Lékové interakce a diabetes

Interakční akademie
DrugAgency, a.s.

Ostrava
PharmDr. Josef Suchopár

metformin

rostliny a diabetes

duplicity a interakce

Věděli jste

že CBD (kanabidiol) v dávce 700 mg zvyšuje expozici dapagliflozinu o 126 %?

Já ne, studie byla publikována 12. 5. 2025, nyní už to vím.

CBD je silný inhibitor UGT1A9, což je enzym, který jako jediný metabolizuje dapagliflozin.

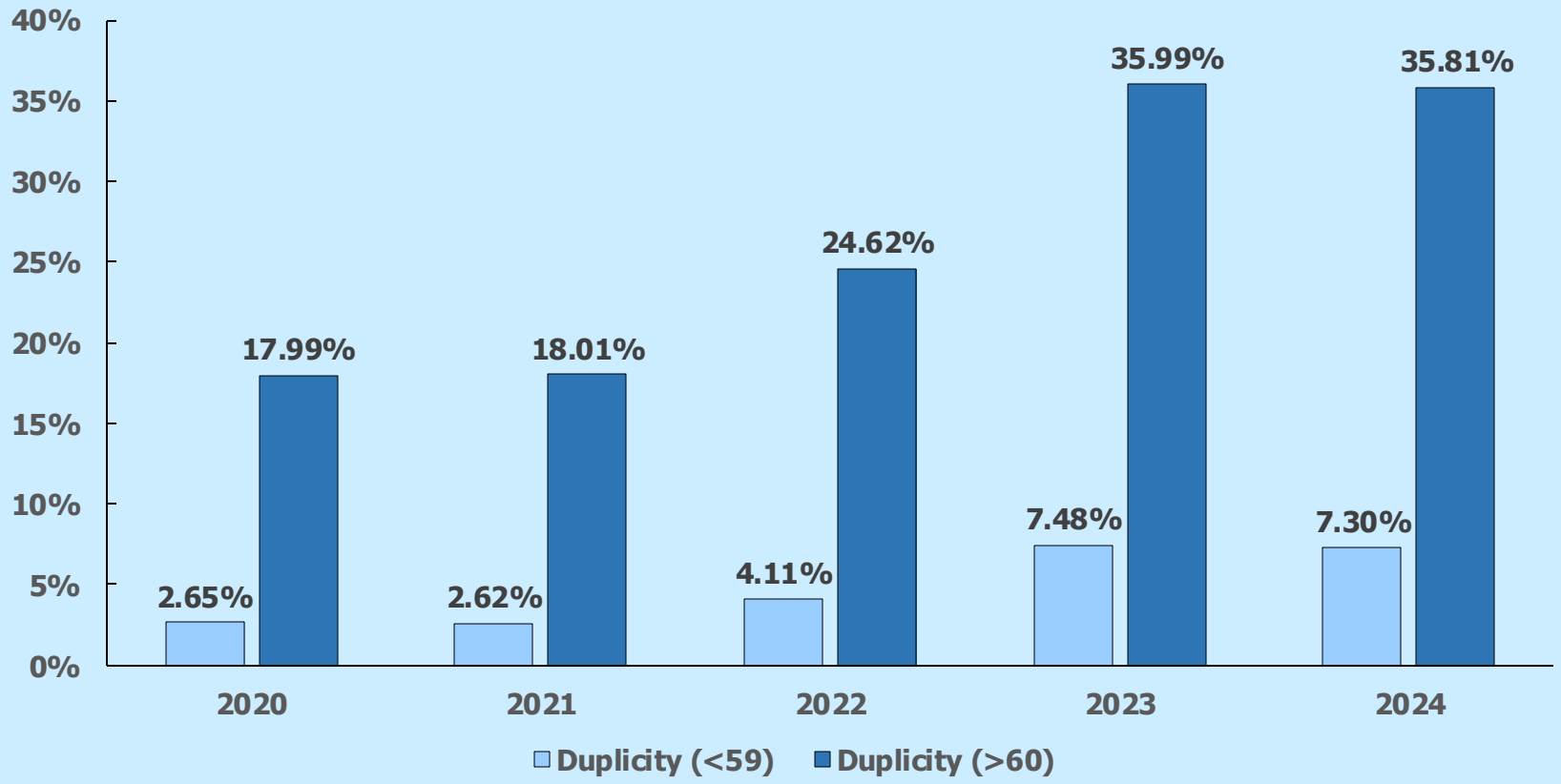
To už ale víme od roku 2013.

Zdroj: Bansal S et al: Drug Metab Dispos 2025; 53: 100096; Kasichayanula S et al: Diabetes Obes Metab 2013; 15: 280-283

zažíváme epidemii duplicit a lékových interakcí

Zdroj: Databáze lékových interakcí DrugAgency, 2025

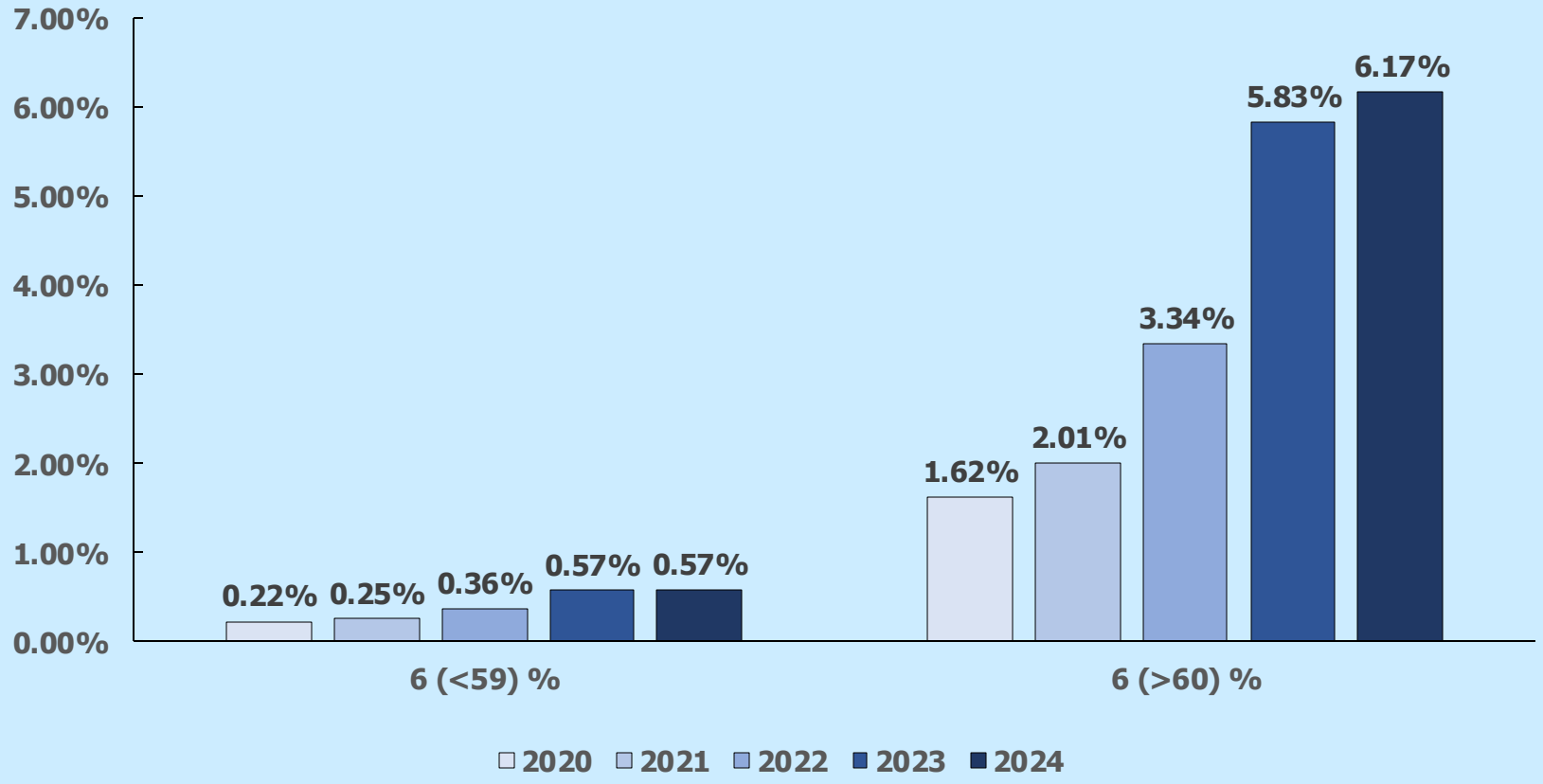
podíl pacientů s duplicitou



Zdroj: OZP, 2025 a Databáze lékových interakcí DrugAgency, 2025

Zdroj: Databáze lékových interakcí DrugAgency, 2025

podíl pacientů s lékovou interakcí „6“



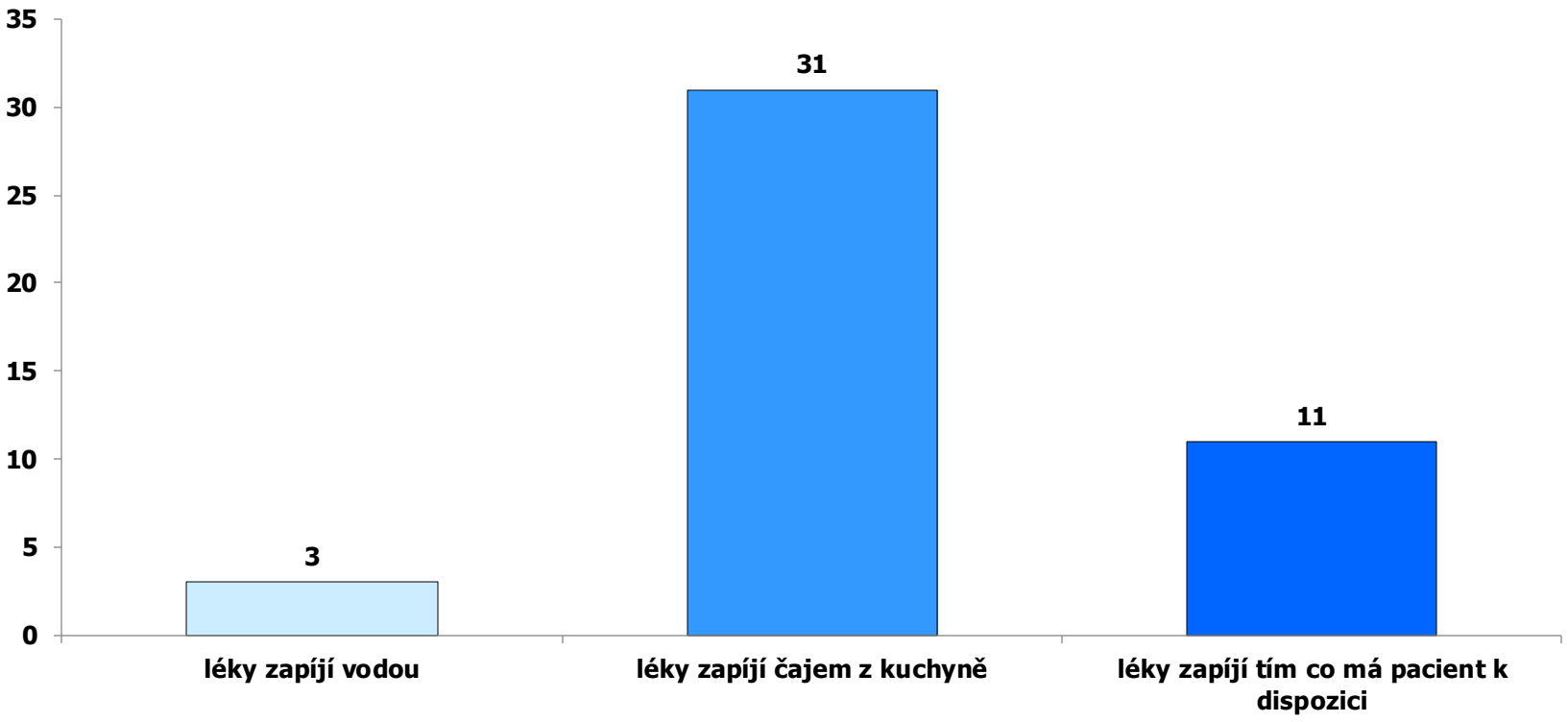
Zdroj: OZP, 2025 a Databáze lékových interakcí DrugAgency, 2025

Jaké jsou důvody tohoto vývoje?

a) Lékař se stal přítelem na telefonu.
b) Lékárník má motivaci zaměňovat léky.
c) Pacienti nemají o své zdraví zájem.
d) Jsou více polymorbidní a užívají více léků.
e) Nové léky mají vyšší interakční potenciál.
f) Pacientům nedáváme dobré příklady.

Zdroj: Suchopár J: Lékové interakce antidiabetik in Lékové interakce DrugAgency, 1. díl, 2024

Jak se zapíjejí léky v nemocnici



Zdroj: Suchopár J: dotazníkové šetření ve 45 nemocnicích ČR, 2025

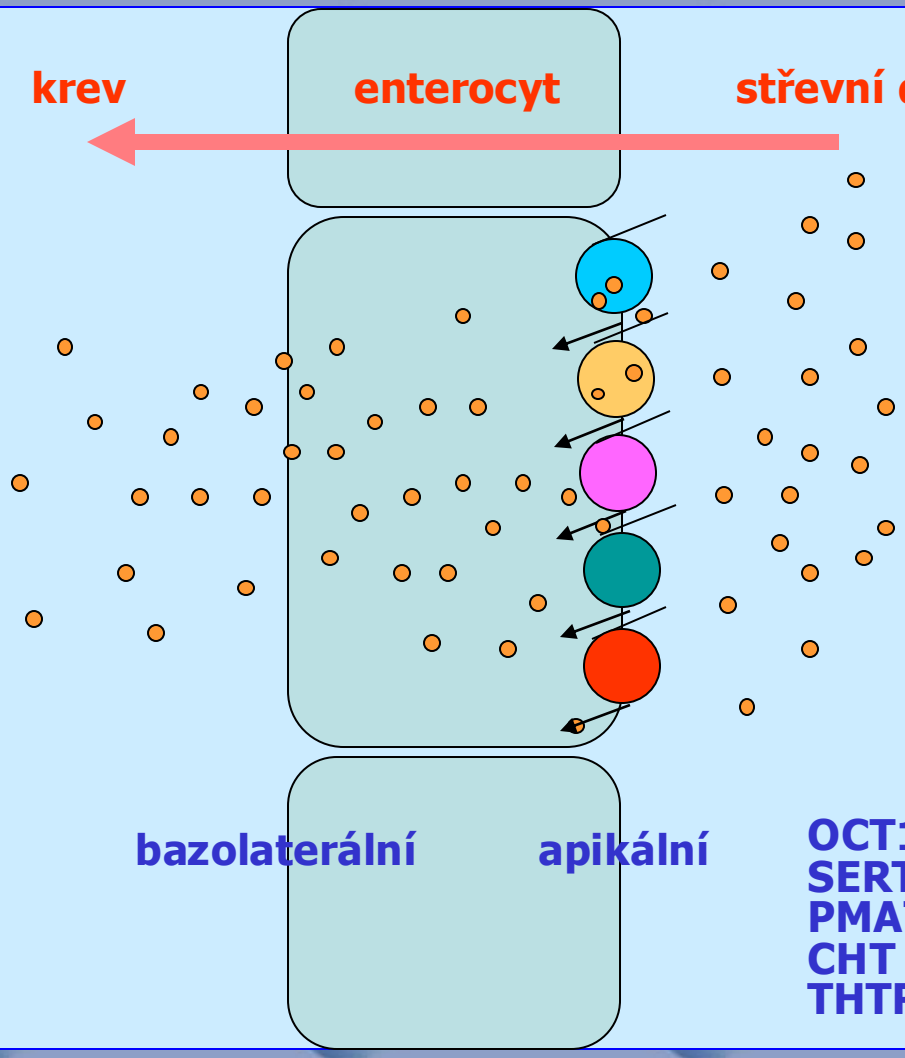
lékové interakce metforminu

metformin

a) nemetabolizuje se
b) je hydrofilní (logP -2,60)
c) rozsáhle se transportuje usnadněnou difúzí a aktivním transportem
d) má mnoho lékových interakcí, všechny na podkladě inhibice/indukce transportu
e) měly by se používat lékové formy XR, večer, po jídle, zapít nejméně 1 dl vody

Zdroj: Suchopár J: Lékové interakce antidiabetik in Lékové interakce DrugAgency, 2. díl, 2025, v tisku

Vstřebávání metforminu enterocytem



OCT1 (25 %)

SERT (20 %)

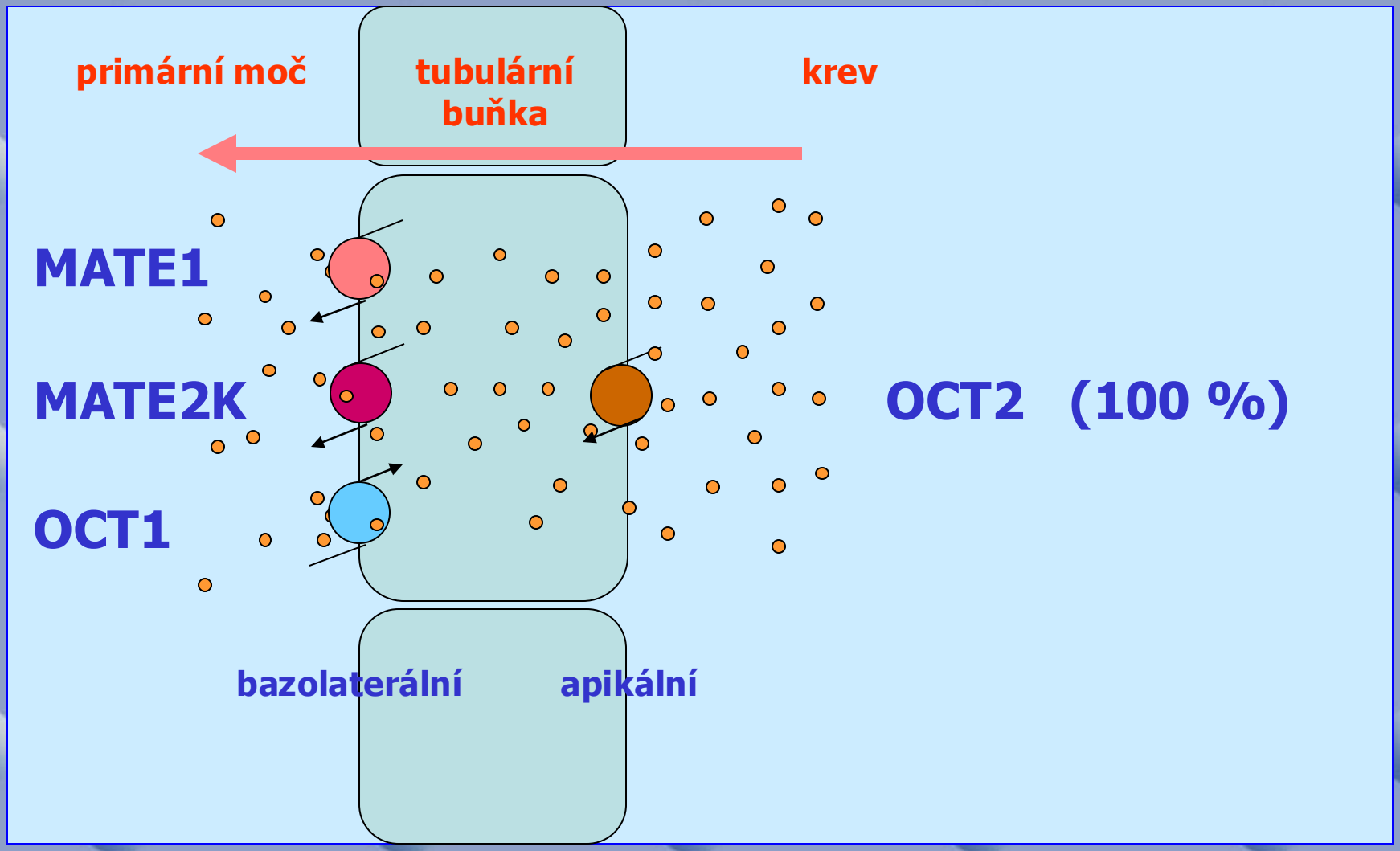
PMAT (20 %)

CHT (15 %)

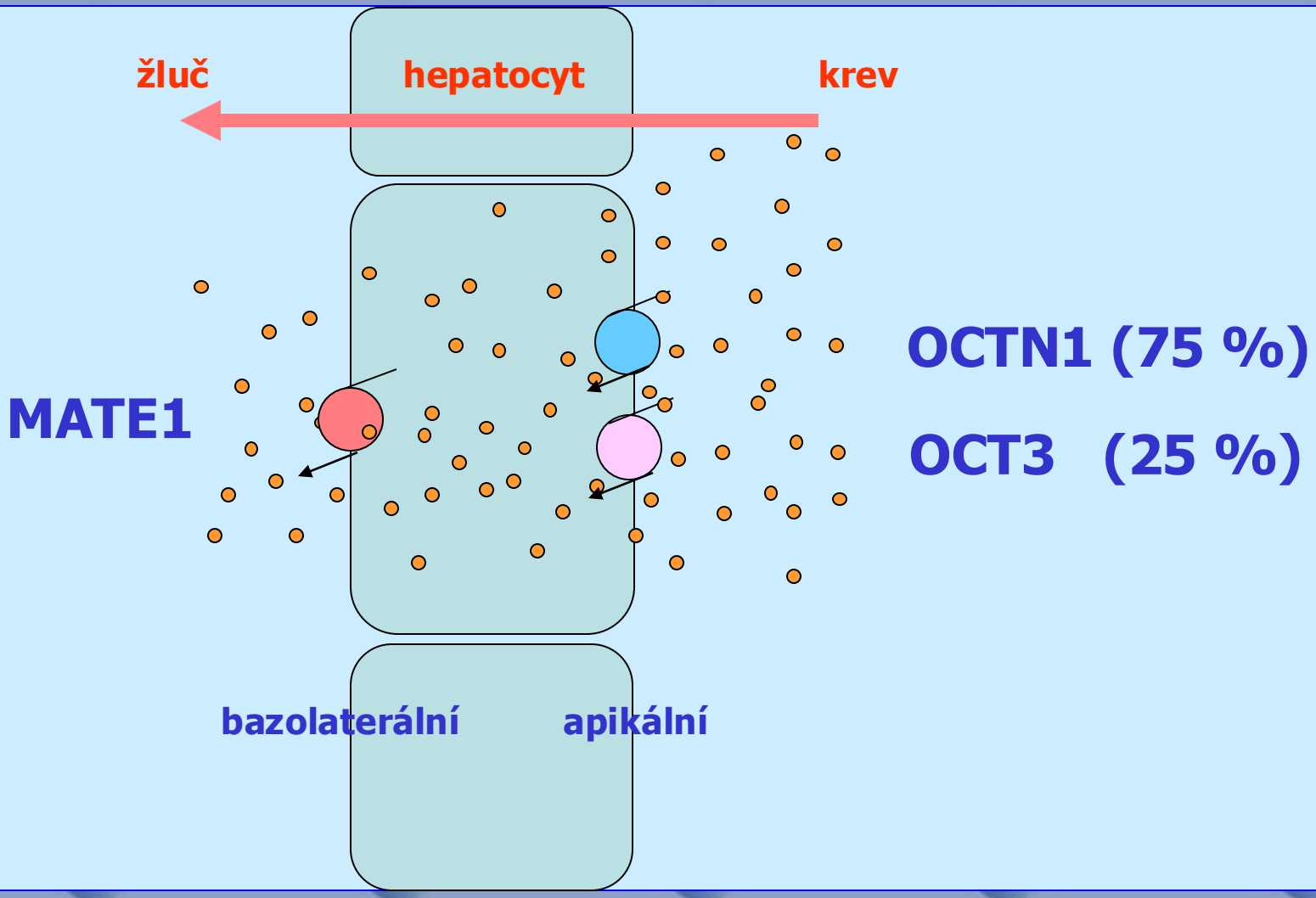
THTR (10 %)

OCT1 (transportér kationtů)
SERT (serotoninový transportér)
PMAT (transportér monoaminů)
CHT (cholinový transportér)
THTR (thiaminový transportér)

Exkrece metforminu tubulární buňkou ledvin



Vstup metforminu do hepatocytu



Efekt inhibitorů OCT1

Výsledek lékové interakce: zhoršení GIT tolerance, předčasné ukončení terapie, zvýšení výskytu GIT NÚ (nauzea, zvracení, bolesti břicha, průjem, nechutenství); snížení účinku metforminu.

<u>Silné inhibitory:</u> spironolakton, verapamil, doxazosin, desipramin, propafenon, chlorpromazin, kodein, citalopram

<u>Slabé a středně silné inhibitory:</u> PPI, tramadol, amilorid, trimetoprim, estradiol, ondansetron, olaparib, krizotinib

Zdroj: Ahlin G et al: Pharmacogenomics J 2011; 11: 400-411

Metformin a inhibitory OCT1
(ukončení terapie pro intoleranci)

Epidemiologická studie:

metformin+inhibitory OCT1:

1,64 (1,20-2,25 na 95% hladině spolehlivosti)

metformin+PPI:

1,84 (1,32-2,57 na 95% hladině spolehlivosti)

Zdroj: Dujic T et al: Diabetes 2015; 64: 1786-1793

Metformin a inhibitory OCT1
(ukončení terapie pro intoleranci)

metformin+doxazosin:	**1,85 (1,33-2,57)**
metformin+citalopram:	**3,22 (1,08-9,6)**
metformin+kodein:	**4,03 (1,37-11,9)**
metformin+verapamil:	**7,44 (2,09-26,5)**

Zdroj: Dujic T et al: Diabetes 2015; 64: 1786-1793

Metformin a PPI
(sdružený parametr mortalita + hospitalizace)

Farmakokinetika: ↑ expozice metforminu o 14-22 % (tedy nevýznamné), ale

Prospektivní kohortová studie zvýšení hospitalizace či mortality:

metformin+PPI:

1,55 (1,46-1,64 na 95% hladině spolehlivosti)

metformin+H_2-blokátory:

1,29 (0,97-1,70 na 95% hladině spolehlivosti)

Zdroj: Chen CB et al: Clin Ther 2016; 38: 1392-1400

Efekt inhibitorů OCT2

Výsledek lékové interakce: zvýšení expozice

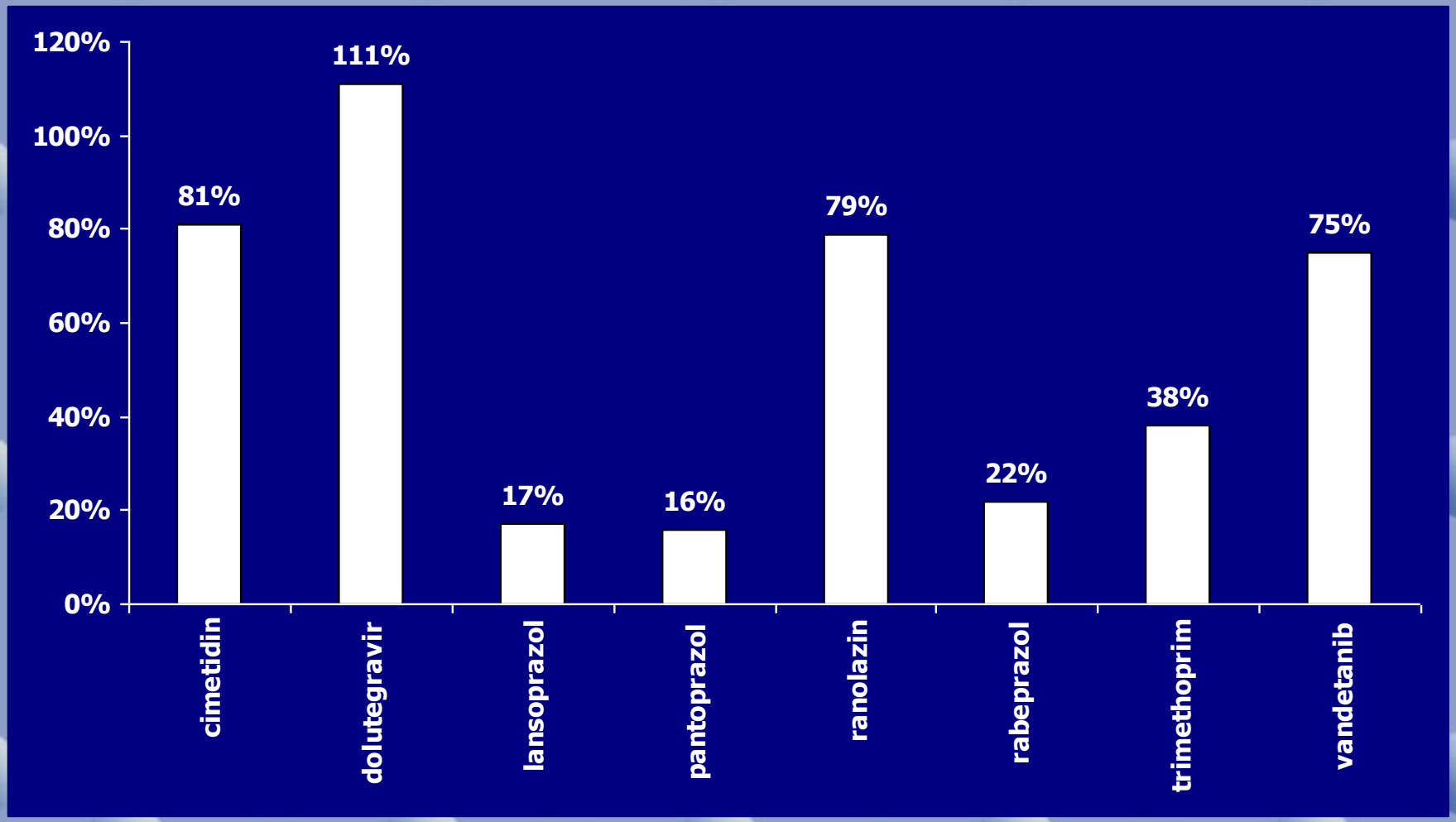
Zpomalují eliminaci metforminu, zvyšují jeho plazmatické koncentrace bez vlivu na zvýšení účinnosti, zvyšují riziko laktátové acidózy.

<u>Silné inhibitory:</u> dolutegravir, cimetidin, ranolazin, vantedanib

<u>Slabé a středně silné inhibitory:</u> PPI, fampridin, naringin, ritonavir, olaparib, krizotinib

Zdroj: Suchopár J: Lékové interakce antidiabetik in Lékové interakce DrugAgency, 2. díl, 2025, v tisku

Interakce metforminu na podkladě inhibice OCT2/MATE1



Zdroj: Suchopár J: Lékové interakce antidiabetik in Lékové interakce DrugAgency, 2. díl, 2025, v tisku

Inhibice exkrece metforminu

Dolutegrevir-metformin

50 mg 1x denně: AUC ↑ 79 %, c_{max} ↑ 66 %

50 mg 2x denně: AUC ↑ 145 %, c_{max} ↑ 111 %

Zdroj: Song IH et al: J Acquir Immune Defic Syndr 2016; 72: 400-407

Efekt inhibitorů MATE1

Výsledek lékové interakce: kumulace metforminu v tubulární buňce ledvin

Konečná fáze eliminace metforminu játry a zejména ledvinami.

<u>Silné inhibitory:</u> pyrimethamin, trimetoprim

<u>Slabé a středně silné inhibitory:</u> ranitidin, ondansetron, verapamil, chinidin, ciprofloxacin, dihydropyridinové kalciové blokátory

Zdroj: Suchopár J: Lékové interakce antidiabetik in Lékové interakce DrugAgency, 2. díl, 2025, v tisku

lékové interakce antidiabetik a rostlin

Kávovník arabský
(Coffea arabica)

Populační studie a meta-analýzy odhalily negativní korelaci mezi výskytem diabetu a pitím kávy, vše „kazí" slazení kávy, nesnižuje HbA1c.

HR 0,89; 0,81-0,98 na 95% CI ; p = 0,016

Pijte hořkou kávu, 3-4 šálků denně.

Zdroj: Ding P et al: J Diabetes Metab Disord 2024; 23: 1113-1123

Pukol nádherný
(Lagerstroemia speciosa) neboli Banaba

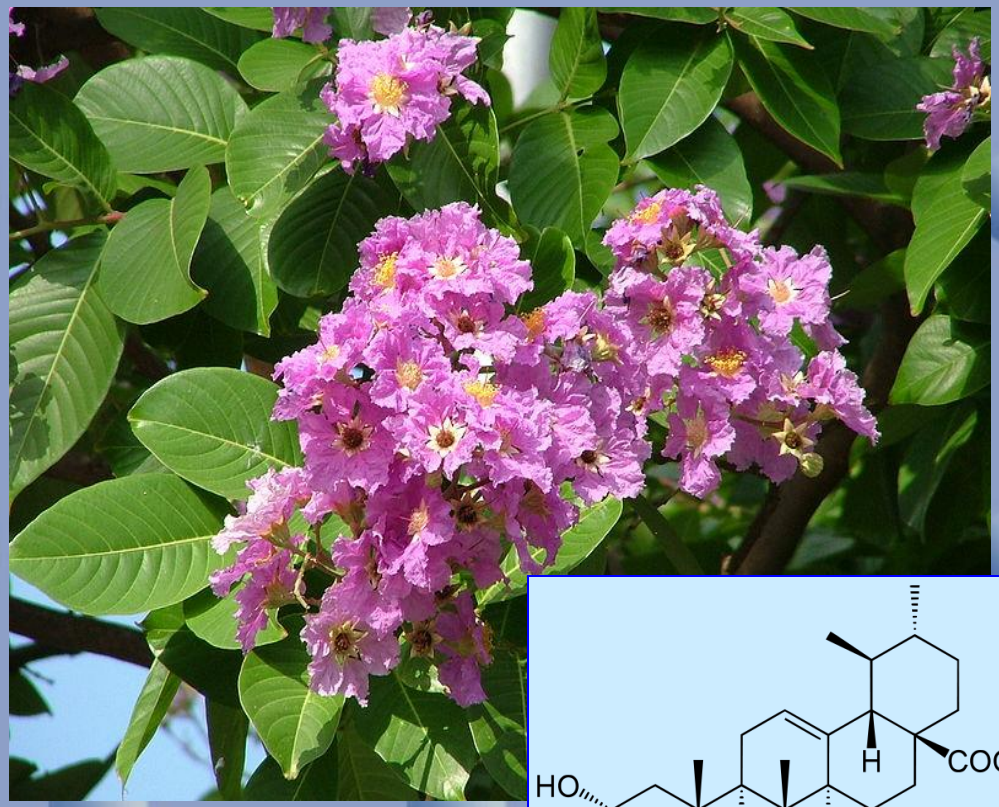
Má řadu příznivých účinků a mechanismů působení.

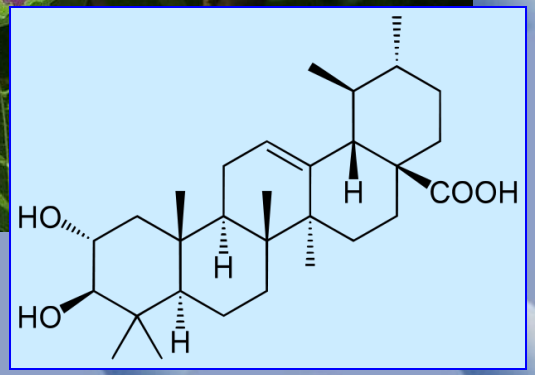
Standardizace: kyselina korosolová.

Byly provedeny kontrolované klinické studie.

Lékové interakce nejsou dosud známy.

Snižuje glykémii i HbA1c.

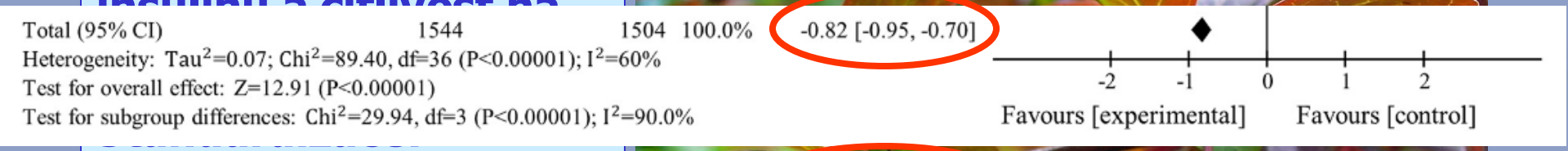


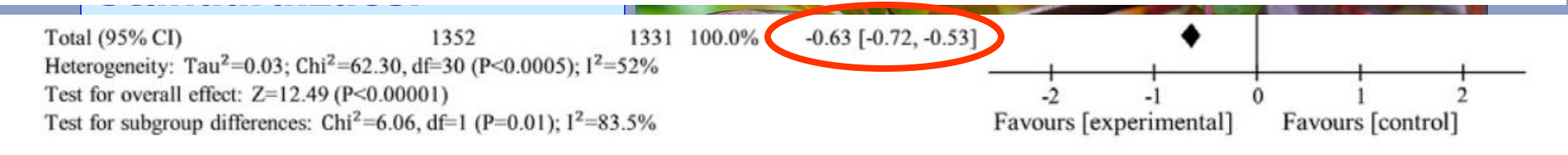


Zdroj: Rivera RG Jr et al: Acta Med Philipp 2024; 58: 108-124

Dřišťál obecný
(Berberis vulgaris)

Zvyšuje uvolňování inzulinu a citlivost na

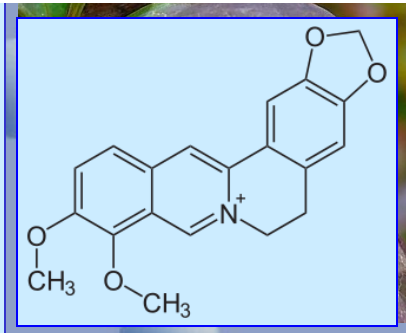




CYP2C9 a CYP2D6.

Byly provedeny kontrolované klinické studie.

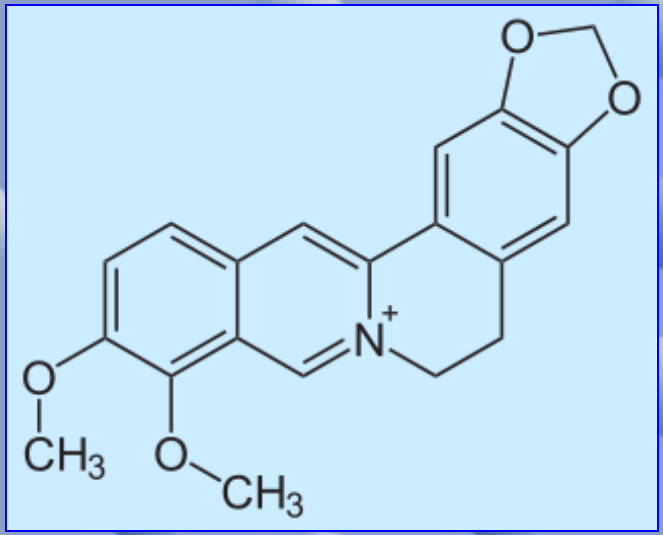
Snižuje glykémii, HbA1c, TK a lipidy.



Zdroj: Xie W et al: Front Pharmacol 2022; 13: 1015045

Berberin
(lékové interakce)

Je slabý inhibitor CYP3A4
Je slabý induktor CYP1A2
Je středně silný inhibitor CYP2C9
Je středně silný inhibitor CYP2D6



Zdroj: Guo Y et al: Eur J Clin Pharmacol 2012; 68: 213-217

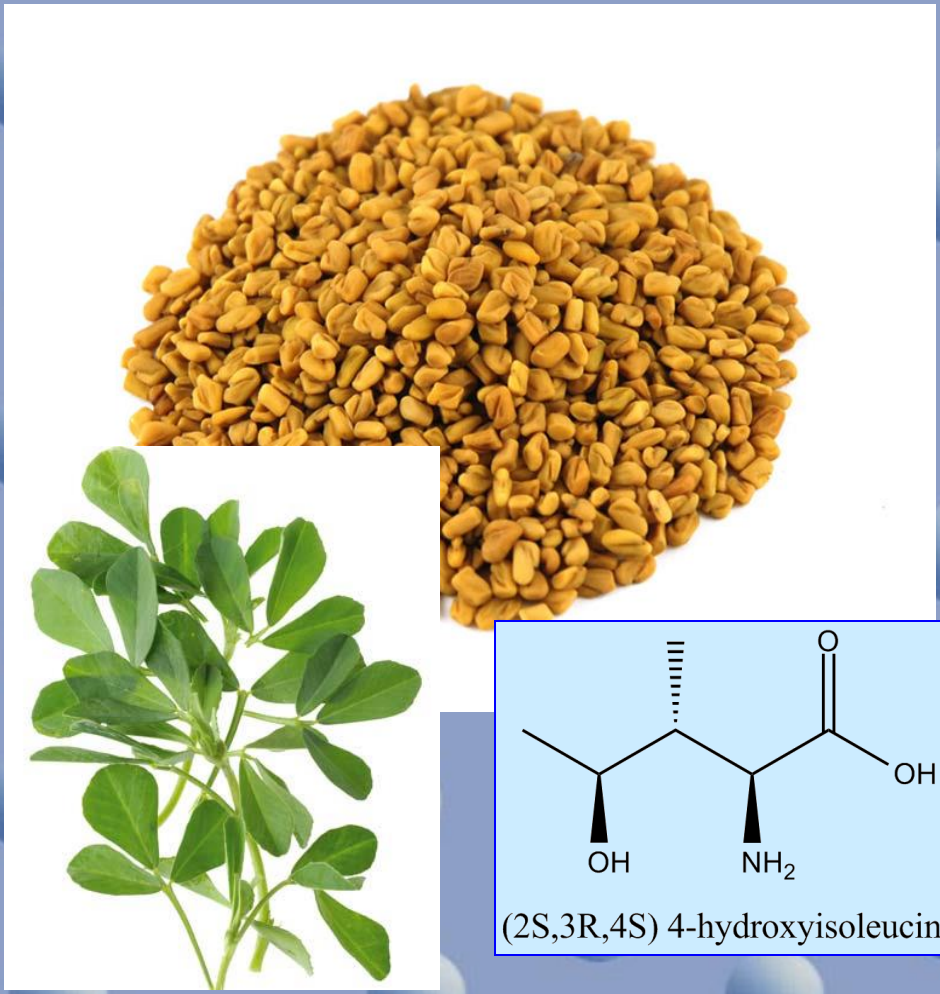
Pískavice řecké seno
(Trigonella foenum-graecum)

Mechanismy účinku jako metformin.

Standardizace: 4-hydroxyisoleucin (a několik dalších účinných látek s různými vlastnostmi). Různé extrakty mohou mít odlišný efekt.

Slabě inhibuje CYP3A4 a CYP2D6.

Snižuje glykémii i HbA1c.



Zdroj: Verma N, et al. Food Nutr Res. 2016. PMID: 27733237

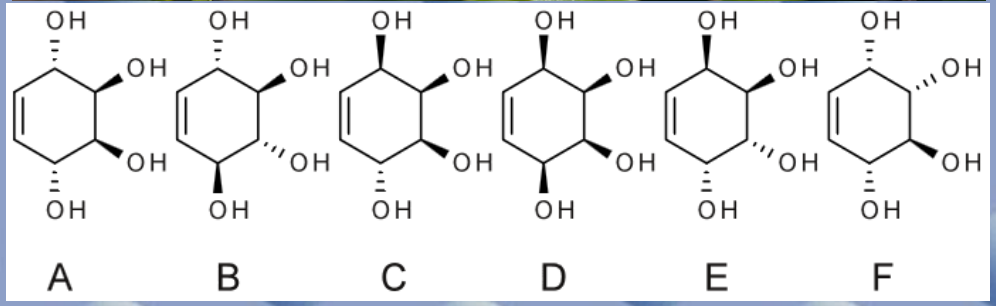
Gymnema lesní
(Gymnema sylvestre)

Stimuluje tvorbu a uvolňování insulinu, působí aditivně a synergicky s antidiabetiky.

Standardizace: komplex gymnemových kyselin nebo konduritol.

Inhibitor CYP1A2, induktor CYP2C9.

Snižuje glykémii i HbA1c.



Zdroj: Devangan S et al: Phytother Res 2021, 35: 6802-6812

Skořicovník čínský
(Cinnamomum cassia)

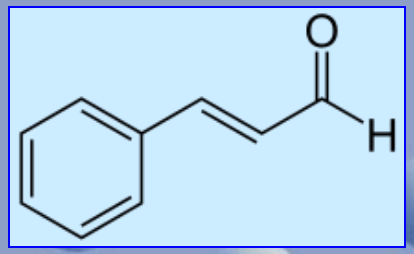
Má insulinomimetický efekt, účinných je více obsažených látek.

Standardizace: aldehyd kyseliny skořicové (?).

Inhibitor CYP3A4 a CYP2C9. Velmi silný inhibitor CYP2A6.

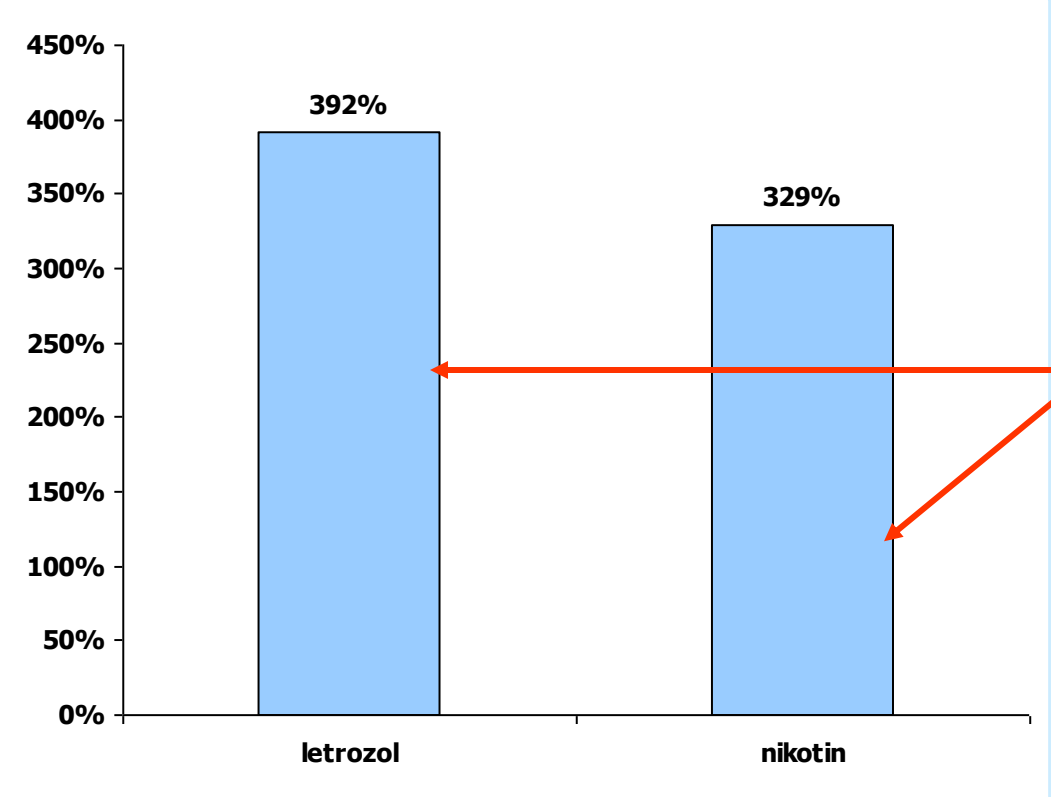
Byly provedeny kontrolované klinické studie.

Snižuje glykémii, nesnižuje HbA1c.



Zdroj: Delgadillo-Centeno JS et al: J Med Food 2023; 26: 428-434

Skořice a lékové interakce



inhibice CYP2A6

Zdroj: Espiritu MJ et al: Drug Metab Dispos 2020; 48: 1028-1043

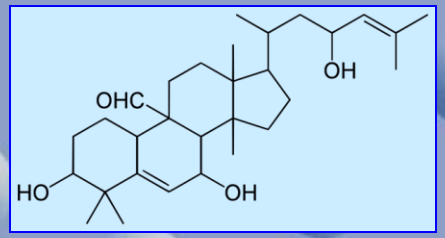
Okurka hořká
(Momordica charantia) neboli Bitter melon

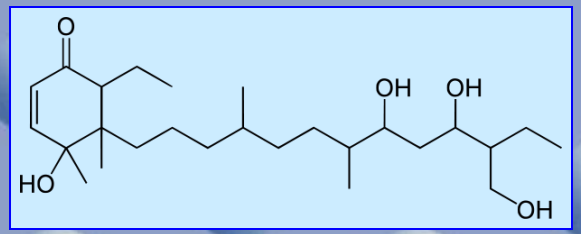
Zlepšuje toleranci glukózy, snižuje postprandiální hyperglykémii a zvyšuje citlivost na insulin.

Standardizace: momordicin, momordenol (?).

Inhibitor CYP1A2 a CYP2C9.

Snižuje glykémii i HbA1c, TK a lipidy.





Zdroj: Rivera RG Jr et al: Acta Med Philipp 2024; 58: 108-124

Sója luštinatá
(Glycine max)

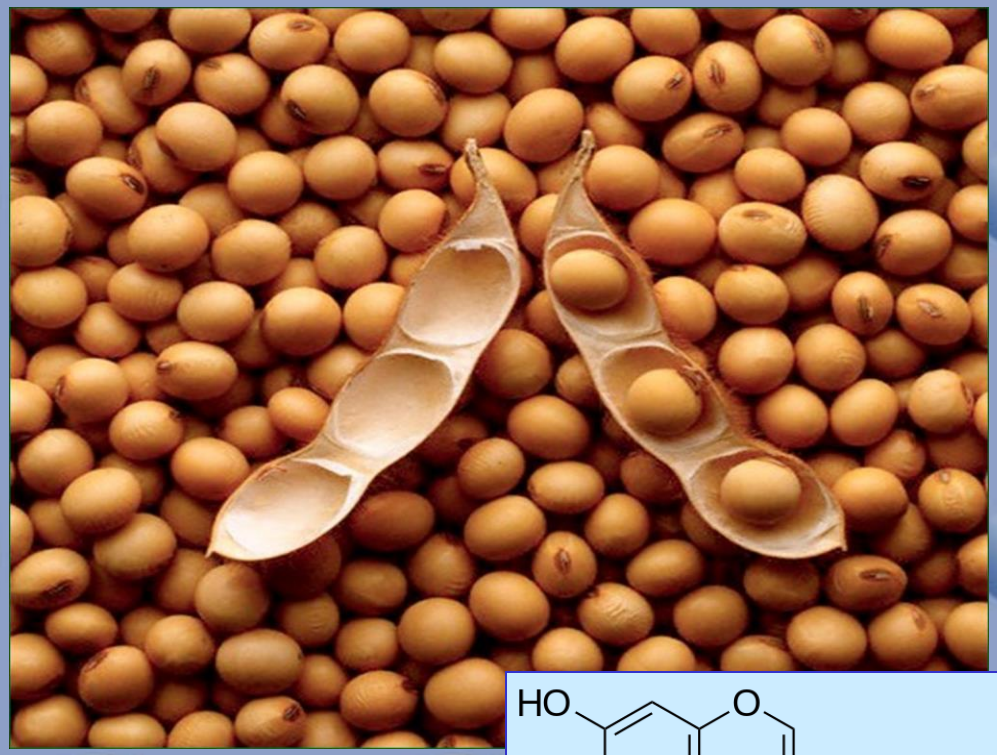
Stimuluje tvorbu a uvolňování insulinu, snižuje insulinovou rezistenci.

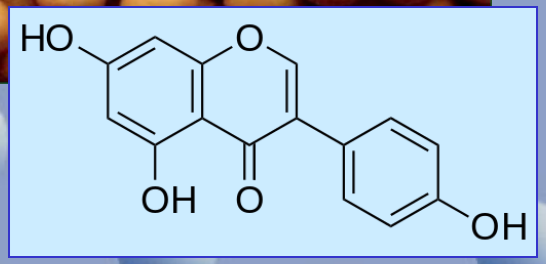
Standardizace: isoflavonoidy (genistein, daidzein).

Působí jako induktor CYP3A4.

Byly provedeny dvojitě slepé studie.

Snižuje glykémii, nesnižuje HbA1c.





Zdroj: Soltanipour S et al: Rev Diabet Stud 2019; 15: 60-70

Opuncie
(Opuntia) neboli Nopál

Stimuluje tvorbu a uvolňování insulinu, zvyšuje citlivost na insulin.

Standardizace: ?

Obsahuje polyfenoly, které mohou působit inhibičně nebo indukčně na CYP.

Byly provedeny kontrolované studie.

Snižuje glykémii, nesnižuje HbA1c.

Zdroj: López-Romero P et al: J Acad Nutr Diet 2014; 114: 1811-1818

rizikové rostliny z hlediska lékových interakcí

Lékořice uralská

(Glycyrrhiza uralensis)

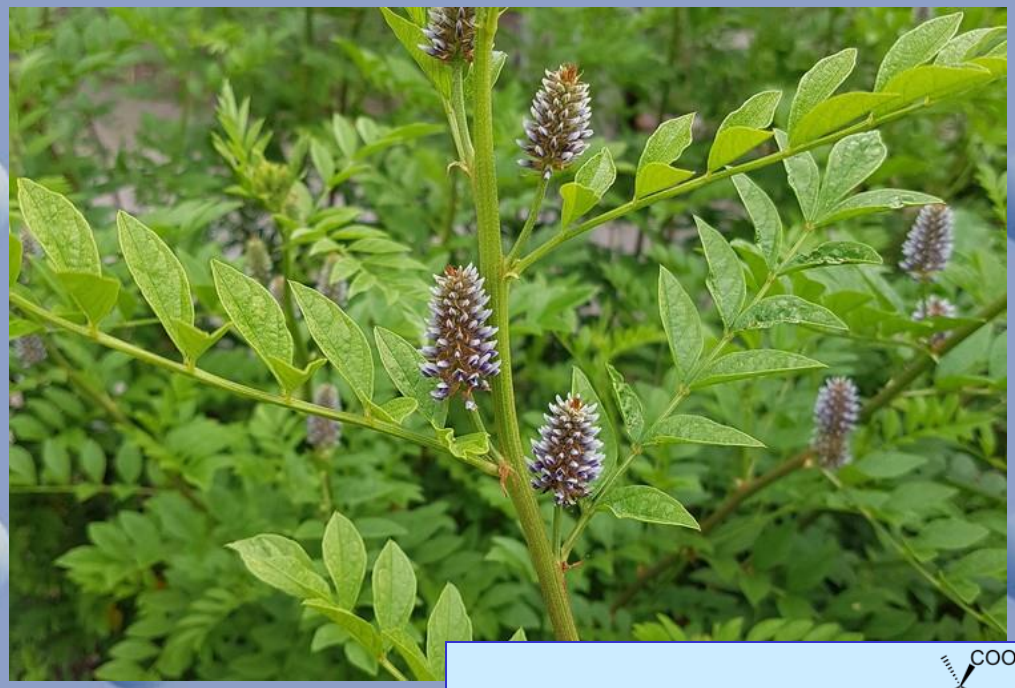
Zvyšuje citlivost na insulin, inhibuje aldol-reduktázu a DPP-4.

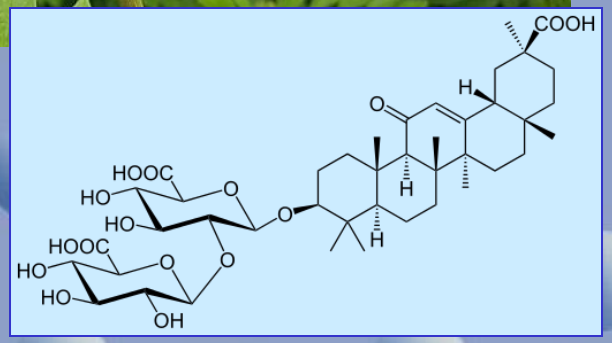
Standardizace: glycyrrhizin.

Zvyšuje krevní tlak i u normotoniků, antagonizuje efekt glukokortikoidů.

Induktor CYP3A4.

Snižuje glykémii i HbA1c.





Zdroj: Shaikh S et al: Front Mol Biosci 2022; 9: 1024764

Černucha setá
(Nigella sativa)

Působí neznámým mechanismem.

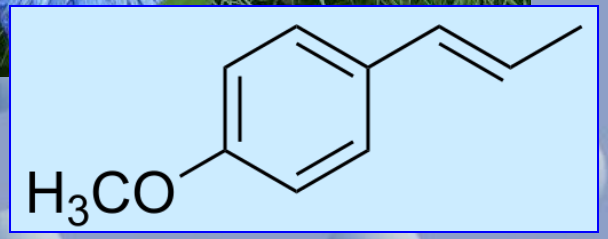
Standardizace ?

Silný inhibitor CYP2D6.

Byly provedeny dvojitě slepé studie a jejich meta-analýzy.

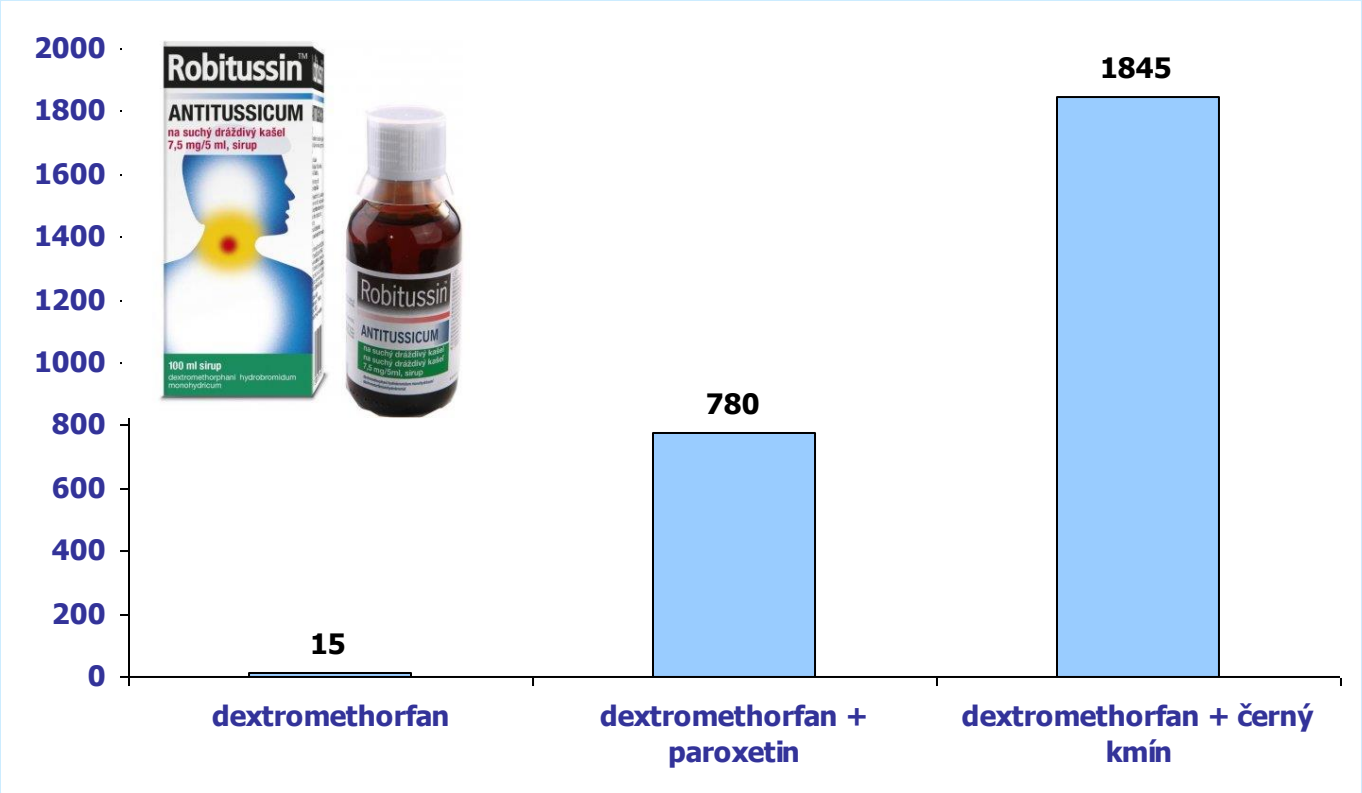
Snižuje LDL-cholesterol a TK.

Snižuje glykémii i HbA1c.



Zdroj: Saadati S et al: Front Nutr 2022; 9: 977756

Černucha setá a lékové interakce



Zdroj: Al-Jenoobi FI et al: Drug Metab Lett 2010; 4: 51-55; Wilner KD et al: Br J Clin Pharmacol 2000; 49 (suppl 1): 43S-47S

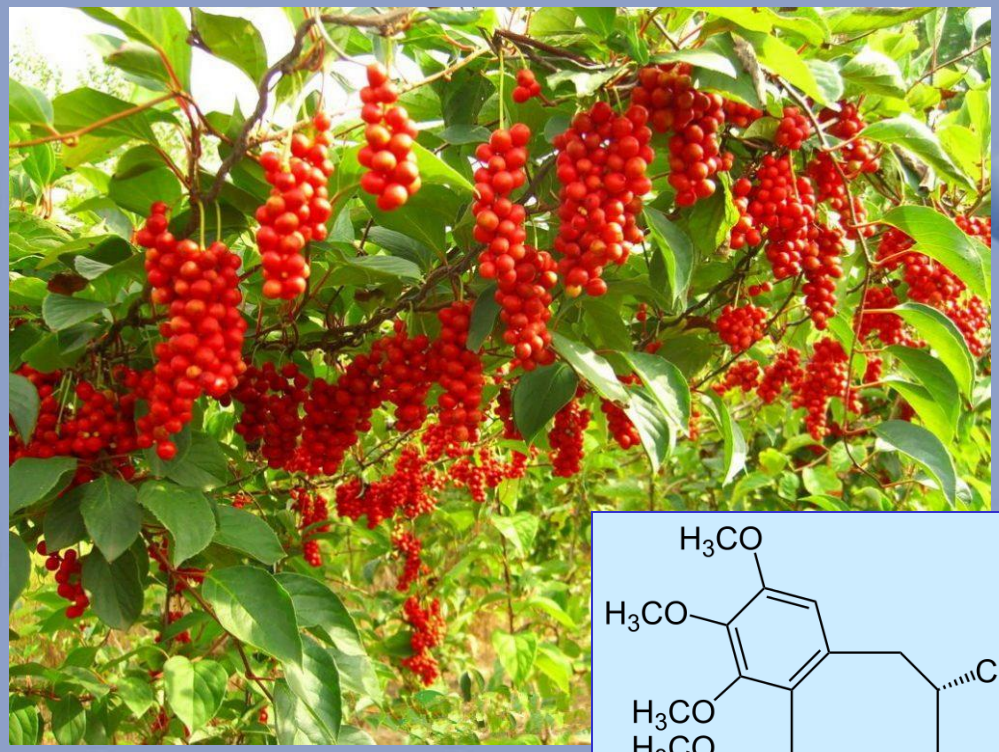
Klanopraška čínská
(Schisandra chinensis)

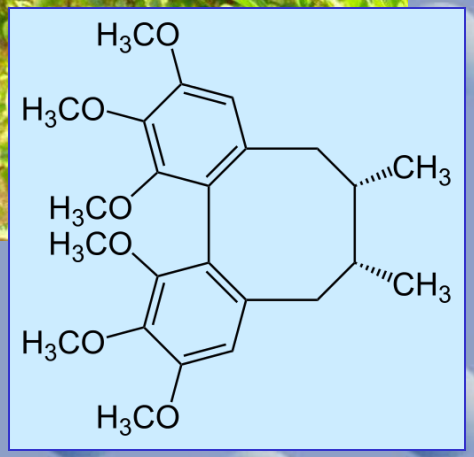
Působí jako inhibitor SGLT1 a SGLT2, má shodný mechanismus jako glifloziny.

Standardizace: deoxyschisandrin.

Inhibitor CYP3A4.

Snižuje glykémii, HbA1c a lipidy.





Zdroj: Qu Y et al: Drug Dev Res 2015; 76: 1-8; Kim DS et al: Nutrients 2022; 14: 3159

Třezalka tečkovaná
(Hypericum perforatum)

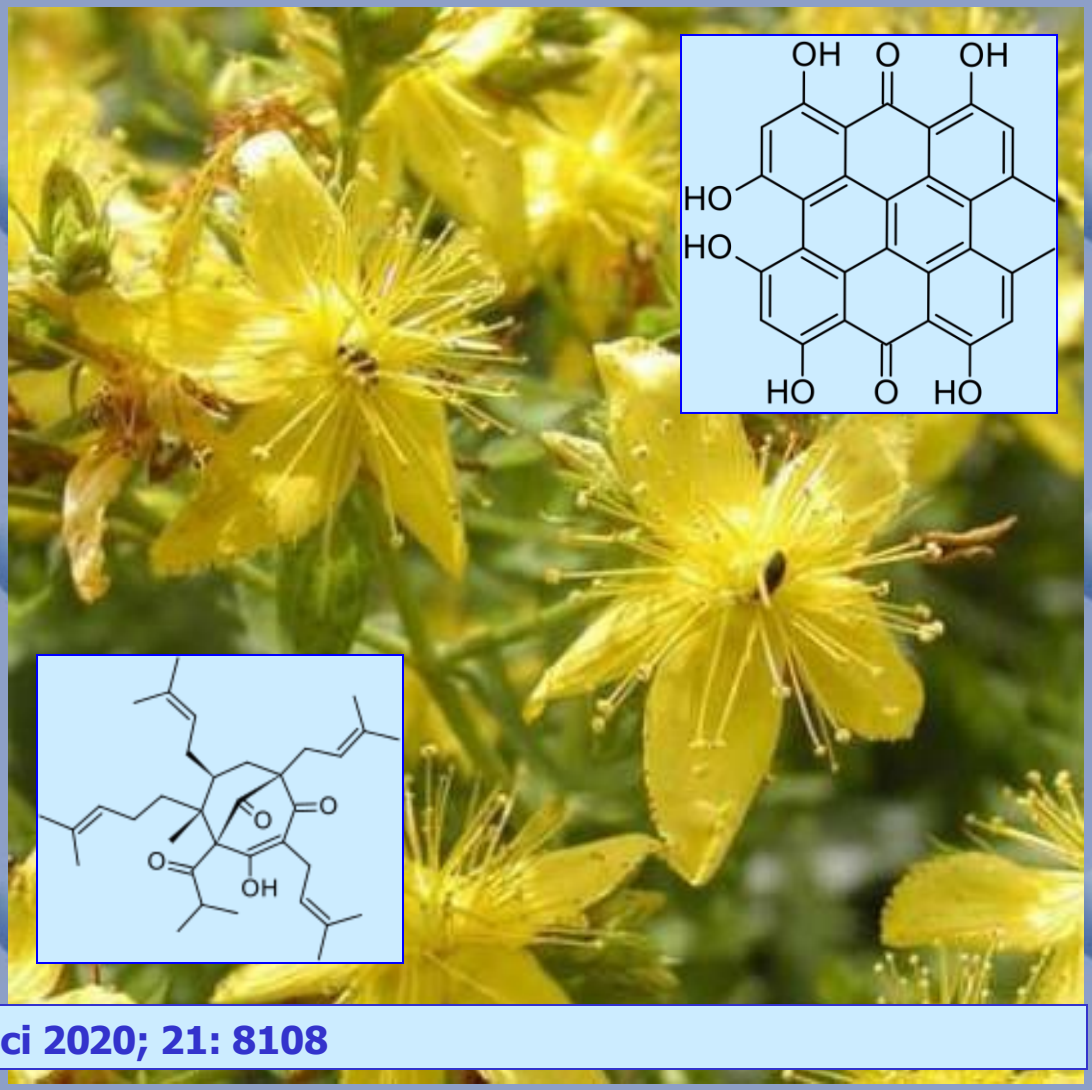
Zvyšuje citlivost na insulin, aktivuje PPARγ.

Standardizace: hypericin.

Má polyfunkční indukční efekt a velké množství lékových interakcí.

Byly provedeny kontrolované studie.

Snižuje glykémii, nesnižuje HbA1c.



Zdroj: Novelli M et al: Int J Mol Sci 2020; 21: 8108

Kozinec blanitý
(Astragalus membranaceus)

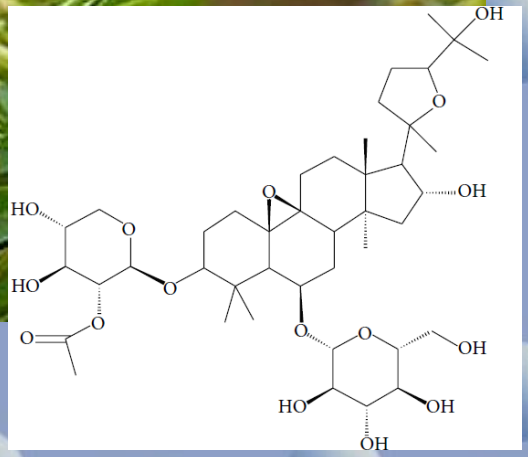
Zvyšuje aktivitu transportéru glukózy GLUT4, aktivuje PPARγ.

Standardizace: astragalikosidy.

Působí jako středně silný inhibitor CYP3A4.

Byly provedeny kontrolované studie.

Snižuje glykémii i HbA1c.



Zdroj: Willcox ML et al: Front Pharmacol 2021; 12: 777561

Právenka latnatá
(Andrographis paniculata)

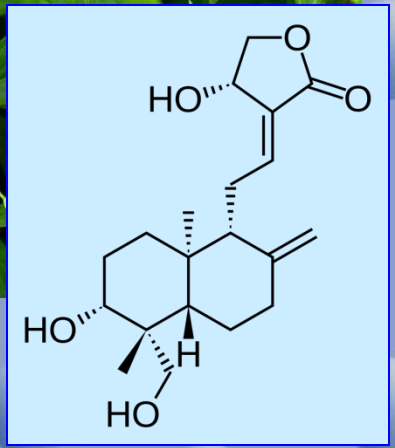
Zvyšuje aktivitu transportéru glukózy GLUT4.

Standardizace: andrografitoidy.

Působí jako inhibitor CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4.

Byly provedeny kontrolované studie.

Snižuje glykémii, nesnižuje HbA1c.



Zdroj: Agarwal R et al: Malays J Med Sci 2005; 12: 13-19

Toulec laločnatý
(Spatholobus suberectus)

Snižuje insulinovou rezistenci cestou aktivace PPARγ.

Standardizace: ?

Působí jako slabý až středně silný inhibitor CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4.

Nebyly provedeny kontrolované studie.

Snižuje glykémii i HbA1c.

Zdroj: Zhao P et al: Evid Based Complement Alternat Med 2017; 2017: 6091923

Shrnutí

Chovejme se s pokorou k metforminu i přírodním lékům.

Podávejme metformin samostatně, v XR formě, večer a se zapitím 1-2 dl vody.

Vysvětleme pacientům, že přírodní léky mohou pomáhat i škodit.

Při kombinaci antidiabetik a přírodních léků, je třeba častěji sledovat glykémii.

→ nejzávažnější je taková léková interakce, o které nic netušíme