

INTERAKCIJE LEKOVA

Uopšteno se može reći da je interakcija između dva leka, kvantitativna ili kvalitativna promena delovanja jednog leka usled prisustva drugog. Takođe, na efikasnost i bezbednost lekova može uticati i primena alkohola, hrane, insekticida, nikotina i sl. U slučaju da su posledice postojanja interakcija značajno smanjena efikasnost ili ugrožena bezbednost terapije, govorimo o *klinički značajnim interakcijama*. Iako postoji velika verovatnoća nastanka lek-lek interakcija u kombinovanim terapijama, mali broj interakcija ima klinički značaj. Učestalost pojave klinički značajnih interakcija lekova u opštoj populaciji je >1%, dok je kod bolesnika starije životne dobi do 30%. Smatra se da će najmanje jedna interakcija sigurno biti prisutna kod primene 5 ili više lekova istovremeno. Uslošnjavaanju problema interakcija doprinosi i činjenica da su pacijenti skloni samomedikaciji, lekovima koji se izdaju bez lekarskog recepta. Takođe, hrana može uticati na pojavu interakcija i deficijenciju nutrijenata, o čemu se u praksi retko vodi računa.

Zato što mogu dovesti do neželjenih ishoda čak i fatalnih, prevencija ili ublažavanje potencijalnih neželjenih ishoda klinički značajnih interakcija je jedan od primarnih ciljeva u praksi.

Faktori koji utiču na pojavu klinički značajnih interakcija

Da li će interakcije imati klinički značaj zavisi od:

- osobina leka
- specifičnosti pacijenata
- mehanizama nastanka interakcija

Osobine leka kao što su *uska terapijska širina, obiman metabolizam prvog prolaza i nelinearna farmakokinetika* ukazuju na postojanje mogućnosti klinički značajnih interakcija.

U specifične populacije pacijenata, kod kojih je povećan rizik od neželjenog ishoda usled klinički značajnih interakcija, se ubrajaju: *starije osobe, deca, trudnice i dojilje, pacijenti sa oslabljenom funkcijom jetre i bubrega, kao i osobe koje u terapiji istovremeno koriste više lekova (polipragmazija)* jer su navedeni pacijenti podložniji riziku za pojavu značajnih kliničkih interakcija.

Interakcije najčešće zavise od doze lekova i dužine trajanja terapije. Sa povećanjem doze, značajno se povećava potencijal za ispoljavanje neželjenih ishoda interakcije. Takođe, neželjeni ishodi interakcije se najčešće neće ispoljiti ukoliko se dva leka primenjuju istovremeno u periodu od nekoliko dana, ali ukoliko se primenjuju istovremeno u periodu od nekoliko nedelja rizik značajno raste.

Procena kliničkog značaja interakcija

Često je u praksi teško proceniti klinički značaj interakcije, odnosno razlikovati klinički značajne interakcije od onih kod koje to nisu. Jedino se sprovođenjem kliničkih studija, koje imaju za cilj istraživanje određene interakcije, mogu prikupiti pouzdani podaci o kliničkom značaju interakcije. Nažalost, interakcije se u praksi često ne prepoznaju ili zanemaruju pa se, shodno tome, ne istražuju dovoljno. Iz tog razloga postoji veliki broj interakcija koje su moguće, na koje se sumnja ili koje su čak verovatne ali nisu dokazane.

Podaci o klinički značajnim interakcijama mogu se naći u odgovarajućim bazama podataka (Lexi-Comp® i dr.), knjigama (Drug Interaction Facts¹, BNF³) i drugim izvorima informacija, i u njima su interakcije najčešće klasifikovane.

Prilikom klasifikacije interakcije razmatraju se sledeći podaci:

- A. mogući *štetni ishod* (težina) interakcije za pacijenta
- B. stepen i kvalitet *dokumentovanosti* interakcije

A. Prema mogućem štetnom ishodu, interakcije se najčešće dele na:

- Ozbiljne – mogu izazvati trajno oštećenje.
- Umerene – mogu izazvati pogoršanje zdravstvenog statusa pacijenta.
- Minorne – posledice mogu biti neprijatne za pacijenta ali nema značajnog uticaja na ishod terapije.

B. Na osnovu broja i pouzdanosti podataka o postojanju interakcija možemo ih podeliti na:

- Utvrđene – pomoću kontrolisanih studija je dokazano da se ispoljavaju.
- Verovatne – vrlo je verovatno da se javljaju ali nema kontrolisanih kliničkih studija koje to dokazuju.
- Postoji sumnja da postoje – mogu se desiti i postoje podaci o tome, ali je potrebno sprovesti kontrolisane kliničke studije.
- Moguće – mogu se desiti ali nema dovoljno podataka o njima.
- Malo verovatne – sumnja se da postoji interakcija jer nema dovoljno dokaza da to podrže.

Na osnovu težine interakcije i dokaza o njenom postojanju mogu sve klasifikovati sve interakcije kao što je opisano u Tabeli 1.

Tabela 1. Klasifikacija interakcija prema Tatro DS. *Drug Interaction Facts*¹

Težina interakcija	Dokumentacija	Klasifikacija	Prevenција rizika
Ozbiljne	Ustanovljene, verovatne ili se sumnja na njih	1	Izbeći kombinaciju
Umerene	Ustanovljene, verovatne ili se sumnja na njih	2	Izbeći kombinaciju ukoliko je moguće
Minorne	Ustanovljene, verovatne ili se sumnja na njih	3	Pratiti interakcije i delovati po potrebi
Ozbiljne/Umerene	Moguće	4	Pratiti interakcije i delovati po potrebi
Minorne	Moguće ili malo verovatne	5	Nema klinički značajne interakcije

Mere za ublažavanje posledica interakcija

Kada znamo da dva leka stupaju u klinički značajne interakcije postavlja se pitanje kako da izbegnemo neželjene posledice?

Mere koje je moguće sprovesti uključuju:

- *Izbegavanje kombinacije lekova.*

Za pojedine interakcije, rizik od neželjenog ishoda prevazilazi korist terapije i takve interakcije treba izbegavati. Obzirom da najčešće postoji heterogenost u pogledu potencijala za stupanje u interakcije lekova iz iste grupe, moguće je primeniti terapijsku alternativu koja neće dovesti do neželjenih ishoda.

Primer: pacijent primenjuje ritonavir u terapiji humanog imunodeficientnog virusa (HIV). Zbog dislipidemije propisan mu je simvastatin. Interakcija između ritonavira i simvastatina posledica je inhibicije metabolizma simvastatina (o čemu će kasnije biti reči) što za posledicu ima povišene koncentracije simvastatina (čak do 30 puta) i rizik od pojave miopatije, oboljenja mišića kod kog postoji disfunkcija mišićnih vlakana, koja dovodi do mišićne slabosti. Miopatija dalje može uzrokovati rabdomijolizu, stanje kod koga se oštećeno koštano mišićno tkivo ubrzano razgrađuje. Produkti razgrađenog mišićnog tkiva, poput mioglobina, dospevaju u krv i bubrege, za koje su toksični. Dalje može doći do razvoja akutne renalne insuficijencije, što može rezultirati smrću pacijenta. Simptomi miopatije/rabdomijolize su mišićna slabost, bolovi u mišićima, povraćanje i konfuzija. Težina simptoma zavisi od toga koliko su oštećeni mišići i da li je došlo do renalne insuficijencije.

U navedenom slučaju alternativa simvastatinu može biti fluvastatin ili pravastatin obzirom da oni imaju mnogo manji potencijal za stupanje u interakciju u poređenju sa simvastatinom.

- *Prilagođavanje doze leka.*

Ponekad je moguće primenjivati dva leka bezbedno, pod uslovom da su doze lekova prilagođene.

Primer: varfarin stupa u interakciju sa velikim brojem lekova, međutim određivanjem INR-a (*International Normalized Ratio*) može se pratiti efikasnost varfarina i prilagođavati njegova doza kako bi se izbegle neželjene posledice.

- *Primena lekova u različitim vremenskim intervalima.*

Za interakcije koje se dešavaju na nivou procesa resorpcije leka, često je dovoljno razdvojiti primenu dva leka koja stupaju u interakciju u periodu od 2-4 h i na taj način sprečiti interakciju.

Primer: antacidi mogu umanjiti stepen resorpcije azitromicina ukoliko se primene istovremeno. Međutim, ukoliko se antacidi primenjuju 2-4 h nakon azitromicina interakcija će biti izbegnuta.

- *Praćenje ishoda interakcije.*

Uvek je potrebno pratiti ishode interakcije, kada postoji opasnosti od pojave neželjenih posledica primena lekova.

Međutim, u pojedinim slučajevima, praćenje ishoda terapije je i jedina opcija. To je slučaj kada je rizik istovremene primene dva leka velik, a sa druge strane korist od primene ta dva leka u terapiji prevazilazi rizik. U tom slučaju, interakcija se može pratiti, laboratorijski ili klinički, i po potrebi se može prilagoditi doza ili obustaviti terapija.

Primer: Nakon angioplastije i ugradnje stenta, pacijentu su u terapiju uvedeni: acetilsalicilna kiselina (ASK) i klopidogrel. Ova dva leka stupaju u interakciju koja može rezultirati fatalnim krvarenjem iz gastrointestinalnog trakta (GIT). Međutim, ukoliko pacijent ne bi primenjivao navedene lekove takođe bi bio u riziku od fatalne posledice novog kardiovaskularnog događaja (infarkta, šloga i

sl.). Dakle, nije opravdano obustaviti ASK ili klopidogrel zbog interakcije, a trenutno ne postoje terapijske alternative koje su podjednako efikasne i imaju manji potencijal za stupanje u interakcije.

U ovom slučaju, potrebno je pratiti klinički ishod terapije, odnosno pri pojavi modrica, tamnih stolica i sl., reagovati obustavom primene klopidogrela.

Vrste interakcija

Interakcije lekova se mogu dogoditi kako u samom organizmu tako i izvan njega. Razlikuju se četiri osnovna tipa interakcija:

- Hemijske i farmaceutske interakcije (inkompatibilije) – *in vitro*
- Interakcije lekova sa biohemijskim parametrima – *in vitro* i *in vivo*
- Farmakodinamičke interakcije
- Farmakokinetičke interakcije

Hemijske i farmaceutske interakcije

Hemijske i farmaceutske interakcije obuhvataju razne tipove fizičke i hemijske inkompatibilnosti među lekovima koji se nalaze u bocu za infuziju ili brizgalici, kao i u čvrstim farmaceutskim preparatima, tabletama i kapsulama. Rezultat ovih interakcija je smanjena terapijska efikasnost ili pojačana toksičnost.

Primeri interakcija:

- fenitoin ne treba dodavati u infuziju koja sadrži dekstrozu, jer će se stvoriti se precipitat fenitoina u vidu nerastvorne soli.
- aminoglikozide ne treba primenjivati u istoj infuziji sa β – laktamskim antibioticima zbog stvaranja kovalentnih veza između lekova, koji mogu značajno umanjiti efikasnost antibiotika.

Interakcije lekova sa biohemijskim parametrima

In vivo: usled neželjenih efekata lekova dolazi do promene laboratorijskih nalaza, najčešće zbog uticaja na funkciju jetre – npr. primena statina može dovesti do povećanja transaminaze jetre.

In vitro: lek koji se primenjuje, hemijski, svojim prisustvom u biološkom materijalu koji se ispituje, ometa procese laboratorijskih analiza, dajući lažne rezultate. Ovaj problem postaje sve aktuelniji u današnje vreme.

Farmakodinamske interakcije

Farmakodinamske interakcije se dešavaju na mestu delovanja leka, a manifestuju se modifikovanjem aktivnosti leka, mogu je povećati ili smanjiti. Ove interakcije se mogu klasifikovati kao:

- Antagonističke interakcije
- Aditivne interakcije
- Sinergističke interakcije

Kod *antagonističkih* interakcija umanjuje se efikasnost jednog leka prisustvom drugog.

Primeri interakcija:

- Efekat selektivnog β_2 -agoniste salbutamola koji je bronhodilatator smanjen je prilikom istovremene primene β -blokatora poput propranolola. Ove kombinacije lekova treba izbegavati.

- Neke interakcije sa navedenim mehanizmom dejstva mogu biti korisne u terapiji, poput korišćenja naloksona koji je kompetitivni antagonist μ -opioidnih receptora i koristi se kada je potrebno antagonizovati dejstvo morfina, prilikom trovanja.

Aditivne interakcije se javljaju kada dva istovremeno primenjena leka, sličnog farmakološkog dejstva, imaju ukupni efekat jednak sumi pojedinačnih efekata. Ovo se može iskoristiti za propisivanje manjih doza lekova u kombinovanoj terapiji.

Primeri interakcija:

- primena propofola i sevoflurana kod uvođenja u opštu anesteziju – poželjna interakcija.
- primena paracetamola i ASK takođe može biti korisna u pojedinim slučajevima, ukoliko se želi postići jači antipiretički i analgetički efekat.
- primena ganciklovira i zidovudina u terapiji HIV-a, oba leka mogu dovesti do neutropenije, pa je pojava ove neželjene reakcije češća prilikom primene oba leka u terapiji.
- Usled interakcije varfarina i mnogih nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL, uključujući ASK) može doći do povećanog rizika od krvarenja. NSAIL ispoljavaju antitrombotičko dejstvo i dovode do erozije GIT-a, dok varfarin ispoljava antikoagulantno dejstvo. Alternativa u terapiji bila su opioidni analgetici koji ne stupaju u klinički značajne interakcije sa varfarinom ili paracetamol koji je potrebno primenjivati sa oprezom jer ispoljava određeni efekat na terapijski odgovor varfarina. Radi predostrožnosti ne treba davati doze paracetamola >2 g/dan duže od 7 dana. Ukoliko se NSAIL ipak primenjuje, savetuje se pažljivo praćenje pojave krvarenja (posebno iz GIT) i učestalije merenje INR-a (jednom nedeljno).

Sinergističke interakcije se javljaju kada dva leka primenjena istovremeno imaju ukupni efekat veći od sume pojedinačnih efekata.

Primeri interakcija

- Kombinacijom lekova koji su depresori centralnog nervnog sistema, kao što su antidepresivi, antiepileptici i/ili hipnotici, može doći do prekomerne sedacije, pa čak i pojave depresije disanja.
- Lekove koji imaju potencijalno aritmogeno dejstvo, kao što su antiaritmici, triciklični antidepresivi, neuroleptici i dr., ne treba kombinovati u terapiji jer mogu dovesti do ventrikularnih aritmija.
- Eretilna disfunkcija je često povezana sa prisustvom hroničnih oboljenja poput hipertenzije, insuficijencije srca ili dijabetesa. Stoga, pacijenti koji traže sildenafil često primenjuju i druge lekove. Međutim, primena ovog leka je apsolutno kontraindikovana kod pacijenata koji uzimaju preparate koji sadrže nitate, zbog pojačavanja hipotenzivnog efekta nitrata.
- Sinergističke interakcije mogu biti i korisne, primer takve interakcije je primena penicilinskih i aminoglikozidnih antibiotika u lečenju infekcija izazvanih *Pseudomonas aeruginosa*.

Pojedine farmakodinamske interakcije je teško klasifikovati u navedene kategorije. Primer takve interakcije je indirektna interakcija koja nastaje nakon primene neselektivnih β -blokatora (poput propranolola) kod pacijenata na terapiji insulinom ili oralnim antidijabeticima.

- Neselektivni β -blokatori blokiraju mobilizaciju glukoze iz jetre, usled čega nakon primene oralnih antidijabetika i insulina može doći do hipoglikemije. Dodatno, β -blokatori prikrivaju i upozoravajuće simptome hipoglikemije, kao što su ubrzan rad srca i znojenje, koji su pacijentima vrlo značajni kako bi pravovremeno reagovali na hipoglikemiju. Ova interakcija se može klasifikovati kao umerena i moguća (4), β -blokatore treba primenjivati kod dijabetičara, kada za to postoji indikacija, ali pacijente treba savetovati da obrate pažnju na znake hipoglikemije.

Farmakokinetičke interakcije

Farmakokinetičke interakcije se mogu javiti kod svih farmakokinetičkih procesa. Nastaju kada jedan lek utiče na resorpciju, distribuciju, metabolizam i/ili izlučivanje drugog leka. Iako se ove interakcije mogu predvideti, zbog velike interindividualne varijabilnosti, ne može se predvideti u kojoj meri će biti od kliničkog značaja.

U tabeli 2 su ukratko rezimirani mehanizmi nastanka interakcija kod različitih farmakokinetičkih procesa.

Tabela 2. Mehanizmi farmakokinetičkih interakcija

Mehanizam	Primeri interakcija
Resorpcija – usled interakcija najčešće je smanjen stepen resorpcije leka što dovodi do smanjenja terapijske efikasnosti.	
promena pH gastrointestinalnog trakta (GIT)	omeprazol - ketokonazol
promena pokretljivost GIT-a	metoklopramid povećava, laksansi smanjuju pokretljivost GIT
vezivanje lekova u komplekse	tetraciklini – preparati koji sadrže kalcijum
promena bakterijske flore GIT-a	antibiotici – varfarin
hrana	tetraciklini – mleko
indukcija i inhibicija P-glikoproteina (P-gp)	kantarion - diogksin
Distribucija – kompeticija za vezivanje za proteine plazme, značajno kod lekova koji imaju visok stepen vezivanja za proteine plazme npr. varfarin	
Kompeticija	fenilbutazon, acetilsalicilna kiselina, sulfonamidi – istiskivači
Metabolizam – najznačajnije interakcije – indukcija i inhibicija izoenzima CYP450	
CYP3A4	simvastatin – eritromicin
CYP2D6	fluoksetin – amitriptilin
CYP2C9	varfarin – flukonazol
CYP2C19	omeprazol – klopidogrel
CYP1A2	teofilin - ciprofloksacin
Ekskrecija – promene u brzini glomerularne filtracije, aktivne sekrecije ili reapsorpcije mogu uticati na smanjenje izlučivanja lekova putem bubrega	
promena u brzini glomerularne filtracije	smanjen protok – toksičnost litijuma
promena brzine tubularne sekrecije	
promena protoka ili pH vrednosti urina	probenecid – smanjeno izlučivanje pencilina
tubularna reapsorpcija	litijum-tiazidni diuretici

Resorpcija

Poznato je da je stepen resorpcije antibiotika ciprofloksacina i azitromicina smanjen u prisustvu gvožđa i lekova koji sadrže aluminijum poput sukralfata i antacida. Takođe, ketokonazolu je potreba kisela sredina za resorpciju i ona može biti umanjena u slučaju

istovremene primene inhibitora protonске pumpe (poput omeprazola, esomeprazola, lansoprazola) ili antagonista H₂ – receptora koji dovode do porasta pH vrednosti u želucu. Međutim, interakcije na nivou resorpcije retko mogu dovesti do ozbiljnih neželjenih ishoda.

Distribucija

Na nivou raspodele, do interakcije dolazi najčešće kada jedan lek istiskuje drugi prilikom vezivanja za proteine plazme. Interakcije na nivou distribucije imaju značaja samo za lekove koji se u visokom procentu vezuju za proteine plazme, kao što je to slučaj sa varfarinom.

Metabolizam,

Klinički značajne, farmakokinetičke interakcije su najčešće posledica indukcije ili inhibicije metaboličkih enzima. Usled promena u metabolizmu leka, može doći do povećanog rizika od ispoljavanja neželjenih reakcija na lek ili smanjenja efikasnosti leka. Problem postaje složeniji kada se uzme u obzir da za većinu lekova postoji nekoliko puteva metabolizma.

Usled inhibicije izoenzima uključenih u metabolizam leka, može doći do:

- Usporenog metabolizma leka koji se metaboliše datim izoenzimom. Usled sporijeg metabolizma leka, duže se u organizmu zadržavaju visoke koncentracije leka, što može značajno povećati rizik od ispoljavanja neželjenih reakcija na lek. To je najčešće slučaj kada je sam lek odgovoran za terapijski efekat.
- Ukoliko je metabolit leka odgovoran za ispoljavanje terapijske efikasnosti, inhibicija izoenzima može uzrokovati smanjenu efikasnost terapije. Primer: enalapril se hidrolizuje do enalaprilata koji je aktivan, ukoliko je hidroliza onemogućena, u plazmi će se nalaziti povišene koncentracije enalapрила koji ne ispoljava terapijsku efikasnost.

Slično tome, indukcija metaboličkih enzima može rezultovati:

- ukoliko je lek aktivan - subterapijskom koncentracijom leka i umanjenim terapijskim efektom usled ubrzanog metabolizma
- ukoliko je metabolit aktivan – potencijalnim neželjenim ishodom usled povišenih koncentracija aktivnog metabolita.

Najznačajniju ulogu u metabolizmu lekova imaju izoenzimi jetre koji se nalaze u mikrozomima i pripadaju citrohromu P450 (CYP450). Sadržaj važnih izoenzima CYP450 može značajno varirati interindividualno usled genetskih faktora. Upravo je to jedan od razloga zašto farmakokinetičke interakcije na nivou metabolizma mogu biti klinički značajne kod pojedinih pacijenata, ali ne kod drugih.

CYP3A4 je izoenzim koji je najviše zastupljen u metabolizmu lekova. Poznato je da se sadržaj i aktivnost ovog izoenzima razlikuje i do 50 puta interindividualno. Upravo se inhibicija ili indukcija ovog enzima dovodi u vezu sa brojnim fatalnim interakcijama koje su dobile značajan publicitet poslednjih, što je rezultiralo i povlačenjem pojedinih lekova sa tržišta SAD i Evropske Unije, kao što su terfenadin, astemizol, mibefradil, levometadil i cisaprid.

Većina lekova koji mogu dovesti do srčanih aritmija usled produžavanja QT intervala, većina statina, makrolidnih antibiotika, imunosupresiva (ciklosporina i takrolimusa), blokatora kalcijumovih kanala (amlodipin, verapamil, dilitiazem), losartan i dr. se metabolišu pomoću izoenzima CYP3A4. Potrebno je napomenuti da je CYP3A4, pored

jetre, zastupljen i u GIT-u i da inhibicija ovog izoenzima može uzrokovati pojavu povišenih koncentracija leka u krvi, usled smanjenog stepena metabolizma u GIT-u.

Uopšteno se može reći da su potentni inhibitori CYP3A4:

- azolni antimikotici
- makrolidi (izuzev azitromicina)
- lekovi koji se koriste u terapiji HIV-a (ritonavir, nelfinavir, indinavir) i drugi lekovi.

Primeri najznačajnijih interakcija koje su posledica inhibicije CYP3A4:

- 4-godišnja devojčica, primljena je u bolnicu sa simptomima poremećaja u govoru (nerazgovetan govor) i nestabilnog hoda. U proteklih godinu dana primenjivala je karbamazepin (300 mg/dan) u terapiji epilepsije. Pre pet dana u terapiju je uveden eritromicin 250 mg, 4x1, za akutni tonzilitis. Šta je uzrokovalo simptome?
Interakcija: antiepileptik karbamazepin i makrolidni antibiotici (eritromicin, klaritromicin i telitromicin).

Kada se pacijentu koji se leči od epilepsije pomoću karbamazepina, propiše eritromicin ili klaritromicin, u lečenju infekcije, povećava se rizik od toksičnosti karbamazepina, usled njegove povišene koncentracije. Zapravo, makrolidni antibiotik će inhibirati izoenzim CYP3A4 čime se značajno može usporiti metabolizam karbamazepina, što za posledicu može imati ispoljavanje neželjenih reakcija poput mučnine, povraćanja, vrtoglavice, glavobolje, diplopije, konfuzije ili kao u gore opisanom slučaju poremećaja u govoru, nestabilnog hoda i sl. Obzirom da azitromicin ne inhibira izoenzim CYP3A4 značajno, smatra se terapijskom alternativom izbora. Hinoloni, cefalosporini druge i treće generacije i penicilin su takođe moguća alternativa. Ukoliko nije klinički opravdano zameniti eritromicin drugim antibiotikom – alternativa se ogleda u praćenju koncentracije karbamazepina u toku 24 h i razmatranju smanjenja doze za 30-50%. Potrebno je upozoriti pacijente na simptome toksičnosti karbamazepina. Potrebno je imati u vidu da se mora pratiti efikasnost karbamazepina i nakon promene doze eritromicina ili završetka terapije. Ukoliko se terapija karbamazepinom započinje u prisustvu makrolidnih antibiotika, razmotriti davanje manje inicijalne doze.

- 83-godišnji gospodin, sa istorijom kongestivne srčane insuficijencije i hiperlipidemije, primljen je u bolnicu nedelju dana nakon uvođenja itrakonazola u terapiju koja je sadržavala između ostalog simvastatin 40 mg, 1x1. Pacijent je imao simptome mišićne slabosti, nije mogao da hoda niti da stoji stabilno na nogama. Nakon obustave simvastatina i itrakonazola, simptomi su se povukli.

Interakcija: statini i azolni antimikotici (itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol i flukonazol) ili eritromicin ili amjodaron ili gemfibrozil.

Kod pacijenta je došlo do pojave miopatije/rabdomijolize usled povećanih koncentracija simvastatina koje su nastale kao posledica inhibicije izoenzima CYP3A4 od strane itrakonazola.

Kao što je već napomenuto, među statinima postoji značajna razlika u afinitetu i stepenu metabolizma putem CYP3A4. Atorvastatin se u manjem stepenu metabolizuje preko CYP3A4 ali idalje postoji rizik od miopatije. Nasuprot tome, CYP3A4 ne utiče značajno na metabolizam fluvastatina i pravastatina. Takođe, kao što je već rečeno, neće se miopatija javiti kod svakog pacijenta koji u terapiji primenjuje simvastatin i itrakonazol. Faktori predispozicije za pojavu rabdomijolize su starost >65 godina, nekontrolisani hipotiroidizam i bubrežna insuficijencija.

Ukoliko nije moguće izbeći primenu antimikotika, razmotriti izbor terbinafina (ne inhibira izoenzim CYP3A4). Ukoliko je pacijent sa stabilnim kardiovaskularnim

stanjem, na kratkotrajnoj terapiji antimikoticima ili makrolidima (npr. 2 nedelje), razmotriti pauzu u primeni statina. Ukoliko ponuđene alternative nisu odgovarajuće kod pacijenta, treba pratiti pojavu miopatije (slabosti ili bola u mišićima) i mioglobinurije (tamni urin). U kombinaciji sa amjodaronom ne treba davati veće doze od 20 mg simvastatina.

- Sildenafil se primarno metabolizuje u jetri, izoenzimom CYP3A4. Inhibitori ovog enzima poput eritromicina, cimetidina, ketokonazola i itraconazola mogu povećati koncentracije sildenafilu u plazmi. U takvim slučajevima se preporučuje najniža doza sildenafilu (25 mg).

CYP2D6 učestvuje u metabolizmu velikog broja neuroloških i kardiovaskularnih lekova. Rezultati istraživanja CYP2D6 ukazuju na njegovu značajnu ulogu u izostanku efikasnosti kodeina kod pojedinih pacijenata. Kodein je prekursor, koji metabolizmom prelazi u morfin. Sam kodein ima samo blagu analgetičku aktivnost i često uzrokuje mučninu i druge neželjene reakcije. Zna se da je aktivnost smanjena ili postoji odsustvo CYP2D6 u 7-9% populacije, usled čega pojedini pacijenti ne mogu da metabolišu kodein. Kao posledica toga, kod pacijenata ne dolazi do ublažavanja bola ali dolazi do povećanog ispoljavanja neželjenih reakcija kodeina.

Među najznačajnije lekove koji inhibiraju izoenzim CYP2D6 spadaju hinidin, fluoksetin, paroksetin i drugi lekovi. U lekove koji se primarno metabolišu posredstvom CYP2D6 ubrajaju se: triciklični antidepresivi, paroksetin, risperidon, venlafaksin, antipsihotici, pojedini β -blokatori (timolol, karvedilol, metoprolol), tamoksifen i drugi lekovi.

Primeri interakcija u čijoj su osnovi inhibicija metabolizma CYP2D6:

- Gospodin P.R., 77 godina, lečen je od psihotične depresije paroksetinom (40 mg/dan) i haloperidolom (10 mg/dan). Usled pojave tremora, neurolog mu je propisao levodopu i karbidopu (300/75 mg/dan) zbog sumnje na Parkinsonovu bolest. Nakon toga, pacijent je počeo da se žali na sve češće padove, što je rezultiralo povećanjem doze levodope i karbidope, kako bi se postigao bolji terapijski odgovor na simptome Parkinsonizma. Da li je opravdana primena svih navedenih lekova kod pacijenta?
Poznata je interakcija između selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina (SSRI, fluoksetin, paroksetin) i tricikličnih antidepresiva ili antipsihotika (haloperidol). Paroksetin je inhibitor izoenzima CYP2D6, koji je neophodan za metabolizam haloperidola. Usled inhibicije metabolizma pacijent je verovatno imao povišene koncentracije haloperidola, usled čega su se pojavili simptomi ekstrapiramidalnih neželjenih reakcija i tremor. Dakle, simptomi Parkinsonizma su zapravo bili izazvani primenom paroksetina i haloperidola i njihovim stupanjem u interakciju i zato nije potrebno uvoditi nove lekove (levodopu i karbidopu) za lečenje neželjene reakcije, već bi ispravnije bilo smanjiti dozu paroksetina ili obustaviti primenu haloperidola ukoliko je to klinički opravdano. Moguća alternativa je i zamena paroksetina antidepresivom koji nije jak inhibitor CYP2D6 (npr. venlafaksin).
- Fluoksetin i paroksetin su potentni inhibitori CYP2D6, ako se primenjuju zajedno sa tricikličnim antidepresivima (amitriptilin, nortriptilin) koji su substrati CYP2D6, dolazi do povećanja koncentracija tricikličnih antidepresiva i povećanog rizika od ispoljavanja neželjenih reakcija poput suvih usta, zamućenog vida, konstipacije i urinarne retencije.
- Gospođa D.H., 65-godina, primenjuje fluoksetin 40 mg, 1x1, u terapiji depresije, atorvastatin 80 mg, 1x1, u terapiji hiperlipidemije, lizinopril 20 mg, 1x1, za

hipertenziju. Zbog karcinoma dojke koji je nedavno operisala u terapiju je uveden tamoksifen 20 mg, 1x1. Od tada je primetila pojavu talasa vrućine, često je umorna i bole je zglobovi.

Interakcija: tamoksifen i antidepresivi (bupropion, duloksetin, fluoksetin, paroksetin).

Pacijentkinje koje se leče od estrogen-zavisnog karcinoma dojke često primenjuju tamoksifen u periodu od 5 godina. Ukoliko se njima u terapiju uvede neki od gore navedenih antidepresiva, može se umanjiti klinička efikasnost tamoksifena, što je u kliničkim studijama pokazano da dovodi do smanjenog preživljavanja pacijentkinja. Mehanizam ove interakcije je inhibicija izoenzima CYP2D6 – umanjena aktivacija prekursora tamoksifena u aktivni metabolit. Nasuprot tome, kao posledica povišenih koncentracija tamoksifena ispoljile su se neželjene reakcije u vidu valunga, bolova u zglobovima i zamora. U cilju prevencije neželjenog ishoda, terapijsku alternativu u ovom slučaju predstavljaju antidepresivi poput citaloprama, desvenlafaksina, escitaloprama, fluvoksamina, sertralina i venlafaksina, koji u manjem stepenu inhibiraju CYP2D6 ili ne pokazuju značajnu aktivnost prema ovom izoenzimu.

Za izoenzim CYP2C9 se procenjuje da kod 1% populacije bele rase, enzimska aktivnost izostaje. Ovaj izoenzim je odgovoran za metabolizam varfarina, NSAID, uključujući i inhibitore ciklooksigenaze 2 (COX-2) i dr.

Azolni antimikotik flukonazol je potentni inhibitor CYP2C9 i ukoliko se primeni u kombinaciji sa varfarinom dolazi do povećanja koncentracije varfarina u krvi za najmanje 100%, smanjenja klirensa varfarina i izražene antikoagulacije.

Primeri interakcija:

- Pacijentkinja M.M., stara 74 godine, primenjuje varfarin 5 mg, 1x1 u terapiji atrijske fibrilacije. Pre 10 dana uveden je ciprofloksacin 500 mg, 2x1, 10 dana za lečenje urinarne infekcije. Rutinska provera INR-a pokazuje da je vrednost značajno povišena (10,5; ciljne vrednosti 2,5-3,5).

Interakcija: varfarin i amjodaron ili azolni antimikotici (flukonazol, mikonazol i vorikonazol) ili statini (fluvastatin, lovastatin, rosuvastatin, simvastatin) ili fibrati (gemfibrozil i fenofibrat) ili antibiotici (posebno sulfametoksazol/trimetoprim, metronidazol, makrolidi i hinoloni) ili antidepresivi (fluvoksamin, fluoksetin).

Ciprofloksacin kao i svi gore navedeni lekovi mogu inhibirati izoenzim CYP2C9 i usporiti metabolizam varfarina, što za posledicu može imati povišene koncentracije leka i povećan rizik od krvarenja. Antibiotici dodatno dovode do redukcije broja bakterija intestinalne flore, koja je neophodna za produkciju vitamina K.

U opisanom slučaju potrebno je obustaviti primenu varfarina, što će dovesti do smanjenja INR-a. Kada se postignu ciljne vrednosti INR-a može se nastaviti sa primenom varfarina u istoj dozi kao i pre (5 mg, 1x1).

Ostale intervencije: Povećati učestalost praćenja INR-a kada se uvode ili obustavljaju amjodaron ili azolni antimikotici, ili u slučaju korekcije doze. Pratiti pojavu znakova krvarenja poput modrica, krvavog sputuma, krvarenja iz desni i nosa, tamnog urina, crne stolice. Sa amjodaronom se maksimalni efekat interakcije očekuje nakon 8-12 nedelja. Po potrebi smanjiti dozu varfarina za 30-50% u periodu istovremene primene. Ako se varfarin uvodi pacijentima koji su već na terapiji amjodaronom, azolnim antimikoticima, statinima ili antidepresivima koristiti niže doze do pojave odgovora (konzervativni pristup).

Atorvastatin i pravastatin se smatraju boljim alternativama u odnosu na druge statine i fibrate, zato što nisu poznate klinički značajne interakcije sa varfarinom. Alternative u terapiji antibioticima su oralni penicilini i cefalosporini, sa njima nisu poznate klinički značajne interakcije. U slučaju da se ne koriste alternative važe iste preporuke za praćenje i prilagođavanje terapije kao i u prethodna dva primera. Sa sulfometoksazolom/trimetoprimom, ciprofloksacinom i makrolidima se preporučuje merenje INR svaki drugi dan. Skoro svi antibiotici su u pojedinim slučajevima stupali u klinički značajne interakcije sa varfarinom, stoga sa oprezom treba uvoditi ili isključivati bilo koji antibiotik u terapiju pacijenta koji primenjuje varfarin.

Takođe, iako se izoenzim CYP2C9 smatra najznačajnijim u metabolizmu varfarina, ne sme se zanemariti uloga izoenzima CYP3A4 i CYP1A2 obzirom da primena inhibitora i induktora navedenih izoenzima takođe može uzrokovati klinički značajne interakcije.

- Interakcija: varfarin i antiepileptici (karbamazepin, okskarbamazepin, barbiturati, fenitoin i primidon).

Navedeni antiepileptici su induktori izoenzima CYP3A4 i CYP2C9. Usled indukcije izoenzima od strane antiepileptika snižene su koncentracije i smanjena aktivnost varfarina.

Intervencija: ukoliko je neophodna istovremena primena, pratiti promene u terapijskom odgovoru prilikom uvođenja, obustavljanja ili korigovanja režima doziranja induktora. Za ispoljavanje efekta indukcije je najčešće potrebno vreme pa se intenzivnije praćenje terapije preporučuje nakon nekoliko nedelja. Za pacijente koji se već nalaze na terapiji antiepilepticima u momentu uvođenja varfarina, titrirati dozu prema postignutom terapijskom odgovoru.

Za izoenzim CYP2C19 je poznato da je odsutan kod 20-30% pripadnika Azijske rase. Ovaj izoenzim uključen je u metabolizam antiepileptika, diazepama, omeprazola i nekih tricikličnih antidepresiva.

Ketokonazol i omeprazol su inhibitori CYP2C19 i pokazuju potencijal za klinički značajne interakcije sa substratima CYP2C19 poput klopidogrela, diazepama i fenitoina.

Primer interakcije:

- 72-godišnji muškarac otpušten iz bolnice nakon lečenja infarkta miokarda. U terapiju su uvedeni, između ostalog, klopidogrel 75 mg, 1x1, ASK 75 mg, 1x1 i omeprazol 20 mg, 1x1. Da li postoji razlog za zabrinutost u pogledu terapije?

Interakcija: klopidogrel i omeprazol.

U poslednjih nekoliko godina predmet velikog interesovanja u stručnoj javnosti je interakcija između klopidogrela i omeprazola. Klopidogrel, koji se primenjuje u cilju sprečavanja formiranja tromba, je zapravo prekursor koji se metabolizmom posredovanim izoenzimom CYP2C19 i CYP3A4 transformiše u aktivni oblik. Nasuprot tome, inhibitor protonске pumpe omeprazol inhibira izoenzim CYP2C19, usled čega može doći do smanjenja efikasnosti klopidogrela. Interakcija se javlja i sa drugim inhibitorima CYP2C19 poput esomeprazola i cimetidina.

Intervencija: razmotriti neophodnost primene inhibitora protonске pumpe. Ukoliko postoji povišen rizik od krvarenja kod pacijenta razmotriti primenu H₂ antagonista (ranitidina ili famotidina) umesto inhibitora protonске pumpe u prevenciji krvarenja iz GIT-a. Takođe, moguće je primeniti i pantoprazol obzirom da, u poređenju sa omeprazolom, pokazuje značajno manji afinitet ka izoenzimu CYP2C19.

CYP1A2 je važan izoenzim u hepatičkom metabolizmu uključen u metabolizam teofilina (kao i CYP3A4 i CYP2E1), imipramina, propranolola i klopazina. Ovaj izoenzim je indukovano kod pušača, što može uzrokovati klinički značajne interakcije. Klirens teofilina, imipramina, propranolola i klopazina je povišen kod pušača i zato oni mogu imati potrebu za povišenim dozama ovih lekova. Nasuprot tome, ukoliko pacijent prestane sa pušenjem najčešće je potrebno smanjiti dozu leka.

Inhibitori CYP1A2 među koje se ubrajaju ciprofloksacin, fluvoksamin, amjodaron i dr. mogu povećati koncentracije lekova u plazmi koji se metabolišu posredstvom CYP1A2, što može povećati rizik od neželjenih reakcija.

Primer interakcije:

- Gospodin M.N., 72 godine primljen je u bolnicu zbog epileptičnog napada. U istoriji bolesti ne postoje podaci o epileptičnim napadima, pacijent boluje od hronične obstruktivne bolesti pluća od koje se leči teofilinom 250 mg 2x1. Pre 5 dana je uveden ciprofloksacin 500 mg 2x1, u terapiji urinarne infekcije.

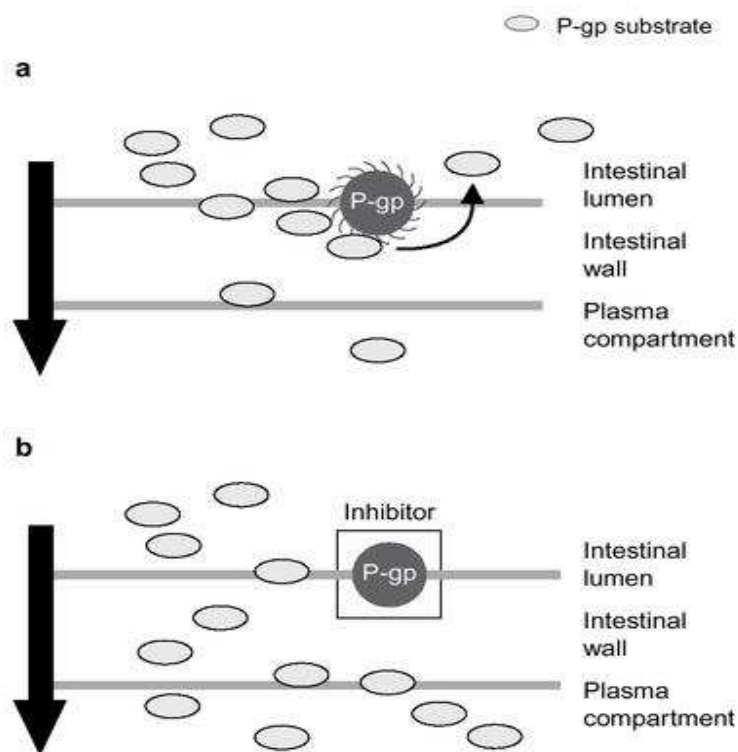
Interakcija teofilin i ciprofloksacin.

Inhibicijom izoenzima CYP1A2 ciprofloksacin je usporio metabolizam teofilina. Zbog uske terapijske širine verovatno je došlo do povišenja koncentracije teofilina izvan terapijskog opsega, što je za posledicu imalo pojavu konvulzija kod pacijenta. Interakcijama teofilina je potrebno posvetiti posebnu pažnju jer, osim mučnine i povraćanja, u simptome intoksikacije teofilinom se ubrajaju tahikardija, aritmije, pojačana diureza, konvulzije, pa čak i smrt. Obzirom da u metabolizmu teofilina učestvuju i izoenzim CYP3A4 moguće su brojne klinički značajne interakcije. Antibiotike iz grupe fluorohinolona i makrolida (izuzev azitromicina) treba izbegavati kod pacijenata koji primenjuju teofilin. Ukoliko je neophodno primeniti navedene lekove, treba razmotriti smanjenje doze teofilina na osnovu izmerenih koncentracija leka u krvi.

P-glikoprotein (P-gp)

P-gp igra značajnu ulogu u distribuciji i ekskreciji mnogih endogenih supstanci i lekova, posebno u GIT-u. Takođe, ovaj protein je odgovoran za sprečavanje prolaska lekova kroz krvno-moždanu barijeru. Zastupljen je u tkivima organa sa ekskretornom funkcijom poput bubrega i jetre i u ćelijama tkiva sa odbrambenom funkcijom poput creva, placente, krvno-testikularne i krvno-ovarijalne barijere. Usled ekskrecije lekova i drugih supstanci u žuč, urin i intestinalni lumen, uloga P-gp u organizmu se smatra zaštitnom (vidi sliku 1).

Lekovi koji se izdaju sa ili bez recepta, hrana i endogene supstance mogu biti supstrati, inhibitori ili induktori P-gp. Poznato je da su lekovi koji su supstrati za CYP3A4 izoenzim najčešće i supstrati za P-gp. Posebno je značajno preklapanje prisustva CYP3A4 izoenzima i P-gp u GIT-u. Kombinacija aktivnog efluksa putem P-gp i metaboličke biotransformacije putem CYP3A4 smanjuje biološku raspoloživost brojnih lekova. Lekovi poput verapamila, klaritromicina, eritromicina, itrakonazola, omeprazola i pantoprazola inhibiraju P-gp dok se u induktore ubrajaju rifampicin i kantaron.



Slika 1. Efekat inhibicije Pgp na resorpciju lekova.

- Lek koji se često dovodi u vezu sa interakcijama u čijoj osnovi leži indukcija ili inhibicija P-gp je digoksin. Pacijentima koji primenjuju digoksin uvek treba posvetiti posebnu pažnju, zato što digoksin ima usku terapijsku širinu i stupa u klinički značajne interakcije sa velikim brojem lekova. Poznato je da su pacijenti koji su istovremeno primenjivali digoksin i hinidin imali 2-3 puta veće koncentracije digoksina u plazmi i povećan rizik od ispoljavanja toksičnosti digoksina poput srčanih aritmija, anoreksije, poremećaja vida i slično.
- Poznato je da ciklosporin, eritromicin, klaritromicin, propafenon, itrakonazol, amjodaron, verapamil i diltiazem mogu dovesti do povišenih koncentracija digoksina. Iako mehanizam navednih interakcija nije u potpunosti razjašnjen, pretpostavlja se da je povezan sa funkcijom P-gp.

Ekskrecija

Većina lekova se, nakon metabolizma ili u nepromenjenom obliku, izlučuje putem bubrega. U procesu izlučivanja lekovi se filtriraju u glomerulima i nakon toga može doći do njihove reapsorpcije ili do sekrecije u tubule.

Primeri interakcija:

- Gospođa R.S., 63-godine, leči se od bipolarnе psihoze litijumom (1g/dan) u protekle tri godine. U terapiju hipertenzije je uveden hidrohloriazid (25 mg/dan). Nakon 7 dana, pacijentkinja je primljena u bolnicu sa simptomima konfuzije, letargije, anoreksije i povremenih mišićnih trzaja. Koncentracija litijuma je bila povišena. Nakon prijema obustavljeni su litijum i hidrohloriazid i započeta je alkalna diureza. Nakon 7 dana pacijentkinja se u potpunosti oporavila. Interakcija: litijum i tiazidni diuretici.

Poznata je interakcija litijuma i tiazida - tiazidi dovode do diureze i inicijalno do gubitka natrijuma, usled čega organizam pokušava da kompenzuje gubitak natrijuma u proksimalnim tubulama. Obzirom da se natrijum i litijum reasorbiraju na isti način, doći će do zadržavanja i litijuma i ispoljavanja njegove toksičnosti, što se desilo kod pacijentkinje. U praksi je potrebno, ukoliko se uvode tiazidi u terapiju, titrirati dozu litijuma prema serumskim koncentracijama leka ili prema kliničkoj slici pacijenta.

- Probenecid, povećava serumske koncentracije i produžava aktivnost penicilina usled blokade njihove tubularne sekrecije. Ovakve interakcije su primer korišćenja interakcije kao terapijske prednosti.

Najvažnije interakcije kod starijih pacijenata

Stariji pacijenti imaju najveći rizik od ispoljavanja neželjenih događaja uzrokovanih interakcijama lekova. Istraživanja pokazuju da je oko 35% starijih pacijenata imalo neželjene reakcije usled interakcija lekova, usled čega je većina zatražila medicinsku pomoć. Smatra se da se 28% neželjenih događaja moglo prevenirati prilagođenom terapijom u ovoj populaciji.

Faktori koji doprinose pojavi neželjenih događaja upravo u starijoj populaciji su: učestala istovremena primena više lekova i pojačana osetljivost na lekove usled fizioloških promena (promene u raspodeli masnog tkiva, slabljenje funkcije jetre i bubrega i sl.).

Na osnovu učestalosti primene određenih lekova kod starijih pacijenata, kao i potencijala tih lekova da uzrokuju neželjene posledice, izdvaja se lista najvažnijih 10 interakcija u ovoj populaciji. Usled individualne varijabilnosti, neželjene reakcije se neće ispoljiti kod svakog starijeg pacijenta koji primenjuje lekove koji stupaju u interakciju. Međutim, ove interakcije mogu uzrokovati veoma štetne posledice, pa se preporučuje njihovo izbegavanje, korigovanje režima doziranja po potrebi, praćenje pacijenta ili preduzimanje drugih odgovarajućih mera.

Među 10 najvažnijih interakcija lekova kod starijih ubrajaju se sledeće:

1. Varfarin – NSAID (ne odnosi se na COX₂ inhibitore)
2. Varfarin – sulfametoksazol/trimetoprim,
3. Varfarin – makrolidi
4. Varfarin – hinoloni
5. Varfarin – fenitoin
6. ACE inhibitori – suplementi kalijuma
7. ACE inhibitori – spironolakton
8. Digoksin – amjodaron
9. Digoksin – verapamil
10. Teofilin – hinoloni

Interakcije sa varfarinom i interakcija teofilin-hinoloni su detaljno obrađene u prethodnom tekstu. U tabeli 3 su rezimirane ostale interakcije koje se najčešće javljaju u starijih.

Tabela 3. Najčešće interakcije kod starijih pacijenata (izuzev interakcija sa varfarinom i teofilinom).

Interakcija: ACE inhibitori i suplementi kalijuma ili spironolakton.

Efekat: povišene koncentracije kalijuma – promene u EKG-u.

Mehanizam interakcije: usled inhibicije angiotenzin konvertujućeg enzima smanjena je produkcija aldosterona i potencijalno smanjena ekskrecija kalijuma. Sa spironolaktonom se pretpostavlja aditivni efekat.

Intervencije: pre uvođenja spironolaktona, ACE inhibitora ili suplementa kalijuma u terapiju proveriti koncentracije kalijuma. Ukoliko nije moguće izbeći istovremenu primenu leka i kalijuma, pratiti koncentracije kalijuma u serumu i serumski kreatinin. Po potrebi smanjiti dozu kalijuma.

Interakcija: digoksin i amjodaron

Efekat: toksičnost digoksina.

Mehanizam interakcije: nije razjašnjen. Pretpostavlja se da amjodaron smanjuje klirens digoksina. Takođe je moguće da postoji aditivni efekat na sinusni čvor.

Intervencije: Pre uvođenja amjodarona u terapiju odrediti koncentraciju digoksina. Zatim smanjiti dozu digoksina za 50% i pratiti koncentracije digoksina jedanput nedeljno, nekoliko meseci. Ukoliko nije moguće meriti koncentracije digoksina, mogu se pratiti znaci i simptomi toksičnosti digoksina (abdominalni bol, anoreksija, zamućen vid, bradikardija, konfuzija, delirijum, depresija, dijareja, dezorijentacija, zamor, halucinacije, vrtoglavice, povraćanje i sl.). Ukoliko se takvi znaci i simptomi ispolje, potrebno je razmotriti smanjenje doze digoksina.

Interakcija digoksin i verapamil

Efekat: toksičnost digoksina

Mehanizam interakcije: Sinergistični efekat usporavanja provođenja impulsa i kontraktilnosti mišića, što može dovesti do bradikardije i srčanog bloka. Pretpostavlja se da inhibicija P-gp od strane verapamila takođe može uticati na interakciju.

Intervencija: praćenje rada srca putem EKG-a. Razmotriti neophodnost primene verapamila i digoksina. Ukoliko nije moguće izbeći kombinaciju lekova pratiti znake toksičnosti digoksina i smanjiti dozu po potrebi.

Interakcije lekova koji se izdaju sa i bez lekarskog recepta

U praksi je čest slučaj da pacijenti lekove koji se izdaju bez lekarskog recepta ne percipiraju kao „prave lekove“, ili ih smatraju u potpunosti bezbednim. Međutim, kao i svi drugi i ovi lekovi mogu stupiti u klinički značajne interakcije.

Primeri interakcija:

- Gospodinu R.F., 76 godina, je nedavno povišena doza valproinske kiseline na 2500 mg/dan, kako bi se postigla bolja kontrola epileptičnih napada. On uzima i ASK 500 mg/dan u terapiji bola. Međutim, pacijent se žali da su mu se u poslednjih nekoliko nedelja pogoršale vrtoglavice, teško mu je da stoji, čak je pre dva dana pao u pokušaju da ustane iz kreveta. Šta je uzrok navedenih simptoma?

Interakcija: ASK i antiepileptici (valproinska kiselina, fenitoin),

Poznato je da ASK, usled kompeticije, može smanjiti vezivanje valproinske kiseline i fenitoina za proteine plazme. Iz tog razloga, kod pacijenta je najverovatnije povišena slobodna (aktivna) frakcija valproinske kiseline, što dovodi do povećanog rizika od ispoljavanja neželjenih reakcija, u ovom slučaju vrtoglavice koja može

imati teške posledice kod starijih pacijenata, ukoliko nakon pada dođe do frakture. Moguće intervencije u ovom slučaju ogledaju se u smanjenju doze valproinske kiseline ili zamene ASK paracetamolom.

- Pacijentkinja S.L, 38 godina, leči se od depresije fluoksetinom (60 mg/dan). Pre dve nedelje je dobila grip praćen kašljem, zbog koga je počela da uzima antitusik dekstrometorfan sirup. U poslednjih nekoliko dana se oseća loše: ima tahikardiju, drhtavicu, mučninu uz povremeno povraćanje i simptome ukočenosti. Zašto?

Interakcija: dekstrometorfan i antidepresivi (triciklici, SSRI i dr.).

Kao što je već navedeno fluoksetin je inhibitor izoenzima CYP2D6, preko koga se metabolizuje dekstrometorfan. Oba leka deluju na serotoninску aktivnost, fluoksetin inhibira ponovno preuzimanje serotonina dok dekstrometorfan može povećati aktivnost serotoninских 5-HT_{1a} receptora. Usled farmakodinamskog sinergizma, odnosno hiperstimulacije serotoninских receptora, može doći do pojave serotoninског sindroma, koji se karakteriše simptomima kao što su: iritabilnost, poremećaj svesti, konfuzije, halucinacije i koma, autnomna disfunkcija poput tahikardije, hipertermije, drhtavice, promene u krvnom pritisku, midrijaze, hiperrefleksije, mioklonusa, tremora, ukočenosti, ataksije, grčeva u stomaku, mučnine, povraćanja i dijareje.

Obzirom na moguće fatalne posledice, ovu interakciju treba izbegavati.

- Interakcija: ASK i insulin ili derivati sulfonilureje (glibenklamid, gliburid i sl.). Poznato je da salicilati mogu povećati sekreciju insulina i mogu povećati efikasnost derivata sulfonilureje. Kao posledica navedenih interakcija može se javiti hipoglikemija. Ukoliko se pacijentima sa dijabetesom uvodi ASK (75 mg) radi prevencije kardiovaskularnih događaja, moguće je da se javi potreba za prilagođavanjem doze insulina/antidijabetika na osnovu izmerenih koncentracija glukoze. Ukoliko pacijent želi da ASK koristi u terapiji bola ili povišene temperature, treba mu savetovati alternative poput paracetamola.
- NSAIL mogu smanjiti efikasnost β - blokatora i diuretika usled farmakodinamskog antagonizma. Takođe, NSAIL mogu smanjiti ekskreciju litijuma, što može uzrokovati toksičnost.

Interakcije sa biljnim lekovitim proizvodima

Prema važećim zakonskim aktima u našoj zemlji u biljne lekovite proizvode se ubrajaju biljni lekovi i tradicionalni biljni lekovi.

Istraživanja u SAD pokazuju da najmanje 15% pacijenata na konvencionalnoj farmakoterapiji, primenjuje biljne lekovite proizvode. Pacijenti često veruju da je upotreba biljnih lekovitih proizvoda, obzirom na njihovo prirodno poreklo, bezbedna. Međutim, poznato je da ovi proizvodi mogu stupati u klinički značajne interakcije sa konvencionalnim lekovima, što može rezultirati ozbiljnim neželjenim ishodom po zdravlje pacijenata. U praksi je zabeležen veliki broj interakcija lek/biljni lekoviti proizvod, ali je nažalost nedovoljno kliničkih studija koje pružaju pouzdane dokaze o prirodi interakcija.

- Varfarin je lek sa kojim je zabeleženo najviše interakcija prilikom istovremene primene sa biljnim lekovitim proizvodima. Zbog povećanog rizika od krvarenja treba izbegavati istovremenu primenu sa lekovitim proizvodima na bazi ekstrakata lista ginka (*Ginkgonis folium*), praška lukovice belog luka (*Allii sativi bulbi pulvis*), herbe i ekstrakata herbe ždraljevine (*Meliloti herba*) i dr.

- Biljni lekovi na bazi ekstrakata herbe kantariona (*Hyperici herba*) mogu indukovati izoenzime jetre CYP3A4, i CYP2C9, CYP2C19 i/ili P-gp i tako dovesti do bržeg metabolizma i smanjene efikasnosti brojnih lekova. Kontraindikovani su kod pacijenata koji se leče imunosupresivima (ciklosporin, takrolimus), inhibitorima proteaze (amprenavir, indinavir i dr.), varfarinom, irinotekanom i drugim lekovima. Takođe, potreban je oprez prilikom istovremene primene sa simvastatinom, digoksinom, verapamilom, benzodiazepinima, amitriptilinom i metadonom. Ukoliko se primenjuju sa oralnim kontraceptivima, potrebna je dodatna zaštita u prevenciji neželjene trudnoće.
Biljni lekovi na bazi ekstrakata herbe kantariona mogu dovesti i do farmakodinamskih interakcija, potenciranjem serotoninskih efekata antidepresiva poput paroksetina, sertralina fluvoksamina, buspirona i dr.
Klinički značajne interakcije se mogu očekivati ukoliko je unos hiperforina veći od 1 mg/dan.
- Primena lekovitih proizvoda na bazi korena sladića (*Liquiritiae radix*) može umanjiti delovanje antihipertenziva. Usled dugotrajne primene može doći do hipokalemije što može dovesti do toksičnosti digoksina i interakcije sa lekovima koji produžavaju QT-interval. Pogoršanje hipokalemije može nastati ukoliko se u terapiji primenjuju tiazidni diuretici, kortikosteroidi i drugi lekovi koji dovode do gubitka kalijuma.
- Zabeležene su i interakcije sa biljnim lekovitim proizvodima koje se dešavaju u procesu resorpcije poput smanjene resorpcije gvožđa, magnezijuma i kalcijuma usled primene biljnih droga bogatih taninima ili uopšteno smanjenje resorpcije lekove nakon primene biljnih laksana sa sluzima (poput semena lana, *Lini semen*).

Interakcije lekova sa hranom

Hrana i nutrijenti mogu stupati u interakcije sa lekovima, što može dovesti do neželjenih ishoda. O interakciji hrana/lek govorimo kada hrana, odnosno njena komponenta, utiče na efikasnost i/ili bezbednost leka u organizmu. Interakcija lek/nutrijent nastaje kada lek utiče na iskorišćenje nutrijenta od strane organizma. U faktore koji utiču na interakcije hrana/lek ili lek/nutrijent ubrajaju se: starost, pol, zdravstveno stanje, nutritivni status, broj lekova u terapiji i dr.

Interakcija hrane i leka se najčešće dešava u procesu resorpcije, usled čega se menja, najčešće smanjuje, efikasnost leka. Nutrijenti mogu uticati na efikasnost leka ili na njegovu ekskreciju. Lekovi koji se primenjuju oralno, resorbuju se u GIT-u i često se u tom procesu takmiče sa nutrijentima za resorpciju. Intestinalna mukoza je značajan metabolički organ za lekove poput ciklosporina, nifedipina i dr. čiji metabolizam zavisi od zdravstvenog statusa creva. Obzirom na prirodu metabolizma u GIT-u, uopšteno se može reći da zdravlje intestinalne mukoze najviše utiče na lekove koji se metabolišu izoenzimom CYP3A4 i zavise od P-gp.

Voće i povrće može uticati na metabolizam lekova indukcijom ili inhibicijom izoenzima CYP450.

- Krajem devedesetih godina XX veka je slučajno otkrivena interakcija soka od grejpfruta i felodipina. Utvrđeno je da je sok od grejpfruta inhibitor izoenzima CYP3A4 i CYP1A2 i da može uzrokovati smanjenje klirensa mnogih lekova poput ciklosporina, estrogena, benzodiazepina, simvastatina, sakinavira, buspirona i dr.

Takođe, pretpostavlja se da redovna primena soka od grejpfruta smanjuje ekspresiju CYP3A4 u gastrointestinalnom traktu i doprinosi interakcijama.

- Hrana bogata vitaminom K poput kupusa, prokelja, salate, spanaća, avokada, džigerice i dr. može antagonizovati dejstvo varfarina. Stoga je važno regulisati unos hrane bogate vitaminom K, kako bi se izbegle velike fluktuacije u unosu ovog vitamina.
- Povrće poput kupusa, brokolija i prokelja indukuje izoenzim CYP1A2 dok šargarepa i celer inhibiraju ovaj izoenzim. Obzirom da je CYP1A2 uključen u metabolizam lekova poput klozapina, teofilina i varfarina, pretpostavlja se da navedeno povrće može uticati na metabolizam lekova.
- Nasuprot tome, kofein je substrat za CYP1A2 pa lekovi koji inhibiraju ovaj izoenzim poput fluvoksamina ili cimetidina mogu dovesti do pojačanog efekta kofeina.
- Interakcije hrana/lek mogu biti i fatalne poput interakcije inhibitora monoamino oksidaze (MAOI) i hrane bogate tiraminom, koja može uzrokovati palpitacije, znojenje, glavobolje i hipertenzivne krize koje mogu rezultirati komom ili smrću usled moždanih krvarenja.
- Istraživanja su pokazala da hrana bogata glikoalkaloidima solanacea poput paradajza, krompira i plavog patlidžana, produžava dejstvo anestetika pa se ne preporučuje unos navedenih namirnica nekoliko dana pre hirurškog zahvata.
- Već je odavno poznato da tetracikline ne treba primenjivati sa mlekom i mlečnim proizvodima, zbog stvaranja helatnih kompleksa usled kojih je smanjena resorpcija tetraciklina. Međutim, u današnje vreme treba voditi računa i o preparatima za suplementaciju koji sadrže kalcijum.

Kao što je već napomenuto lekovi, kao i bolesti, mogu uticati i na nutritivni status pacijenta. Pojedini lekovi utiču na resorpciju nutrijenta dok drugi utiču na iskoristljivost odnosno izlučivanje nutrijenta posebno vitamina i minerala. Za razliku od interakcija hrana/lek koje se ispituju u preregistracionim kliničkim studijama i relativno lako otkrivaju u studijama faze IV kod hospitalizovanih pacijenata, interakcije lek/nutrijent je veoma teško prepoznati, utvrditi i pratiti. Nedostatak nutrijenta se može manifestovati posle više meseci ili godina i često je praćen nespecifičnim simptomima, koji se pripisuju bolesti ili procesu starenja organizma.

Primeri interakcija:

- Gospođa S.L., 67-godina primenjuje metformin 1000 mg, 2x1, i glibenklamid 5 mg 2x1. Vrednost HbA1c je 9.3%, zbog čega se razmatra uvođenje insulina u terapiju. Laboratorijski nalazi ukazuju na normalne vrednosti kalcijuma ali postoji nedostatak vitamina D. U terapiju se, umesto insulina, uvodi suplementacija vitaminom D (2000 IJ) i zakazuje se kontrola za 3 meseca. Nakon 3 meseca HbA1c iznosi 8,2%.
Istraživanja ukazuju na povezanost hipovitaminoze D vitamina i insulinske rezistencije. Suplementacija vitaminom D može dovesti do poboljšanja insulinske rezistencije i osetljivosti na insulin kod pacijenata sa nedostatkom vitamina D, što dalje može rezultirati smanjenjem vrednosti HbA1c i boljom kontrolom dijabetesa
- Smatra se da hronična terapija kardiovaskularnim lekovima najviše ugrožava nutritivni status. Iako je prepoznat efekat pojedinih diuretika na gubitak kalijuma, manje pažnje se posvećuje izlučivanju drugih elektrolita, minerala i hidrosolubilnih vitamina. Usled toga se često zanemaruje negativan uticaj diuretika na nutritivni

status koji za posledicu ima poremećaj rada srca. Tako npr. nedostatak tiamina, koji je neophodan za normalnu ishranu srčanog mišića i rad srca, zapažen je kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom koji su lečeni diureticima Henleove petlje. Nedostatak tiamina utiče na loš apetit koji dovodi do daljeg pogoršanja nutritivnog statusa.

- Smatra se da kortikosteroidi mogu uzrokovati nedostatak vitamina C, antibiotici usled disrupcije crevne flore mogu dovesti do manjka vitamina B i K. Salicilati i vitamin C se bore za ista mesta vezivanja, što uzrokuje nedostatak vitamina C, a sam vitamin C može smanjiti efikasnost antibiotika.
- Antiepileptici poput fenobarbitona, fenitoina i primidona mogu uzrokovati dijareju i smanjen unos hrane, što dalje može imati za posledicu smanjenu raspoloživost mnogih nutrijenata. Ovi lekovi takođe „troše“ vitamin D pa se može javiti potreba za suplementacijom. Takođe, mnogi antiepileptici smanjuju sadržaj folne kiseline. Međutim, suplementi folne kiseline utiču na koncentraciju ovih lekova u krvi što zahteva nadzor lekara i farmaceuta u toku suplementacije.
- Antacidi i H₂ blokatori – kod dugotrajne upotrebe mogu uzrokovati poremećaje u nutritivnom statusu usled neutralizacije ili smanjene produkcije hlorovodonične kiseline. Kod starijih pacijenata je fiziološki, usled smanjene produkcije hlorovodonične kiseline, smanjena resorpcija vitamina B₁₂. Primena antacida ili H₂ blokatora kod ovih pacijenata može dodatno pogoršati resorpciju vitamina B₁₂, pa se može javiti potreba za suplementacijom.
- Laksativi – skraćuju raspoloživo vreme resorpcije za nutrijente. Prekomerna upotreba laksativa može dovesti do nedovoljne raspoloživosti vitamina i minerala potrebnih za normalno funkcionisanje organizma. Laksativi takođe mogu povećati gubitak tečnosti i dovesti do dehidracije.

Značaj farmaceuta u ublažavanju posledica interakcija

Obzirom na sve složeniju farmakoterapiju pacijenata, raste i potencijal od ispoljavanja neželjenih ishoda klinički značajnih interakcija. Pažnju treba usmeriti na starije pacijente koji primenjuju lekove sa uskom terapijskom širinom, poput digoksina, varfarina, teofilina, litijuma i dr, jer je kod takvih pacijenata rizik od pojave neželjenog ishoda, usled interakcije, povišen. Za procenu potencijalnih interakcija važno je posedovati informacije o celokupnoj trenutnoj terapiji pacijenta i terapiji koja je u skorije vreme primenjivana. Posebnu pažnju posvetiti potencijalnim interakcijama lekova koji se izdaju na recept sa lekovima koji se izdaju bez lekarskog recepta, biljnim lekovima, hranom i dr.

Mnoge interakcije se mogu izbeći, ili intervencijom ublažiti, ukoliko farmaceut tome posveti pažnju i neophodno vreme.

Iako se neželjeni ishod interakcija pouzdano može izbeći jedino u slučaju obustave istovremene primene lekova koji stupaju u interakciju, to nije uvek moguće ili neophodno. U pojedinim slučajevima dovoljno je korigovati dozu jednog leka u toku trajanja interakcije. U drugim slučajevima potrebna je zamena leka u terapiji. O interakcijama treba voditi računa prilikom svake izmene u terapiji, bez obzira da li se radi o započinjanju terapije novim lekom, promeni doze, terapijskoj supstituciji, promeni načina primene ili obustavljanju primene leka.

Kliničko praćenje interakcija mora sadržavati prospektivne kontrole pacijenta, koje se vrše u odgovarajućim vremenskim razmacima, kako bi se omogućila blagovremena reakcija zdravstvenog tima, u cilju izbegavanja neželjenih ishoda interakcija. Pacijente koji imaju

povišen rizik od ispoljavanja interakcija i one koji primenjuju lekove sa uskom terapijskom širinom, potrebno je pratiti češće (ponekad i nedeljno) a posebno kada se uvode novi lekovi u terapiju ili obustavljaju postojeći. Iako zavisi od samih lekova, uopšteno se može reći da se potencijalno kliničko ispoljavanje interakcije lekova može očekivati nakon nekoliko dana. Ukoliko se posumnja na interakciju nakon dužeg vremena konstantne farmakoterapije, treba razmotriti eventualne izmene u načinu ishrane.

Literatura

1. Tatro D. Drug Interaction Facts™ 2008. Wolters Kluwer Health, St Louis, 2008.
2. Baxter K. Stockley's Drug Interactions. Royal Pharmaceutical Society, London. 2008.
3. British National Formulary. www.bnf.org
4. Izzo A, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs. *Drugs* 2009;69:1777-98.
5. Dresser GK, Bailey DG. A basic conceptual and practical overview of interactions with highly prescribed drugs. *Can J Clin Pharmacol* 2002;9:191-8.
6. Petrović S, Kukić-Marković J, Pavlović-Drobac M. Biljni lekoviti proizvodi: uslovi za bezbednu primenu. *Arh.farm.* 2012;62:119-35.
7. McCabe BJ. Prevention of food–drug interactions with special emphasis on older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:21–6.
8. Akamine D, Filho MK, Peres CM. Drug–nutrient interactions in elderly people. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:304–10.
9. Sorensen JM. Herb–Drug, Food–Drug, Nutrient–Drug, and Drug–Drug Interactions: Mechanisms Involved and Their Medical Implications. *J Altern Complem Med* 2002;8:293-308.
10. De Smet PAGM, Floor-Schreudering A, Bouvy ML, Wensing M. Clinical Risk Management of Interactions Between Natural Products and Drugs. *Curr Drug Metab* 2008;9:1055-62.