Interacţiunile medicamentoase în cardiologie

Catedra farmacologie şi farmacologie clinică
dr.hab.şt.med., profesor universitar –Nicolae Bacinschi

Iinteracţiunea medicamentoasă

Modificarea cantitativă şi/sau calitativă a efectelor unuia sau unor medicamente sub influenţa altuia sau altora.

Informaţia este numeroasă ce provoacă panică

Informaţia poate fi contradictorie

Nu orice interacţiune poate avea consecinţe clinice

Prezintă dificultăţi (îndeosebi cea farmaceutică şi farmacocinetică)

Uneori este slab argumentată

Utilizarea concomitentă a medicamentelor

Combinaţii indiferente

Combinaţii raţionale

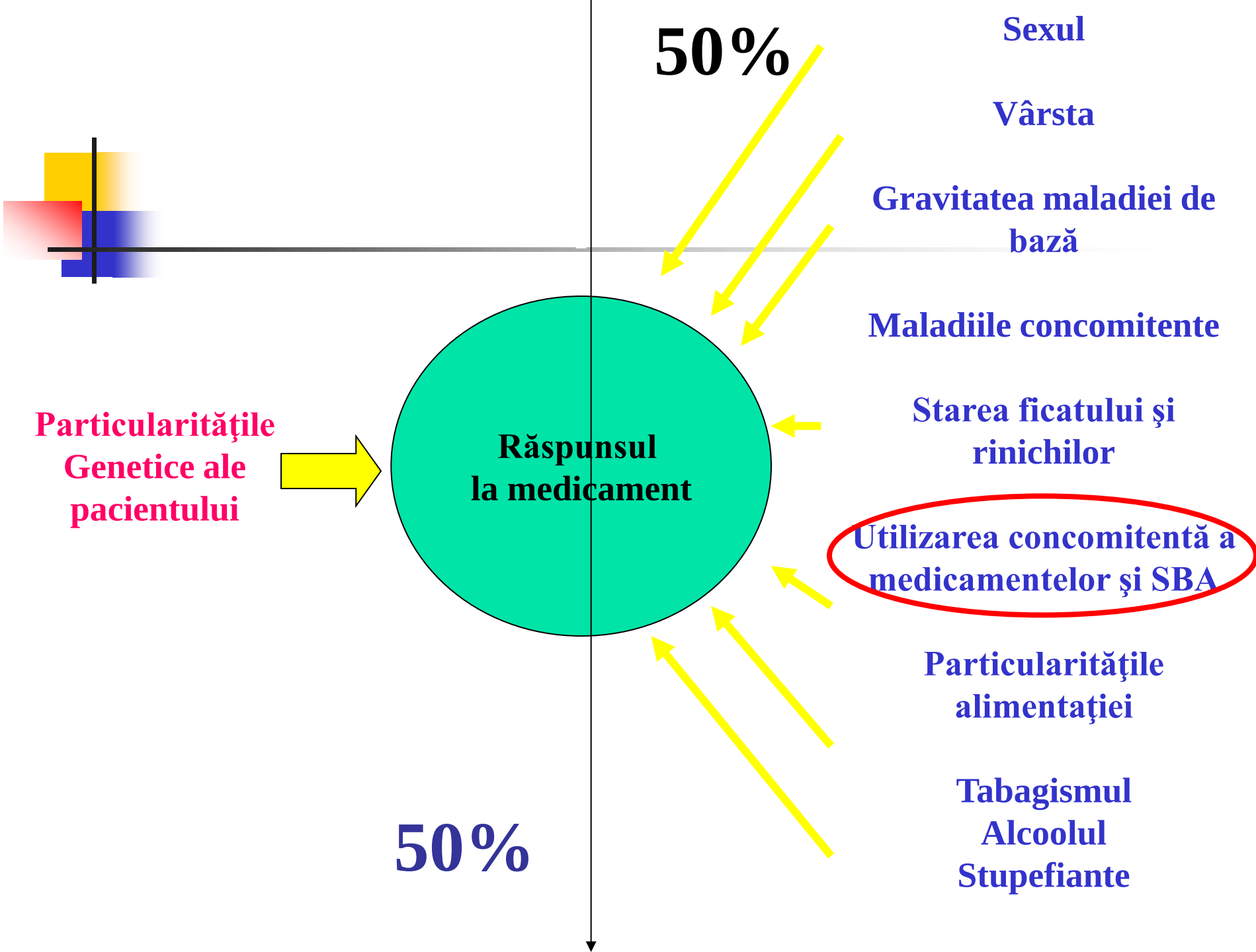
Vizita la medic

Combinaţii iraţionale

Combinaţii periculoase

Tipurile de interacţiuni farmacologice:

- **A – interacţiuni există dar fără importanţă clinică;**
- **B – importanţa clinică a intercaţiunilor nu s-a stabilit**
- **C – interacţiuni clinice potenţial importnate (se poate modifica efectul ce necesită corecţia dozelor)**
- **D – intercaţiuni clinice potenţial grave (asocierea nu se recomandă din cauza riscului de reacţii adverse sau ineficienţă terapeutică).**


50%
Sexul
Vârsta
Gravitatea maladiei de bază
Maladiile concomitente
Starea ficatului şi rinichilor
Utilizarea concomitentă a medicamentelor şi SBA
Particularităţile alimentaţiei
Tabagismul
Alcoolul
Stupefiante
Particularităţile Genetice ale pacientului
Răspunsul la medicament
50%

Interacţiunile medicamentoase

Pot fi cauzate de:

- Substanţele active
- Substanţele adjuvante
- Produsele alimentare
- Băuturile alcoolice
- Plantele medicinale
- preparatul însăşi

Motivele conştiintizării interacţiunilor

- Fiecare pacient administrează 4-5 sau 10-40 preparate
- Multe preparate combinate
- În ambulator administrează un şir de preparate (analgezice, laxative, hipnotice etc.) despre care nu informează medicul
- Pacienţii consultă mai mulţi medici
- Bătrînii au necesitate în mai multe grupe de preparate

Interacţiunile medicamentoase

În dependenţă de rezultatul interacţiunii ele pot fi:

- **cu efect pozitiv, când creşte eficacitatea şi inofensivitatea farmacoterapiei, ce stă la baza utilizării raţionale a asocierilor medicamentoase;**
- **cu efect negativ, când se reduce eficacitatea farmacoterapiei;**
- **cu efect potenţial periculos, când se reduce inofensivitatea farmacoterapiei cu dezvoltarea unor reacţii adverse periculoase pentru pacient.**

Interacţiunile medicamentoase

Farmaceutică
- Reacţii fizico-chimice

Farmacocinetică

- Modificarea concentraţiei
- preparatelor

Farmacodinamică
- Modificarea efectului şi mecanismelor la nivel molecular şi sistemic

INTERACŢIUNEA FARMACODINAMICĂ

Ea poate interesa 3 scopuri:

- **amplificarea efectelor dorite;**
- **completarea reciprocă a acţiunii interesate,**
- **micşorarea efectelor adverse;**

Asocierea de antihipertensive

- **Diuretice tiazidice+beta-AB – HTA fără afectarea organelor-ţintă;**
- **Diuretice tiazidice+IEC – HTA cu ICC, HTA sistolică izolată; HTA la bătrâni (HTA sistoilică izolată);**
- **Diuretice+BRA – HTA+hipertrofia ventricului stâng; HTA sistolică izolată; HTA+ICC;**
- **Diuretice+agonişti ai receptorilor imidazolinici (moxonidina)– în caz de contraindicaţii la asocierea beta-AB la diurerice;**
- **Diuretice + BCC dihidropiridinici – HTA sistolică izolată;**

Asocierea de antihipertensive

- **Alfa-AB+beta-AB – HTA malignă; HTA sistolică izolată (datorită hiperreactivităţii sistemului simpato-adrenal. Ca alternativă se pot asocia la alfa-AB clonidina, moxonidina, BCC nedihidropiridinici);**
- **Beta-AB+IEC – HTA la bolnavi după infarct miocardic, la prezenţa CI şi/sau ICC (eficacitatea cedează beta-AB+diuretice);**
- **BCC dihidropiridinici+beta-AB – HTA+CI;**
- **BCC+IEC – HTA cu nefropatie; HTA+CI sau ateroscleroza documentată;**
- **BCC dihidropiridine+BRA - HTA cu nefropatie; HTA+CI sau ateroscleroza documentată; HTA la bolnavii cu gută (efect uricozuric);**
- **IEC+BRA – HTA cu nefropatie diabetică sau glomerulonefrită (reduce mai efectiv proteinuria);**
- ***IEC+agoniştii imidazolinici – HTA cu activitatea majorată a SRAA şi sistemului nervos simpatic, inclusiv la pacienţii cu sindrom metabolic (patogenetic hiperactivitatea SNS).***

Asocierea de antihipertensive

- **Diuretice+beta-adrenoblocante+BCC – HTA malignă**
- **Diuretice+BCC+IEC – HTA+DZ cu hipertensiune sistolică izolată sau malignă;**
- **BRA+BCC+diuretice – HTA+DZ tip 2 sau HTA sistolică izolată**
- **IEC+alfa-adrenoblocante+agoniştii rec.imidazolinici – HTA+DZ sau sindrom metabolic;**
- **IEC+BCC+beta-adrenoblocante – HTA+cardiopatie ischemică**

Interacţiunea IEC cu medicamentele

- IEC + diureticele – potenţarea reciprocă a efectului
- IEC + economisitoare de potasiu, preparate de potasiu – risc de hiperkaliemie;
- IEC + alfa-AB - potenţarea efectului hipotensiv;
- IEC + vasodilatatoare – creşte efectul hipotensiv;
- IEC + glicozidele cardiace – controlul nivelului kaliului IEC + clonidina – IEC reduc eliminarea clonidinei la utilizarea preventivă a clonidinei;

Interacţiunea IEC cu medicamentele

- IEC + insulina, antidiabeticele orale – creşte efectul hipoglicemiant;
- IEC + AINS – micşorarea efectului hipotensiv;
- IEC + alopurinol, imunodepresive, citostatice, procainamida – risc de leucopenie;
- IEC + tetracicline – micşorarea absorbţiei tetraciclinelor;
- IEC + antaiacide – micşorarea absorbţiei IEC;
- IEC + anestezice generale – amplificarea efectului hipotensiv al IEC;
- IEC (enalapril) + analgezice opioide – creşterea efectului hipotensiv;
- IEC + simpatomimetice – reducerea efectului hipotensiv;

Asociere neraţională

IEC + **Acid acetilsalicilic**

Micşorarea efectului hipotensiv la bolnavii cu HTA

Creşterea spitalizării bolnavilor cu decompensarea insuficienţei cardiace cronice

Asocierea blocantelor receptorilor angiotensinici

- BRA+ spironolactona, triamteren, amilorid, asparcam, panangina, ciclosporina, trimetoprim, heparina, suplimente ce conţin potasiu – risc de hiperkaliemie;
- BRA + alprostadil, beta-AB, alfa1-AB, alfa2-AM cu acţiune centrală, diuretice, BCC, vasodilatatoare, nitraţi – creşterea efectului BRA;
- BRA +beta-AB – creşte riscul reacţiilor adverse (eficacitatea la bolnavii cu ICC nu s-a demonstrat);
- BRA + IEC nu este raţională (micşorează,efectul BRA);
- BRA + AINS – diminuarea efectului hipotensiv (retenţie de sodiu şi apă, dereglarea funcţiilor renale);
- BRA + estrogenii, anticoncepţionalele orale – micşorarea efectului hipotensiv (retenţia de sodiu şi apă);

Asocierea blocantelor receptorilor angiotensinici

- BRA + alcool – potenţarea efectelor alcoolului şi efectuilui hipotensiv al BRA;
- BRA + antidepresive, antipsihotice, anxiolitice, hipnotice – amplificarea efectului hipotensiv;
- BRA + litiu – creşte concentraţia Litiului în plasmă şi riscul efectelor adverse;
- BRA +alipurinol, imunodepresive – riscul inhibării măduvei spinării;
- BRA +insulina – creşte sensibilitatea la insulină ();
- BRA + rifampicina, fluconazol, ritonavir – micşorarea efectului hipotensiv;
- BRA + antiacidele, antisecretoarele – micşorarea efectului hipotensiv.

Interacţiunile beta-adrenobloantelor cu medicamentele

Asocieri raţionale.

- Beta-AB+alfa-AB – potenţarea efectului hipotensiv;
- Beta-AB+nitraţii **–** amplificarea efectelor hipotensiv şi antianginos cu reducerea efcetelor adverse;
- Beta-AB+diuretice – potenţarea efectului hipotensiv şi creşterea duratei acţiunii diureticelor (micşorarea secreţiei de renină);
- Beta-AB+BRA – amplificarea efectului hipoetnsiv;
- Beta-AB+procainamida, chinidina – eficacitate în tratamentul aritmiilor;

Asocieri permise:

- Beta-AB+BCC dihidropiridine – potenţarea efectelor

Interacţiunile beta-adrenobloantelor cu medicamentele

Asocieri neraţionale sau periculoase

- Beta-AB+BCC (verapamil, diltiazem) – se potenţează efectele adverse;
- Beta-AB+simpatoliticele - micşorează influenţele simpatice cu efecte adverse;
- Beta-AB+glicozidele cardiace – efectele adverse asupra cordului;
- Beta-AB+aceclidina, anticolinesterazice (neostigmina etc.), antidepresivele triciclice – potenţarea efectelor adverse asupra cordului;
- Beta-AB+IMAO – posibilitatea crizei hipertensive;
- Beta-AB+beta-AM, H1-antihistaminice, glucocorticoizii – micşorarea efcetelor acestora;
- Beta-AB+metilxantinele (teofilina, aminofilina) – diminuarea metabolismului cu cumularea metilxantinelor;
- Beta-AB+insulina, antidiabeticele orale – potenţarea hipoglicemiei şi mascarea simptomelor ei;
- Beta-AB+AINS – diminuarea reciprocă a efcetelor;
- Beta-AB+anticoagulantele indirecte – diminuarea efectelor anticoagulantelor

Interacţiunea farmacodinamică a nicotinei cu beta-AB

NICOTINA

Eliberarea adrenalinei din medulosuprarenale

Eliberarea Noradrenalinei din ganglionii simpatici

Creşterea efectului hipotensiv al beta-AB

Interacţiunile BCC cu medicamentele

- BCC+hipotensive – amplificarea efcetului;
- BCC+inhibitorii CYP-450 - ↑ conc. BCC datorită ↑biodisponibilităţii şi ↓metabolismului cu ↑efectelor farmacodinamice (excepţie amplodipina);
- BCC+inductorii CYP-450 - ↓conc. BCC;
- BCC+diureticele tiazidice - ↑efectului hipotensiv;
- BCC (verapamil, dilatiazem)+nitraţii - ↑efectului antianginos şi hipotensiv şi ↓tahicardiei reflectorii;
- BCC (verapamil, diltiazem)+glicozide cardiace - ↑conc.digitoxinei (deplasarea de pe proteine) şi digoxinei (↓secreţiei tubulare);
- BCC (verapamil, dialtiazem)+antiaritmice Ia – efectele negative asupra cordului, tahicardie de tip re entry;
- BCC (verapamil, dialtiazem)+amiodarona – pericol de stop cardiac;
- BCC (dihidropiridina)+nitraţii – amplificarea efectului antianginos şi tagicardiei, risc de hipotensiune;

INTERACŢIUNEA FARMACODINAMICĂ

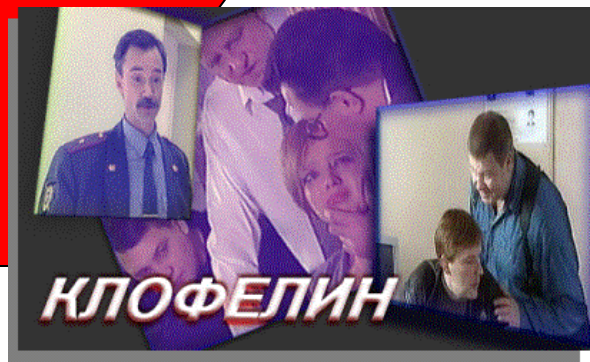
acţiuni nedorite (neintenţionate) nu pot fi prevăzute,

- **diureticele + antiinflamatoarele nesteroidiene → micşorarea efectului diuretic;**
- **diureticele + andiabeticile, antigutoasele→ reduce controlul diabetului zaharat sau gutei;**
- **diureticele, laxativele + antiaritmicele → micşorarea efectului antiaritmic;**
- **anticoagulantele indirecte + anticoncepţionalele → diminuarea efectului anticoagulant prin creşterea factorilor coagulării.**
- **Diureticele tiazidice (hidroclortiazida etc.) şi de ansă (furosemid etc.) + glicozidele cardiace → ↑ toxicitatea glicozidelor din cauza hipokaliemiei şi hipercalciemiei**
- **Furosemid+glucocorticoizi → hipokaliemie cu aritmii**
- **Furosemid+aminoglicozide, vancomicină → creşte ototoxicitatea antibioticelor**

Interacţiunea farmacodinamică a alcoolului

ALCOOLUL + CLONIDINA

Colaps
Amnezie
Deces



Sucul de grapefruit

- Statine -atorvastatină, lovastatină sau simvastatină → risc de rabdomioliză (reparate alternative - pravastatina, fluvastatina sau rosuvastatina)
- dihidropiridine - felodipina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina sau nitrendipina →vasodilataţie excesivă (alternativă - amlodipina.
- verapamil → tulburări de conducere atrioventriculară,
- Clopidrogel → ↓ activităţii antiplachetare

Sucul de grapefruit

- losartanul blocant al receptorilor angiotensinici, poate fi redus cu sucul de grepfrut.
- poate creşte toxicitatea antiaritmicelor: amiodarona, chinidina, disopiramida sau propafenona şi carvedilolul utilizate în tratamentul aritmiilor şi insuficienţa cardiacă congestivă cronică.
- la interacţiunea cu sildenafil, tadalafil sau vardenafil poate determina vasodilataţie sistemică gravă, îndeosebi la asocierea cu un nitrat.

Interacţiunea farmacocinetică

Substanţele medicamentoase îşi pot modifica farmacocinetica la nivelul:

- **absorbţiei,**
- **distribuţiei,**
- **metabolismului,**
- **excreţiei.**

Interacţiunile medicamentoase la nivelul absorbţiei

Ele se reduc la:

- **Modificarea (majorarea sau micşorarea) cantităţii de substanţă medicamentoasă absorbită sau mai exact a fracţiei absorbite (F) din doza totală (D), adică biodisponibilităţii.**
- **Modificarea (majorarea sau micşorarea) vitezei de absorbţie.**

Absorbţia poate fi influenţată de

- **modificarea pH-ului sucurilor gastric şi intestinal;**
- **formarea unor complexe mai uşor sau mai greu absorbabile;**
- **modificarea transportului activ;**
- **metabolizarea în mucoasa gastrointestinală sau de flora microbiană;**
- **sindromul de malabsorbţie;**
- **creşterea sau micşorarea motilităţii gastrointestinale;**
- **modificarea circulaţiei sanguine a mucoasei gastrointestinale.**

P-glicoproteina

Substrate ale P-glicoproteinei sunt:

- **glicozidele cardiace (digoxina),**
- **blocantele canalelor de calciu (verapamil, diltiazem),**
- **Statinele (lovastatina),**
- **macrolidele,**
- **fluorchinolonele,**
- **antiretroviralele inhibitoare ale proteazei virale,**
- **imunodepresive,**
- **antitumoralele etc.**
- Inductorii:

-rifampicina, dexametazona, sunătoarea etc.

- Inhibitorii:

- amiodarona, claritromicina, eritromicina, cicloserina, ketoconazol, itraconazol, chinidina, verapamil, ritonavir etc.

Modificarea activităţii P-glicoproteinei sub influenţa preparatelor inductoare şi inhibitoare

INDUCTOR

Creşterea activităţii P-glicoproteinei

•Inhibarea absorbţiei
•Accelerarea eliminării
•Inhibarea penetrării
•prin bariere

Micşorarea concentraţiei medicamentului-substrat al P-glicoproteinei

Eficacitatea insuficientă a medicamentului-substrat al P-glicoproteinei

INHIBITOR

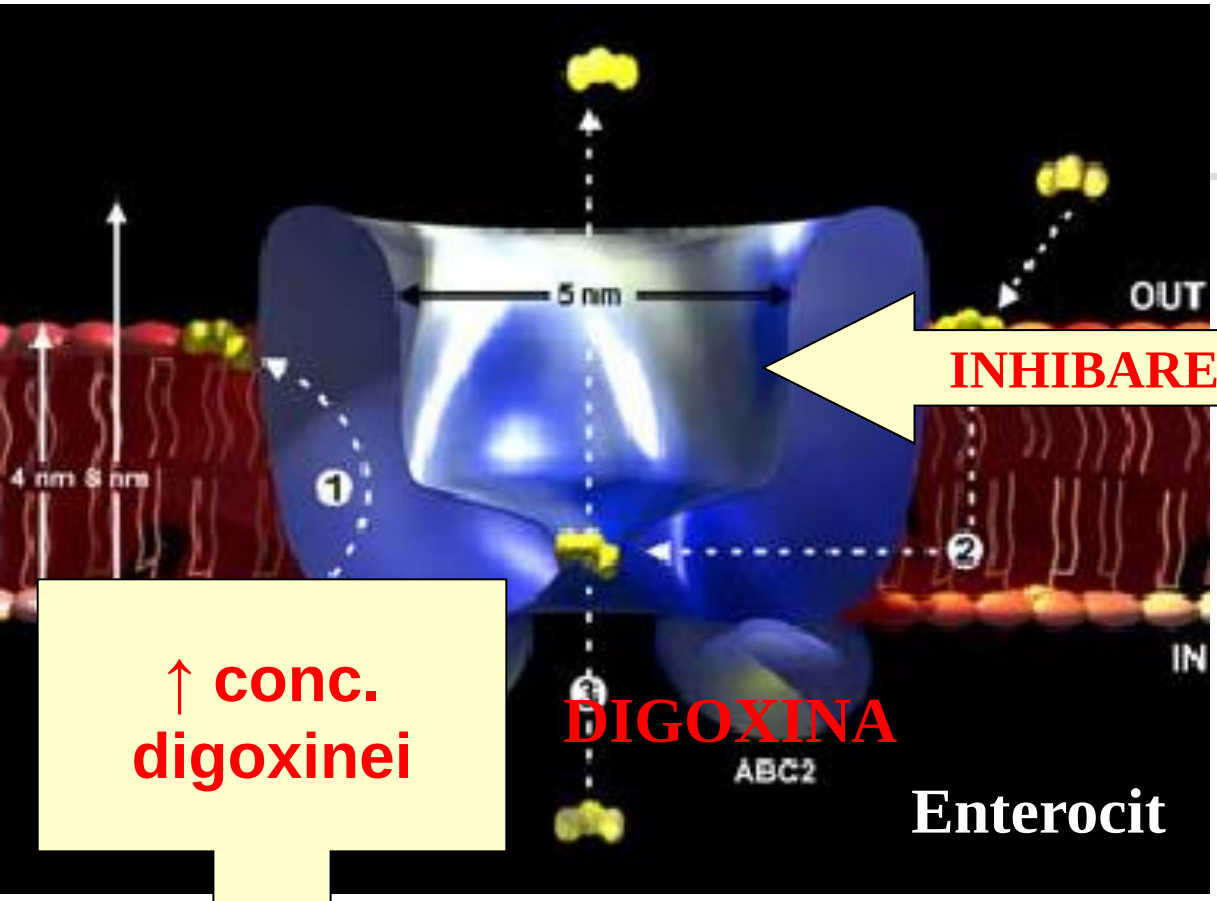
Micşorarea activităţii P-glicoproteinei

•Accelerarea absorbţiei
•Inhibarea eliminării
•Intensificarea penetrării prin bariere

Majorarea concentraţiei medicamentului-substrat al P-glicoproteinei

Reacţii nedorite a medicamentului-substrat al P-glicoproteinei

Interacţiunea digoxinei cu medicamente la nivelul glicoproteinei-P



INHIBAREA

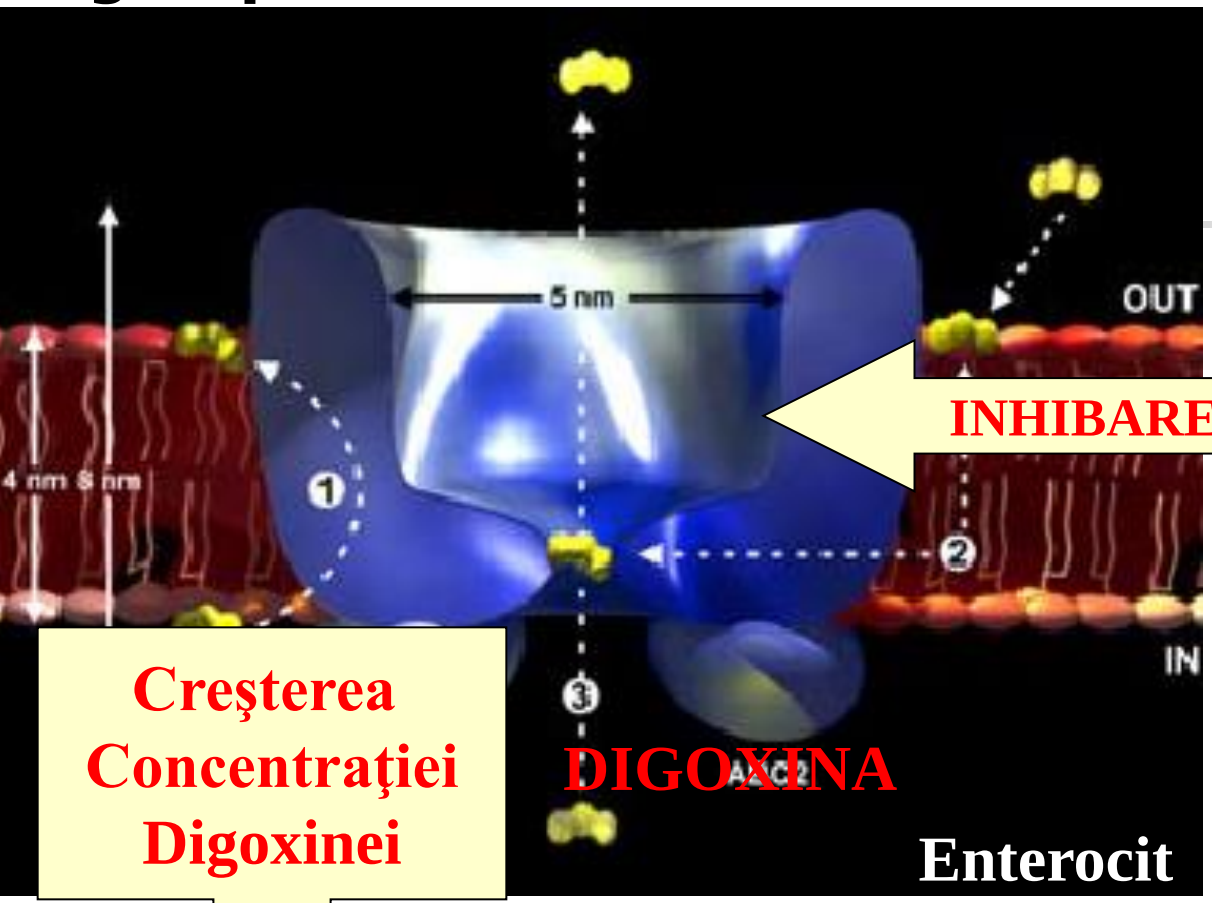
Chinidina
Verapamil
Spironolactona

DIGOXINA

↑ conc. digoxinei

Supradozarea cu digitalice

Interacţiunea suscului de grapefruit cu digoxina la nivelul P-glicoproteinei



INHIBAREA

Sucul de grapefruit

Creşterea Concentraţiei Digoxinei

Intoxicaţia digitalică

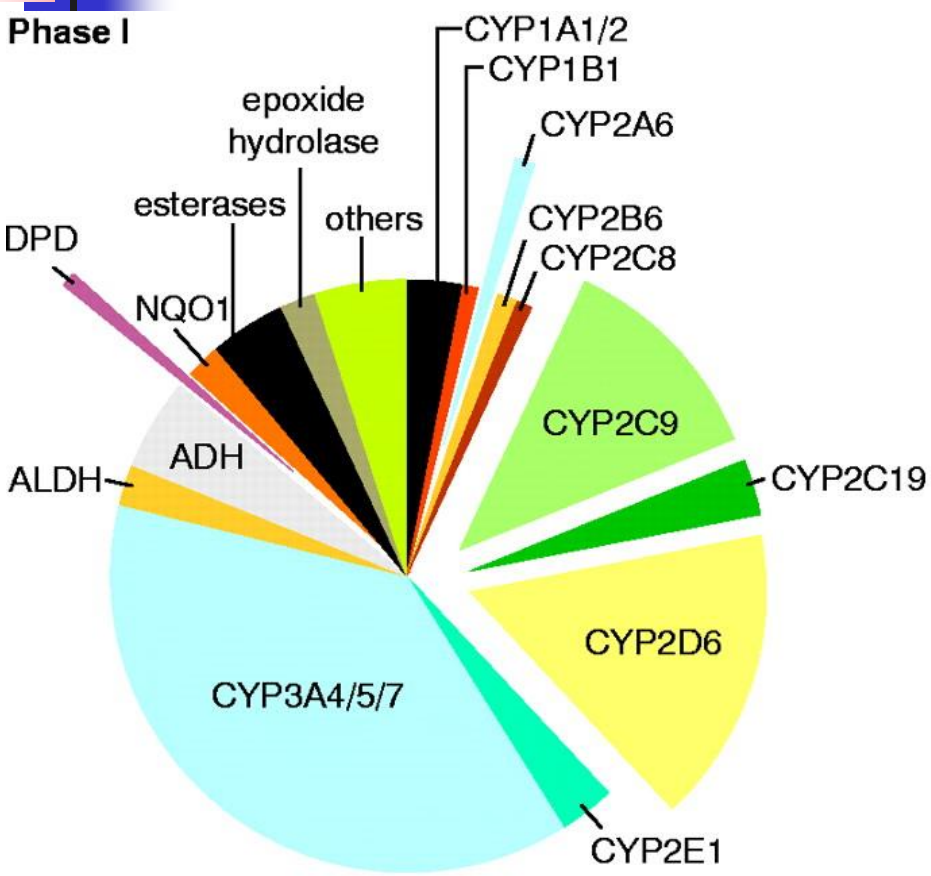
INTERACŢIUNEA LA NIVELUL DISTRIBUŢIEI

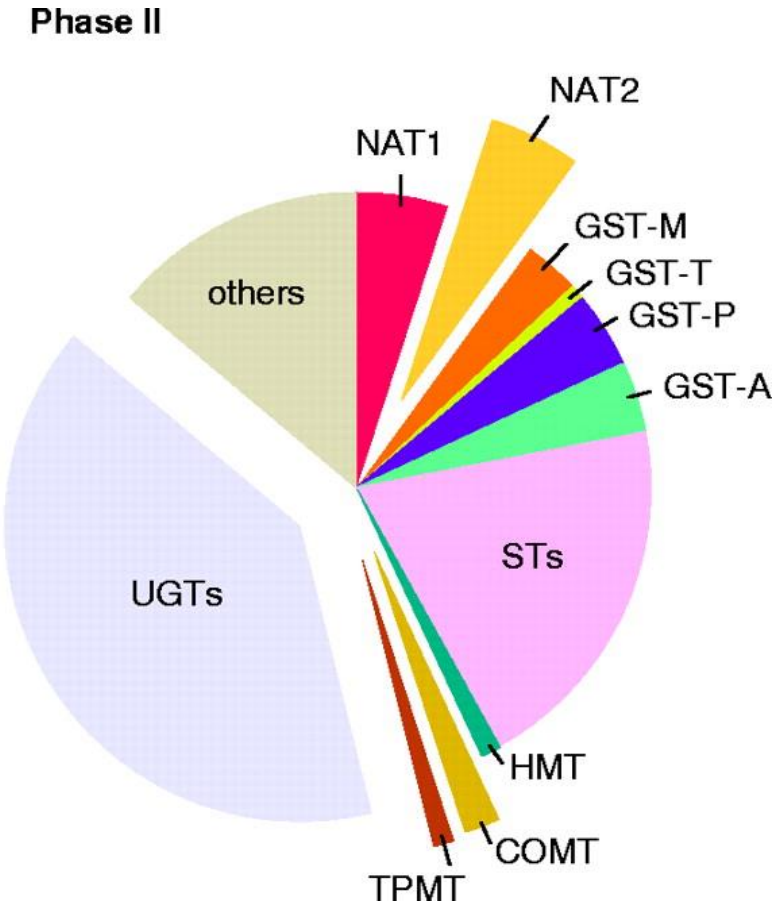
- Deplasarea de pe proteinele sanguine şi tisulare.
- Modificarea fluxului regional sanguin.
- Masa şi afinitatea ţesutului pentru medicament.
- Penetrarea prin bariere şi membrane (coeficientul de repartiţie sânge/ţesut).
- Lipofilitatea, dimensiunile şi masa moleculară a substanţei medicamentoase.

INTERACŢIUNEA LA NIVELUL METABOLISMULUI

- Interacţiuni prin inducţie enzimatică
- Interacţiunea prin inhibiţie enzimatică
- Influenţa asupra fluxului sanguin hepatic.

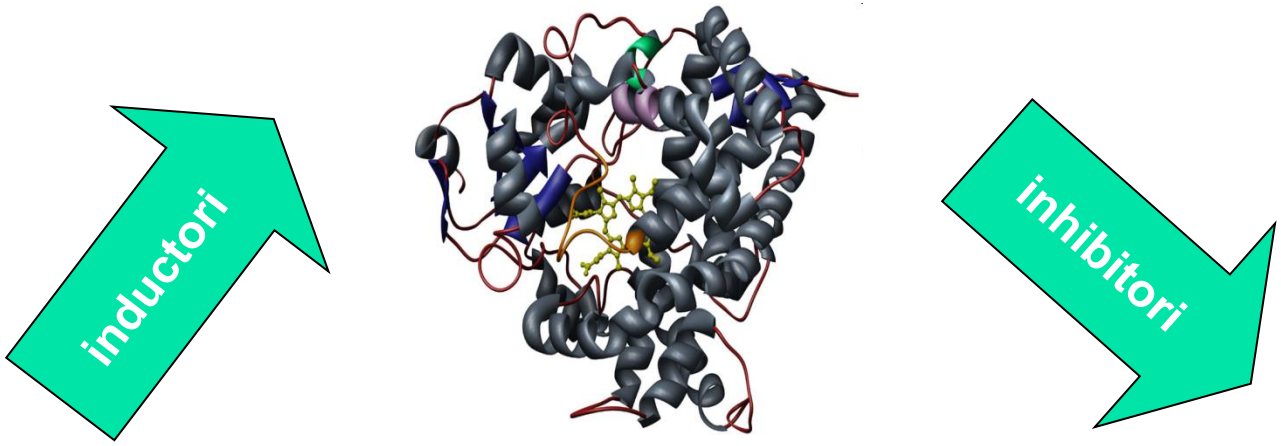
Enzimele implicate in metabolism





- **CYP P450 este o familie multigenică de enzime implicate în metabolizarea xenobioticelor (medicamente)** CYP 1-CYP 4 cu genotipuri: 1A1, 1A2, 1B1, 2C9, 2C19, 2C18, 2C8, 2E1, 2A6, 2A7, 2A13, 2B6, 2F1,2J2, 2D6, 3A4, 3A7, 3A5, 4B1, 4A11, diversificate filogenetic ca răspuns la modificările de mediu (dieta în principal) localizate în microzomii hepatici şi intestinali.

- 56% din 315 medicamente testate sunt metabolizate în primul rând prin acţiunea enzimelor CYP P450; CYP 3A4 (50%), CYP 2D6 (20%), CYP 2C9 şi CYP 2C19(15%) etc.



Modificarea activităţii izoenzimelor CYP-450 sub acţiunea medicamentelor

M-inductoare

↑ activităţii CYP

↓ conc. medicamentelor

Eficaictate Insuficientă a medicamentelor

M-inhibitoare

↓ activităţii CYP

↑ conc. M-susbtrate ale CYP

Reacţii adverse ale medicamentelor

Interacţiuni prin inducţie enzimatică

Ele pot fi cauzate de:

A. medicamente:

- **– fenobarbital şi alte barbiturice**
- **– anticonvulsivante (fenitoină, carbamazepină, primidonă, clorhidrat etc.);**
- **– tranchilizante (diazepam, clordiazepoxid, meprobamat etc);**
- **– H1-antihistaminice;**
- **– rimfampicină;**
- **– fenilbutazonă;**
- **– tolbutamidă etc.**

Interacţiuni prin inducţie enzimatică

B.substanţe chimice:

- – clofenotan (DDT), hexacloran;
- – aditivi alimentari;
- – benzopiren din fumul de tutun;
- – alcool etilic;
- – cafea etc.

C. Plante medicamentoase:

- pojarniţa

Interacţiuni prin inducţie enzimatică

Consecinţele inducţiei:

- **creşterea metabolismului, respectiv clearance-ului, şi micşorarea concentraţiei plasmatice cu diminuarea sau anularea efectelor terapeutice;**
- **accelerarea metabolizării unor substrate endogene (colesterol, steroizii, bilirubină etc).**
- **formarea de metaboliţi activi din substanţa iniţială neactivă cu beneficiul terapeutic sau cu risc de efecte toxice, precum şi de metaboliţi cu efecte diferite de preparatul iniţial.**
- **autoinducţia substanţei medicamentoase însăşi.**

Interacţiuni medicamentoase cauzate de modificarea activităţii CYP 3A4

- Substratele:

-BD <10% - lovastatina, simvastatina;

-BD 10-30% - atorvastatina, felodipina;

-BD 30-70% - amiodarona, diltiazem, losartan, nifedipina, amiodarona, diazepam etc.;

-BD >70% - amlodipina, chinidina, dexametazona etc.

- Inductorii:

- fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, rifampicina, dexametazona;

- Inhibitorii:

- ciclosporina, claritromicina, eritromicina, inhibitorii HIV-proteazei, fluconazol, ketoconazol, amiodarona, diltiazem etc.

Interacţiuni medicamentoase cauzate de modificarea activităţii CYP 2C9

- Substratele:

- fluvastatina, rosuvastatina, irbesartan, losartan, candesartan, fenitoina, warfarina, AINS (diclofenac, ibuprofen, naproxen), celecoxib;

- Inductorii:

- carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, etanol;

- Inhibitorii:

- atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, simvastatina, fluconazol, fluoxetina, amiodarona.

Interacţiuni medicamentoase cauzate de modificarea activităţii CYP 2D6

- Substratele:

- beta-AB (liposolubili - metoprolol, betaxolol, carvedilol, timolol, propranolol, oxprenolol, acebutolol , talinolol; lipo- şi hidrosolubili –bisoprolol, celiprolol, pindolol);
- Antidepresivele triciclice (amitriptilina etc.);
- ISRS (sertralina, fluoxetina, paroxetina etc.);
- Opioide (codeina, dextrometorfan, oxicodona etc.);
- Antipsihotice

- Inductorii:

Nu sunt cunoscuţi

- Inhibitorii:

- amiodarona, fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, chinidina

Inductori ai izoenzimelor CYP 450

- sunătoarea (*Hypericum perforatum*) – CYP 3A4, 2E1, 1A2;
- echinaceea (*Echinaceea purpurea*) – CYP 3A4 (ficat);
- ceaiul verde (*Camellia sinensis*) – CYP 3A4 (ficat);
- rosmarinul (*Rosmarinus officinalis*) – CYP 1A1, 1A2, 2B1, 2B2, 2E1, 3A4;
- hameiul (*Humulus lupulus*) – CYP 2B1, 2B6;
- iarba lămâioasă (*Cymbopogon citratus*) – CYP 2B1, 2B6;
- dafinul (*Laur nobilis*) – 2B1, 2B6;

Сычев Д.А. и др. 2006

Interacţiunea prin inhibiţie enzimatică

Cele mai tipice inhibitoare sunt:

A. medicamente:

- **cimetidina;** - **sulfinpirazona**
- **cloramfenicolul** – **eritromicina**
- **fenilbutazona** – **izoniazida**
- **alcoolul (intoxicaţie acută)** – **ketokonazolul**

B. plante medicamentaose

- **Sucul grapefruit**
- **Silybum marianum (silimarina sau carsil, legalon)**
- **Allium sativum (usturoi)**

Statinele şi CYP-450

- **CYP 3A4 – atorvastatina, lovastatina, simvastatina, cerivastatina;**
- **Indictori CYP-3A4** – barbiturice, grizeofulvina, dexametazona, carbamazepina, lansoprazol, omeprazol, rifabutina, rifampicina, fenitoina, ciclofosfamida, fumatul;
- **Inhibitori CYP-3A4** – amiodarona, acidul valproic, verapamil, diltiazem, nisoldipina, nitrepdipina, nifedipina, itraconazol, ketoconazol, claritromicina, eritromicina, ciclosporina, metronidazol,corticosteroizii, midazolam, sertralina, venlafaxina, fluvoxamina, fluoxetina, sucul grapefruit etc.

Statinele şi CYP-450

- **CYP 2C9 – fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina (parţial şi prin CYP-2C19);**
- **Inductorii CYP-2C9 -** barbiturice, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, troglitazona;
- **Inhibitorii CYP-2C9** – amiodarona, fluoxetina, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, co-trimoxazol, isoniasida, metronidazol, cimetidina, sulfapirazona etc.

Statinele şi riscul miopatiilor

Riscul creşte la utilizarea concomitentă cu:

- **Amiodarona,**
- **Macrolidele (eritromicina, claritromicina, azitromicina),**
- **Warfarina**
- **Sucul grapefruit (peste 250 ml/zi)**
- **Fibraţii, îndeosebi gemfibrozil,**
- **Digoxina**
- **Antivirale inhibitoare ale proteazei (amprenavir,indinavir,nelfinavir,ritonavir),**
- **BCC (verapamil, diltiazem),**
- **nefazodona,**
- **niacina (acidul nicotinic în doze mari),**
- **Azolii antimicotici (itraconazol, ketoconazol, fluconazol),**
- **sildenafil (viagra),**
- **Ciclosporina ,**

Rosuvastatina

- Statină hidrosolubilă cu hepatoselectivitate înaltă;
- Biodisponibilitate sistemică mică (penetrare limitată în ţesuturile extrahepatice) cu implicare minimă în metabolism a sistemului CYP (2C9) ce determină suportabilitatea bună;
- Nu s-au obţinut interacţiuni medicamentoase clinic semnificative cu inhibitoarele CYP;
- Sunt necesare precauţii la utilizarea cu ciclosporina, gemfibrozil, claritromicina, eritromicina, inhibitorii proteazelor (HIV) cu risc de reacţii adverse de tip farmacocinetic;
- Farmacocinetica rosuvastatinei se poate modifica de medicamentele inhibitoare ai proteinelor transportatoare ce determină penetrarea în ficat

Interacţiunea farmacocinetică a alcoolului. Influenţa alcoolului asupra metabolismului medicamentelor

ALCOOLUL

Utilizarea unică în doze mari

Utilizarea de durată în doze mici

Inhibarea tuturor izoenzimelor CYP-450

Inducţia CYP2E1

Inhibitori ai izoenzimelor CYP 450

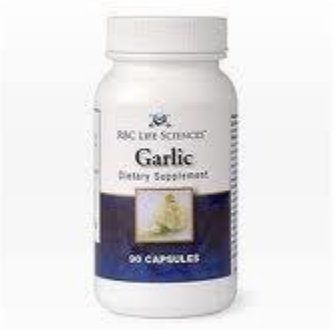
- grapefruitul (*Citrus paradisi*) – CYP 3A4, 2E1, 2C9;
- pomela (*Citrus grandis*) – CYP 3A4;
- portocale (*Citrus aurentium*)- CYP 3A4;
- laim (*Citrus aurentifolia*) – CYP 3A4;
- armurariu (*Siyibun mariamum*) – CYP 2C9, 3A4;
- echinaceea (Echinacea purpurea) –CYP 1A2, 2C9 (ficat), 3A4 (intestin);
- ceaiul verde (*Camellia sinensis*) – CYP 3A4 (intestin);
- usturoiul (*Allium sativum*) – CYP 2E1;
- romaniţa, muşeţel (*Matricaria chamomilla*) – CYP 3A4;
- lemnul dulce (*Glycyrrhiza glabra*) – CYP 3A4;
- eleuterococul (*Eleutherococcus senicosus)* – CYP 3A4;
- lămâiul chinezesc (*Schisandra fruit*) – CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4;
- angelica chinezească (*Angelica sinensis*) – CYP 3A4;
- urticaria (*Uncaria* tomentosa) – CYP 3A4;

Сычев Д.А. и др. 2006

Usturoiul

Alluim sativun

- prin conţinutul de dialilsulfide, este un inhibitor al CYP 2E1
- inhibă P-glicoproteina şi CYP 3A4 din intestin.
- a crescut parametrii farmacocinetici şi ASC) ↑biodisponibilitatea propranololului



Influenţa asupra fluxului sanguin hepatic.

substanţe medicamentoase, ce se supun aşa numitului „primul pasaj hepatic”.

- Alprenolol, labetalol, metoprolol, oxprenolol, propranolol;
- Morfina, pentazocina, fenacetina, acid acetilsalicilic, salicilamid
- Nitraţi, lidocaina, verapamil, etmozină, hidralazina
- Izoprenalina, rezerpina,
- Clorpromazina, imipramina, nortriptilina, metoclopramidă
- Metiltestosteron, aldosteron, cortizon

Influenţa asupra fluxului sanguin hepatic.

Preparatele medicamentoase ce vor micşora fluxul hepatic:

- norepinefrina, epinefrina, dopamina în doze mari,
- indometacina,
- cimetidina, ranitidina,
- labetalolul, propranololul,

vor reduce şi metabolismul substanţelor ce se supun ”primului pasaj hepatic”.

Influenţa asupra fluxului sanguin hepatic.

În acelaşi timp remediile ce măresc fluxul hepatic:

- izoprenalina, salbutamolul, dopamina în doze mici,
- fenobarbitalul,
- clonidina, fentolamina etc.,

vor micşora concentraţia plasmatică a aceloraşi preparate.

Vă mulţumesc pentru atenţie

«Totul este otravă, nimic nu este lipsit de toxicitate şi totul poate fi medicament. Doar doza face substanţa toxic sau medicament» (Paracels)

Vă dorim să selectaţi cât mai raţional medicamentele