

Farmakokinetikai élelmiszer- gyógyszer interakciók

Dr. Benkő Ilona

Farmakokinetikai interakciók I.

Farmakokinetikai folyamatok:

Abszorptio

Disztributio

Eliminatio **m**etabolism
 excretio

ADME reakciók/interakciók

Interakciók a felszívódásban

Befolyásoló tényezők

- 1. Felszívódó molekulák fiziko-kémiai tulajdonságai**
- 2. Gyógyszerforma**
- 3. A tápanyagok étrendbe foglalása**
- 4. Bélbetegségek**

Az interakcióért felelős mechanizmusok

- 1. Tranzit idő befolyásolása**
- 2. A felszívódó anyagmennyiség változása**
- 3. pH befolyásolása**
- 4. Enzimek gátlása**
- 5. Vetélkedés a transzport folyamatokért**
- 6. Baktériumflóra változása**

Absorptió befolyásoló interakciók

Felszívódás sebességét csökkentő interakciók

a krónikus, tartós alkalmazás esetén nincs jelentősége

fontos lehet: akut terápia kapcsán intenzív osztályos ellátásban
vagy egyszeri dózisok alkalmazásakor pl. altató, fájdalomcsillapító

A bél motilitását fokozó szerek csökkentik a tápanyagok felszívódását, a tranzit idő csökken

bél motilitását fokozó szerek: prokinetikus szerek (domperidon, tegaserod),
hashajtók/laxatívumok

Növényi rostok kisebb mértékben de gátolják a felszívódást, óriási jelentősége van pl a glikémiás index csökkentésében, ami a glükóz felszívódás lassításán alapul

Bél motilitást csökkentő anyagok: anticholinerg vegyületek

paraszimpatolitikumok

pl. atropin, csattanó maszlag

Datura stramonium extractum (atropin+szkopolamin)

szimpatomimetikumok

pl. triciklikus antidepresszánsok

anorexiégek pl. sibutramin

Növelhetik a felszívódás sebességét tápanyagok és gyógyszerek számára pl. kumarinét



De csökkenthetik, ha a bélsejtekben metabolizálódnak pl. levodopa, vagy az emésztőenzimek révén lebomlanak

Felszívódás mennyiségét csökkentő interakciók

Többszöri adagolás , ill. étkezésektől, egyéb gyógyszerektől elkülönített adagolás enyhíti

Kelátképződés

tetracyclinek két három töltéssel rendelkező fémionok pl. Ca tejtermékekben
Fluorokinolonok a tejtermékek Ca-jával

Ca Al Bi antacidokban
Fe felszív.

Adszorptio

cholestyramin , colestipol ioncserélő gyanták a koleszterin , zsírok és zsírban oldódó vitaminok felszívódását gátolja

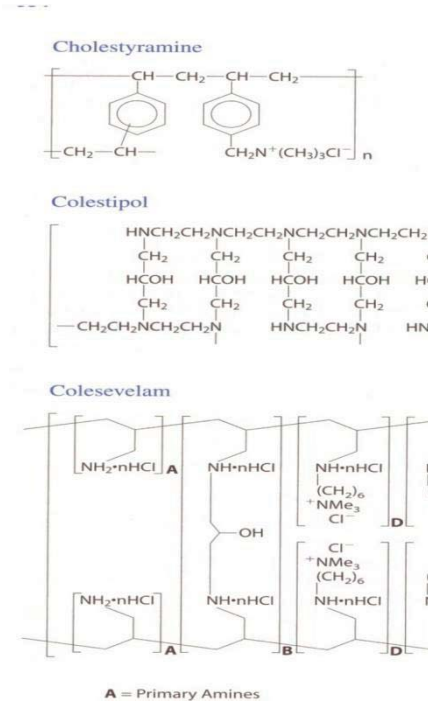
Aktiv szén **Carbo medicinalis** mérgezésekben nemspecifikus módon megköti a vegyületeket (gyomormosó folyadékban) ,

(de a bélgázokat is megköti, meteorizmusban használhatjuk pl. prebiotikumok hatására a bakt. hirtelen elszaporodnak, meteorizmus alakulhat ki, amit így csökkenthetünk)

Specifikus transzport mechanizmusok gátlása

Ezetimib a koleszterin felszívódását gátolja

A zsírok, cholesterol és szénhidrátok felszívódását gátló szerek I.



A. Epesavkötő gyanták
növényi rostok

B. Ezetimibe

C. Emésztőenzimek gátlása:
alfa glükózidáz gátlók, lipáz gátlók

Alpha glucosidase inhibitorok:

Az alfa glükózidázok pl. maltáz, szacharáz,
glukoamidáz gátlói

Acarbose

nem szívódik fel, bélbaktériumok bontják,
metabolitok 30%-a felszívódik vesén ürül

Mellékhatás: kifejezett meteorizmus, hasmenés,
hasi fájdalom, májenzimek emelkednek

KONTRAINDIKÁLT: ulcus pepticum, gyulladásos bélbetegség,

miglitol

Mellékhatás: vesetox Kontraindikált vesebetegségben

A zsírok, cholesterol és szénhidrátok felszívódását gátló szerek II.

A. GI lipase inhibitor: **orlistat** (Xenical)

TABLE 37-5 Newer antiobesity drugs and their effects.

	Orlistat	Sibutramine	Rimonabant
Target organ	Gut	CNS	CNS (peripheral ?)
Target molecule	GI lipase inhibitor	SERT and NET inhibitor	CB ₁ receptor antagonist
Mechanism of action	Reduces absorption of fats since triglycerides not split	Reduces appetite	Reduces appetite
Toxicity	GI: Flatulence, steatorrhea, fecal incontinence	Cardiovascular: Tachycardia, hypertension	CNS: Depression, anxiety, nausea
Dosage	120 mg tid	10–15 mg qd	20 mg qd
Availability	Over the counter	Prescription	Prescription in Europe; investigational in USA

CNS, central nervous system; GI, gastrointestinal; SERT, serotonin reuptake transporter; NET, norepinephrine reuptake transporter; CB, cannabinoid; tid, three times daily; qd, daily.

pH változások

Henderson-Hasselbalch egyenlet:

$$\log \frac{\text{protonos forma}}{\text{proton nélküli forma}} = \text{pK}_d - \text{pH}$$

$$\text{pK}_d - \text{pH} = \log \frac{\text{conc nemionizált}}{\text{conc ionizált}}$$

szerves savak esetében

pl. **acetilszalicilsav=aszpirin , mint szerves sav pK_d= 3.5**

pH	pK _d -pH	protonos / proton nélküli aránya
1.5	2	antilog 2= 10 ² = 100
2.5	1	antilog 1= 10
3.5	0	antilog 0=1
4.5	-1	antilog -1=10 ⁻¹ = 0.1
5.5	-2	antilog -2=10 ⁻² = 0.01

**Gyomor pH növelése antacidokkal savcsökkentő gyógyszerekkel, lúgosító étrenddel
a szerves savak, gyógyszerek felszívódását csökkenti**
pl. C-vitamin =aszkorbinsav, aszpirin, phenobarbital

Medications which should be Taken on an empty stomach	Az ételek csökkentik felszívódásukat	Üres gyomorra kell bevenni őket	
Alendronate (Fosamax) Osteoporosisra biszfoszfonát	Ampicillin Széles spektrumú penicillin		Bethanechol paraszimpatomimetikum
Bisacodyl	Captopril (Take 1 hour before meals) ACE gátló antihypertenzív	Ceftibuten (Cedax) Cefalosporin antibiotikum	Cilostazol (Pletal)
Demeclocycline	Dicloxacillin Penicillin antibiot	Didanosine (Videx) HIV ellenes	Etidronate (Didronel) Osteoporosisra biszfoszfonát
Felodipine (Plendil) Ca csat blokkoló	Indinavir (Crixivan) HIV ellenes	Lansoprazole (take before eating) Proton pumpa gátló	Levothyroxine Hypothyreosisra hormonpótlás
Ipratropium (Claritin) Antihisztamin H1 blokkoló	Isoniazid (Lorabid)	Methotrexate citosztatikum	Moexipril (Univasc)
Mycophenolate (Cellcept) immunszuppresszív	Omeprazole Take before eating Proton pumpa gátló	Oxacillin Penicillin származék	Penicillamine Reumatoid arthritisre
Perindopril (Aceon) ACE gátló	Repaglinide (Prandin) antidiabetikum	Rifampin Tbc ellen és antivirális	Rifabutin (Mycobutin)
	Roxithromycin (take at least 15 minutes before or after a meal) Macrolid antibiotikum	Sucralfate (Carafate) Gyomor nyálkahártya bevonó	Sulfamethoxazole - trimethoprim (Bactrim) Szulfonamid antibiot
Sulfadiazine Szulfonamid antibiot	Tetracycline (Do not take with milk or other dairy products) antibiotikum	Tolcapone (Tasmar)	Zafirlukast (Accolate) Asztma profilaktikum

A lansoprazol 97 %-ban kötődik vérfehérjékhez! Valószínűleg a táplálék fehérjeihez való kötődése miatt az ételek gátolják felszívódását. Ezért kell üres gyomorra bevenni, ami az étkezések előtt biztosítható legjobban.

HIÁNY ANÉMIÁK

VAS HIÁNY

mikrocytás anémia

Ok: kevés bevétel
 felszívódási zavar
 megnövekedett igény GI TUMOR keresés

Terápia

napi fiziológiás szüks: 1-2 mg

Felszívódás

fokozása: redukció elősegítése Fe^{++} ionná HCl, C vitamin, hús- hem

gátolja: ételek: foszfátok, citrátok, alkalikus anyagok, penicillamin, tetracyclinek,
 chelátképzők

p.o. 250 mg napi dózis 2-3x-ra elosztva

parenteralisan:	im ferrous sorbitol	Számított egyéni dózis!!
	im, iv ferrous dextran	$\text{Fe(g)} = 0,25 \times \text{Hgb-deficit (g/100 ml)}$

pH változások

Henderson-Hasselbalch egyenlet:

$$\log \frac{\text{protonos forma}}{\text{proton nélküli forma}} = \text{pK}_d - \text{pH}$$

$$\text{pK}_d - \text{pH} = \log \frac{\text{conc}_{\text{ionizált}}}{\text{conc}_{\text{nemionizált}}}$$

szerves bázisok esetében

pl. lansoprazol proton pumpa gátló hyperaciditásra gyenge bázis $\text{pK}_d = 4$

pH	$\text{pK}_d - \text{pH}$	protonos / proton nélküli aránya
6	-2	$\text{antilog } -2 = 10^{-2} = 0.01$
7	-3	$\text{antilog } -3 = 10^{-3} = 1/1000$
8	-4	$\text{antilog } -4 = 10^{-4} = 0.0001$

A bél pH csökkenése pl. hyperaciditáskor az átjutó sav miatt csökkenti a szerves bázisok felszívódását

Gyógyszerek amiket étkezés közben kell bevenni

Allopurinol (take after meal) köszvényben	Atovaquone (Mepron)	Augmentin Penicillin szárm antibiot	Aspirin Gyull.csökkentő
Amiodarone (Cordarone) Antiarritmiás szer	Baclofen (Lioresal) GABA B agonista, izomlazító	Bromocriptine (Parlodel) Antiparkinson szer	clofazimine (Lamprene)
Carvedilol (Coreg) Antiarritmiás szer	Carbamazepine (Tegretol) antiepileptikum	Chloroquine Malaria ellen	Cimetidine (Tagamet) H2 rec blokkoló savcsökkentő
Cefpodoxime (Vantin) Cefalosporin antibiot	Diclofenac (Voltaren_ Gyull.csökk.	Divalproex sodium (Depakote)	Doxycycline Antibiot.
Felbamate (Felbatol) antiepileptikum	fenofibrate (TriCor)	Fiorinal	Fludrocortisone Glukokortikoid gyull csökk. immunszuppresszív
fenoprofen	Griseofulvin	glyburide (take with breakfast)	Hydrocortisone Glukokortikoid gyull csökk. immunszuppresszív
Hydroxychloroquine (Plaquenil) Malaria ellen	Indomethacin Gyull csökk	Iron preparations (Take between meals--if GI upset occurs take with food) Vaskészítmények, ha hányingert okoznak	Itraconazole capsules antifungalis
Ketorolac	Lithium Maniás depressziós sy	Metronidazole Protozoon ellen	Misoprostol (Cytotec) Prostaglandin
methanamine	Mebendazole féregellenes	Methylprednisolone Glukokortikoid gyull csökk. immunszuppresszív	Naltrexone
Naproxen Gyull. Csökk.	Nelfinavir (Viracept) HIV ellen	Nitrofurantoin Vizelet fertőtlenítő	Niacin B3 vitamin
Olsalazine	Perphenazine	Pentoxifylline	Pergolide
Piroxicam Gyul. csökkentők	Potassium salts Kálium sók	Prednisone Glukokortikoid gyull csökk. immunszuppresszív	Procainamide Helyi érzéstelenítő
Spironolactone diuretikum	Sulfasalazine Colitis ulcerosa	Sulfipyrazone	Sulindac
Ticlopidine Trombocytá aggr. gátló	Tolmetin	Trazodone	Valproic acid antiepileptikum

Nagy részüknél pl. gyull. csökkentők a gyomor nyálkahártya irritáció miatt, némelyiknél a hányinger csökkentésére, van amelyiknél a gyomor sósav lebontja a vegyületet pl. itraconazol

Furazolidone	Tyramine-rich food (cheddar/aged cheeses, herring, Chianti wine, beer, bananas, yeast, avocado, chicken liver, non-fresh beef liver)	<ul style="list-style-type: none"> • Tyramine may cause an abrupt increase in blood pressure and potentially fatal hypertensive crises Flushing. • Avoid tyramine-rich food
Isoniazid (INH)	Tyramine-rich food Vit B6	<ul style="list-style-type: none"> • Tyramine may cause an abrupt increase in blood pressure and potentially fatal hypertensive crises • NIH promotes an increased excretion of Vit B6; this may result in peripheral neuropathy. Flushing. • Minimize tryamine in diet. • Separate INH and vitamine administration times.
Linezolid (Zyvox®)	Tyramine-rich food	<ul style="list-style-type: none"> • Linezolid is a reversible, nonselective inhibitor of monoamine oxidase. Therefore, linezolid has the potential for interaction with adrenergic and serotonergic agents, as well as with tyramine. However, no food-linezolid interaction has been reported so far . • Tyramine may cause an abrupt increase in blood pressure and potentially fatal hypertensive crises Minimize tryamine in diet.

MAO inhibitors [e.g., phenelzine (Nardil), tranylcypromine (Parnate), and linezolid (Zyvox)]	Tyramine-rich food (cheddar / aged cheeses, herring, Chianti wine, beer, bananas, yeast, avocado, chicken liver, non-fresh beef liver)	<ul style="list-style-type: none"> • Tyramine may cause an abrupt increase in blood pressure and potentially fatal hypertensive crises Flushing • <u>Linezolid</u> is a reversible, non-specific inhibitor of MAOA. • Avoid tyramine-rich food
Procarbazine (Matulane)	Tyramine-rich food (cheddar/aged cheeses, herring, Chianti wine, beer, bananas, yeast, avocado, chicken liver, non-fresh beef liver)	<ul style="list-style-type: none"> • Procarbazine is an alkylating, antineoplastic agent that has some MAO inhibitory action. • Tyramine may cause an abrupt increase in blood pressure and potentially fatal hypertensive crises • Flushing • Avoid tyramine-rich food

Vetélkedés a felszívódásban részt vevő transzport folyamatokban

Li sók bipoláris maniás-depressziós sz

a sószegény diéta fokozza a felszívódást

a magas sótartalmú NaCl diéta csökkenti

Egyebek

Béta blokkolók húselektrekkal könnyebben felszívódnak, ami fokozza hatásukat, így vérnyomás esés és szédülés léphet fel

Atenolol béta blokkoló felszívódása csökken az étellel, az epesavaknak van ebben szerepe

Propranolol, metoprolol, labetalol béta blokkolók biol. Hasznosulása növekszik ételekkel együtt, mert a first pass effectet csökkentik a máj metab. Enzimek lefoglalásával

Alfa blokkoló antihipertenzív szereket bő folyadékkal vagy étellel vegyük be, hogy a hirtelen vérnyomás csökkenést kivédjük

lincomycin felszívódása jelentősen csökken ételek vagy a ciklamat mesterséges édesítőszer hatására