oralisan adott cefalosporinokat inaktiválja.**

- Megoldás: a két hatóanyag bevétele között 2-3 órának el kell telnie.

# Warfarin, Syncumar

---

Szulfonamidok  
(sulfametoxazol+trimetoprim)



A K-vitamin termelő normál flóra  
kiirtása

Csökkent K-vitamin szint

Megnövekedett antikoaguláns  
hatás – nincs ellensúly

Ráadás: plazmafehérje  
kötődésből leszorítja?

A szabad frakció növekszik

Mivel a fehérjekötés jelentős (97-  
99%), egy kis leszorítás is nagy  
hatásnövekedést eredményez

# Warfarin, Syncumar

---

Makrolidok

clarithromycin és erythromycin  
CYP 3A4 inhibitorok

Gátolják a warfarin R(+) enantiomer metabolizmusát, a racém elegyre kevésbé hatnak

a klinikai hatás a vártnál is nagyobb lehet, ismeretlen háttérmechanizmust is feltételeznek



# Warfarin, Syncumar

---

Fluorokinolonok



A K-vitamin termelő normál flóra kiirtása

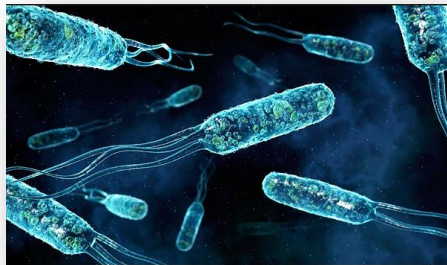
Csökkent K-vitamin szint

Megnövekedett antikoaguláns hatás

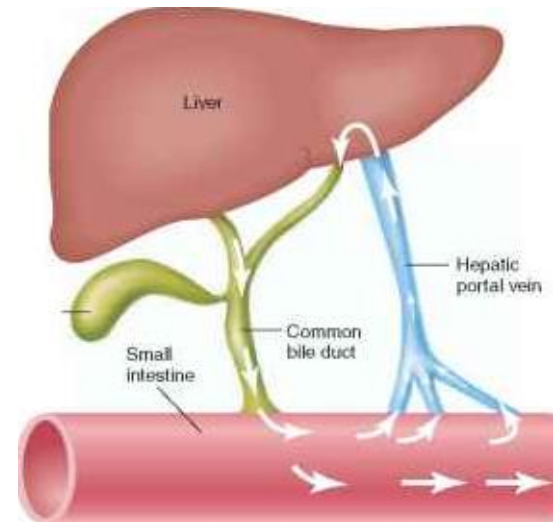
Specifically, a mean INR increase of 0.85 was observed in the levofloxacin group (n=27)!!

# Antibiotikumok + orális fogamzásgátlók

Bármely antibiotikum csökkentheti az orális antikonceptíviensek hatékonyságát!  
AB terápia alatt nem várt terhesség következhet be!



Az ösztogének enterohepatikus körforgás során REAKTIVÁLÓDNAK, a normál flóra lehasítja a glukoronsavat a molekuláról. Ha a normál flórát kiírtjuk, az ösztogén rögtön kiürül!



**TANÁCS: AB terápia alatt használjanak más fogamzásgátló módszert is! (óvszer)**



# Szív-és érrendszer gyógyszerei

---

# K<sup>+</sup> megtakarító diureticumok

---

# Hyperkalaemia

---

SeK nagyobb, mint 5,5 mmol/l

Csökken a szívizom nyugalmi potenciálja

Csökken az AP 0. fázisa

Lassul az ingerületvezetés

A szív megáll diasztolében



# Amloride (K megtakarító)

---



## Kálium klorid (KCl)

- EL KELL KERÜLNI!: súlyos hyperkalaemia veszélye, halálos kimenetel is előfordult
- Ha mégis együtt használják, folyamatosan monitorozni kell a szérum kálium szintet
- Hyperkalaemia tünetei: gyengeség, nehéz érzés a végtagokban, zavartság

# Diureticumok/Amiloride/ Spironolakton

---

## ACEI (-pril)

- ACE gátlók és Kálium-spóroló diuretikumok együttes alkalmazása a **hyperkalemia veszélyét növeli**.
- Az ACE gátlása csökkent aldoszteron szekrécióban nyilvánul meg (mineralokortikoid), amely egyébként a káliumot ürítené, így viszont több kálium marad a szervezetben.
- Normál vesefunkció esetén ez csak enyhe problémákat okozhat.

◦ ACEI – ALDO↓ – K+↑

# ACE gátlók

---

# ACE gátlók

---



## Kálium klorid pótlás (KCl)

- **hyperkalemia megnövekedett kockázata.**
- Az ACEI-k csökkenti az aldoszteron szintet, ami miatt kevesebb kálium ürül



# Hyperlipidaemia gyógyszerei

---

# Statinok/Cerivastatin

---

## Gemfibrozil

Súlyos myopathiát és rhabdomyolysist jelentettek a fibrát típusú GEMFIBROZIL és HMG-CoA-reductase inhibitorok között, úgymint lovastatin, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, és rosuvastatin

A statinok vérszintje veszélyesen megemelkedhet

A kölcsönhatás súlyossága miatt vonták ki a piacról a CERIVASTATINT

# Statinok (Atorvastatin)

---

## Macrolidok

troleandomycin, erythromycin, clarithromycin

CYP<sub>3A4</sub> enzim inhibitorok

Szignifikánsan emelhetik a statinok szérumszintjét

Antibiotikum-terápia alatt fokozott ellenőrzés szükséges!

# Statins (Atorvastatin)

---

Azol típusú antifungális szerek

ELKERÜLENDŐ a két gyógyszercsoport együttes használata

Igen potens CYP3A4 enzim inhibitorok

Szignifikánsan emelik a statinok szérum szintjét!



Súlyos izomfájdalom, rhabdomyolysis jelentkezhethet!



# Antiarrhythmicumok

---

## **I osztály – Na csatorna gátlás**

- I/a Quinidine, Disopyramide ( $K^+$  is, lassú leválású kinetika)
- I/b Lidocaine, Phenytoin, Mexiletine (gyors leválás)
- I/c Flecainide, Propafenone (lassú)

## **II osztály – béta blokkolók**

## **III osztály – $K^+$ csatorna gátlók (repol. gátlók)**

## **IV osztály – Ca csatornára és AV csomóra hatók (a lassú AP-ra hatnak)**

## **V. osztály- egyéb mechanizmusok**

# Antiarrhythmicumok/ Quinidine (1A)

---

## Fluoroquinolon antibiotikumok

- ciprofloxacin, levofloxacin
- A QT-szakasz dózisfüggő megnyúlását (prolongatio) okozhatják az EKG-jelen
- Együtt adásuk más szerekkel amelyek hasonló QT megnyúlást okoznak, növeli a kamrai típusú arrhythmia kialakulásának kockázatát, úgymint ventrikuláris tachycardia, torsade de pointes

# Béta blokkolók

---

## NSAIDok

- Az NSAIDok ellensúlyozhatják a béta blokkolók vérnyomáscsökkentő hatását
- Az NSAIDok a renális prosztaglandin-szintézis csökkentésével növelik a vérnyomást
- Ráadásul folyadékretenciót okozhatnak, amely tovább emeli a tenziót

# Béta blokkolók

---

Antacids

Csökkent béta-blokkoló felszívódás!!!



# Béta blokkolók

---

H<sub>2</sub>-blokkolók

Enziminhibíció miatt bradycardia!!!

# Béta blokkolók

---

Hal olaj

Vérnyomáscsökkenés!!!



# Béta blokkolók

---

ÉTEL

Megbízhatatlan hatás



# Béta blokkolók

---



Grapefruit

Csökkent AUC, növekedett BP!!!



# Béta blokkolók

---

Fogamzásgátlók

AUC növekedés, bradycardia!!!

# Béta blokkolók

---



Macrolid



AUC növekedés, bradycardia!!!

Nő a felszívódás!

# Béta blokkolók

---



Fluorokinolonok

Nő az AUC, bradycardizáló hatás!!!

Enziminhibíció miatt!



# Béta blokkolók

---

Kávé, cigaretta

Csökkent a BB hatás!

Drámai vérnyomásemelkedés!

Enzimindukció.



# Terápia



Ne használjon azonban glükózamint, ha [allergiás](#) a rákokra, kagylókra, továbbá a glükózamin emelheti az inzulinszintjét is cukorbetegyeknél.

A kondroitin-szulfát befolyásolhatja a vér acenocumarol vagy warfarin szintjét . INR-t növel.

# METFORMIN

---



Jód-alapú kontrasztanyag fokozza a metformin által kiváltott **laktát-acidózist**



48 órával a vizsgálat előtt fel kell függeszteni a kezelést



---

Köszönöm a figyelmet!

