

Arh.farm 2007;57: 317 – 331

Klinički značajne interakcije antibiotika i antimikotika sa drugim lekovima

**Branislava Miljković, Katarina Vučićević,
Milena Pokrajac**

Institut za farmakokinetiku, Farmaceutski fakultet,
Univerzitet u Beogradu, Srbija

Kratak sadržaj

Antibiotici (AB) i antimikotici predstavljaju velike, heterogene i često propisivane grupe lekova. Iako se smatraju za relativno bezbedne lekove, pri istovremenoj primeni sa drugim lekovima mogu da stupe u klinički značajne interakcije. Određene grupe AB i antimikotika su poznate da stupaju u interakcije, ali potencijal za stupanje u interakcije unutar istih klasa lekova je različit, što pruža mogućnost da se odgovarajućim odabirom AB odnosno antimikotika izbegnu potencijalno štetne lek-lek interakcije.

Ključne reči: interakcije, farmakokinetika, antibiotici, antimikotici

Uvod

Antibiotici (AB) i antimikotici predstavljaju velike, heterogene i često propisivane grupe lekova (1). Klinički značajne interakcije lekova zahtevaju promene u režimu doziranja, ne samo kada se lek koji izaziva interakciju dodaje u terapiju, već i kada se povlači iz terapije i mogu imati za posledicu povećanje neželjenih efekata lekova ili smanjenje njihove efikasnosti (2,3). Određene grupe AB i antimikotici su poznati da stupaju u interakcije sa mnogim drugim lekovima, ali potencijal za stupanje u interakcije unutar istih klasa lekova je različit, što pruža mogućnost da se odgovarajućim odabirom AB odnosno antimikotika izbegnu potencijalno štetne interakcije (4). Poznavanje najčešćih, klinički značajnih interakcija AB i antimikotika omogućava da se neželjeni efekti usled lek-lek interakcije izbegnu.

Na klinički značaj interakcije utiču mnogi faktori: doza i dužina terapije, redosled primenjenih lekova, put primene, individualne karakteristike pacijenata (starost, pol, farmakogenetika, patološko stanje pacijenta) (3). Stoga, ista kombinacija lekova kod jednog pacijenta može da dovede do ozbiljnih neželjenih reakcija, dok je kod drugog pacijenta kombinacija primenjenih lekova bezbedna.

Glavni mehanizmi kojima antibiotici i antimikotici stupaju u lek-lek interakcije

Iako se AB i antimikotici smatraju za relativno bezbedne lekove, pri istovremenoj primeni sa drugim lekovima mogu da stupe u klinički značajne interakcije menjajući farmakokinetiku (FK) ili farmakodinamiku (FD) drugih lekova, ili oni sami bivaju pogođeni tom interakcijom.

Najznačajnije FK interakcije su interakcije zasnovane na citohrom P (CYP) 450 zavisnom **metabolizmu**. One su najčešće posledica indukcije, inhibicije enzima ili zajedničkih metaboličkih puteva (npr. CYP 3A4 koji je odgovoran za metabolizam najvećeg broja lekova). Iako AB ne podležu u velikom stepenu efektu prvog prolaza (*First Pass Effect, FPE*), pojedine interakcije na nivou metabolizma AB se mogu smatrati klinički značajnim. Za predviđanje klinički značajnih interakcija na nivou CYP-a, neophodno je poznavati supstrate, induktore i inhibitore pojedinih izoenzima CYP-a (2,3,5). Osim toga, interakcije su česte i na nivou **resorpcije i izlučivanja** pri čemu dolazi do kompeticije za iste proteine koji učestvuju u aktivnom transportu kroz membranu.

FD interakcije podrazumevaju promene u krivama efekt-koncentracija i kada su u pitanju AB ovaj tip interakcija se ređe susreće. Česta je kombinovana

primena dva AB (6). Tako npr. dva primenjena AB mogu imati za posledicu da jedan AB **antagonizuje** dejstvo drugog kakav je slučaj kada se kombinuju bakteriostatski i baktericidni AB. Bakteriostatici (npr. hloramfenikol, tetraciklini, eritromicin) zaustavljaju rast i deobu bakterija te će s tim antagonizovati dejstvo baktericidnih lekova (npr. penicilini, cefalosporini, aminoglikozidi) koji svoj efekt ispoljavaju samo na bakterije koje se aktivno dele (1,7). Ali nisu sve interakcije štetne po pacijente. Kada se pri kombinovanoj terapiji efekti lekova sabiraju govorimo o **aditivnom efektu**, dok ako se potencira efekt jednog leka uticajem drugog reč je o **sinergizmu** (1,7).

Klinički značajne interakcije antibiotika

Tetraciklini stupaju u klinički značajne interakcije sa polivalentnim katjonima (npr. gvožđe, kalcijum, magnezijum, aluminijum) gradeći komplekse i sprečavajući pri tome njihovu intestinalnu resorpciju. Biološka raspoloživost tetraciklina se u kombinaciji sa preparatima gvožđa smanji čak za 85 % što može da ima za rezultat izostanak terapijskog odgovora tetraciklina. Ovakve interakcije mogu nastati i sa antacidima, preparatima bizmut-subsalicilata, dijetetskim proizvodima, vitaminskim preparatima (2,8-11). Preporuka je da se sa minimalnim razmakom od 2 do 3 sata navedeni lekovi primenjuju uz tetracikline (8,9).

Dvo- i trovalentni katjoni (uglavnom preparati različitih antacida) redukuju biološku raspoloživost **hinolona** (ciprofloksacin, enoksacin, lomefloksacin, norfloksacin, ofloksacin) i njihov nivo u serumu se snižava čak za 40 do 90 % (12-14). Početak interakcije je relativno brz i sniženje koncentracije hinolona se uočava već posle 1 do 2 dana, pri čemu ne postoji velika razlika u potencijalu između pojedinih lekova ove grupe. Kako bi se izbegla ova interakcija preporuka je da interval između primene antacida i hinolona bude minimum 2 do 6 sati (4,8,9). S druge strane pojedini hinoloni mogu inhibirati metabolizam (ali različitim potencijalom) pojedinih lekova preko CYP 1A2 izoenzima uključujući teofilin, kofein, varfarin. Kako teofilin ima malu terapijsku širinu, pri inhibiciji njegovog metabolizma, dolazi do povećanja koncentracije u serumu čak i do toksičnih nivoa koji se manifestuju tahikardijom, mučninom, respiratornim problemima, konvulzijama (10,15,16). Kako stari pacijenti i pacijenti sa opstruktivnom bolesti pluća, kongestivnom srčanom insuficijencijom ili cirozom imaju niže vrednosti klirensa teofilina, posebno su osetljivi na kombinovanu terapiju sa ciprofloksacinom (10). Stoga se savetuje praćenje nivoa (*Therapeutic Drug Monitoring, TDM*) teofilina. Usled različite inhibitorne sposobnosti hinolona (najveći enoksacin, ciprofloksacin, a minimalan imaju norfloksacin, ofloksacin, lomefloksacin) pruža se mogućnost izbora leka sa manjim inhibitornim potencijalom (8,9).

Sposobnost **makrolidnih AB** (eritromicin, klaritromicin, roksitromicin i azitromicin u malom stepenu) da stupaju u interakciju sa drugim lekovima je primarno opisana interakcijom na nivou metabolizma usled inhibicije CYP 3A4 izoenzima. Interakcije eritromicina, klaritromicina sa lekovima koji su supstrati CYP 3A4 (benzodiazepini – alprazolam, triazolam, diazepam, blokatori kalcijumovih kanala – felodipin, diltiazem, verapamil, nifedipin, inhibitori HMG-CoA reduktaze – lovastatin, atorvastatin, simvastatin, imunosupresivi – ciklosporin, takrolimus, klozapin, karbamazepin, teofilin, varfarin i dr.) dovode do klinički značajnih porasta koncentracija navedenih lekova pri njihovoj istovremenoj primeni sa makrolidnim AB (4,8,9). Pri istovremenoj primeni terfenadina, cisaprida (koji podležu obimnom *FPE* posredstvom CYP 3A4) i eritromicina primećene su teške aritmije tipa *torsades de pointes*. Inhibitorna specifičnost ove grupe lekova (npr. eritromicina, klaritromicina i troleandomicina) se ogleda u njihovom mehanizmu inhibicije koja je ireverzibilna tj. „inhibicija zasnovane na mehanizmu” (*mechanism-based inhibition*), pri čemu se inhibitor metabolizuje uz pomoć enzima do reaktivnog metabolita, koji se kovalentno vezuje za isti enzim, prouzrokujući njegovu ireverzibilnu inaktivaciju i jedina mogućnost za ponovno uspostavljanje funkcije je *de novo* sinteza enzima (3,5). Usled složenog mehanizma inhibicije maksimalan efekt inhibicije se uočava tek posle nekoliko dana, s toga je neophodno pratiti pacijenta duži period (npr. maksimalan inhibitorni efekt na nivo teofilina se može uočiti posle minimum 5 do 7 dana) (17). Poznavanjem FK karakteristika istovremeno primenjenih lekova i potencijala za lek-lek interakcije moguće je izbeći i/ili umanjiti neželjene posledice interakcije. Tako na primer, usled različitog inhibitornog potencijala lek-lek interakcije sa makrolidnim AB se mogu izbeći odabirom odgovarajućeg AB npr. azitromicina koji ima najmanji inhibitorni potencijal (4). Primenom intervala između uzimanja antacida i azitromicina od 2 do 3 sata moguće je izbeći efekte antacida na smanjenje biološke raspoloživosti azitromicina (9). Pri tretmanu urinarnih infekcija antibakterijska aktivnost eritromicina je maksimalna pri alkalnom pH urina (koji se postiže npr. natrijum bikarbonatom), jer dolazi do indukcije mehanizma aktivnog transporta u bakterijskoj ćeliji što omogućava lakši ulazak eritromicina (8).

Hloramfenikol takođe poseduje inhibitorni potencijal posebno za CYP 2C19, 3A4 i u manjem stepenu 2D6 (18). Iz tog razloga treba izbegavati istovremenu primenu sa cisapridom (koji se primarno metabolizuje CYP 3A4 izoenzimom) zbog mogućih fatalnih srčanih aritmija (10). Kombinovana terapija sa klozapinom je kontraindikovana zbog agranulocitoze kao posledice aditivnog efekta ova dva leka (10). Interakcija sa hipoglikemijskim agensima (derivati sulfonil ureje) je dobro dokumentovana i spada u grupu klinički

značajnih interakcija. Iako učestalost pojave nije predvidiva, produžen hipoglikemijski efekat se može očekivati u slučaju kombinovane terapije a produžen hiperglikemijski efekat pri povlačenju hloramfenikola, uz izuzetak primene hloramfenikol kapi za oči (usled njegove male resorpcije) (8,10). Analogno se nivoi fenitoina i varfarina (usled inhibicije metabolizma R-enantiomera) povećavaju uz terapiju hloramfenikola (18), dok snažan induktor – rifampicin snižava nivo hloramfenikola (9). Zbog antagonističkog efekta hloramfenikol se ne sme kombinovati sa penicilinima, aminoglikozidima, cefalosporinima i ostalim baktericidnim lekovima.

Izoniazid pokazuje inhibitorni efekat vrlo brzo nakon uvođenja u terapiju. Klinički značajno povećanje koncentracije, čak do toksičnih nivoa, je uočeno u slučaju karbamazepina i fenitoina posebno kod pacijenata koji su „spori acetilatori” (4).

Efekt inhibitora se obično uočava već posle primenjene prve doze, ali maksimalan efekat, kao i povlačenje novonastale situacije pri prekidu terapije inhibitorom, zavisi od FK karakteristika lekova uključenih u interakciju (3). Posledice inhibicije pri uvođenju inhibitora u terapiju podrazumevaju smanjenje klirensa leka koji biva pogođen inhibicijom, povećanje njegovog nivoa u krvi, smanjeno stvaranja metabolita i veći potencijal za pojavu neželjenih ili toksičnih efekata koji potiču od nepromenjenog leka (19). Ukoliko se rezultat interakcije odražava na efekat leka neophodno je razmotriti korigovanje režima leka (smanjiti brzinu primene leka, bilo sniženjem doze bilo povećanjem intervala doziranja leka).

Rifampicin je snažan induktor CYP 450 izoenzima, poseban indukcioni potencijal ima za CYP 3A4 (koji je prisutan i u jetri i u gastrointestinalnom traktu), 2C, 2B6 izoenzime, glukuronil transferazu (20). Ovim mehanizmom stupa u klinički značajne interakcije sa mnogim lekovima: varfarinom, ciklosporinom, diazepamom, tricikličnim antidepressivima, digoksinom, teofilinom, β -blokatorima, blokatorima kalcijumovih kanala (npr. verapamil, diltiazem), oralnim kontraceptivima (20). Rifampicin dovodi do pojave indukcionog efekta posle minimum 1 do 2 dana (3,4), dok se maksimalni induktorni efekat javlja posle 5 do 7 dana od njegove ponovljene primene, a efekat se gubi tek 2 nedelje po prestanku njegove primene. Kako se digoksin velikim delom izlučuje u nepromenjenom obliku urinom, interakcija sa rifampicinom (osim na nivou metabolizma) je verovatno posredovana i P-glikoproteinom (8,20). U Tabeli I su prikazane neke od interakcija rifampicina uz kratak pregled mogućih efekata interakcija kao i preporuku koje bi korake trebalo preduzeti.

Tabela I Neke od klinički značajnih interakcija sa rifampicinom (4,8-10,20)

LEK	MOGUĆ EFEKT INTERAKCIJE	PREPORUKA
Varfarin	↓ antikoagulantni efekt varfarina.	Izbegavati ovu kombinaciju lekova ili pažljivo korigovati režim doziranja varfarina povećanjem doze 2-3 puta pri uvođenju rifampicina ili smanjiti pri njegovom povlačenju iz terapije.
Oralni kontraceptivi	Moguć poremećaj menstrualnog ciklusa i ↓ kontraceptivne efikasnosti.	Iz predostrožnosti preporučuje se korišćenje dodatne kontracepcije.
Oralni hipoglikemici	Produžena hiperglikemija.	Regulisati nivo glukoze i korigovati dozu oralnog hipoglikemika.
Digoksin	↓ koncentracija i efekt digoksina.	TDM i prilagoditi režim doziranja individualno potrebama pacijenta.
Blokatori kalcijumovih kanala (diltiazem, verapamil)	↓ koncentracije diltiazema, verapamila.	TDM i prilagoditi režim doziranja individualno potrebama pacijenta (povećanje doze).
Enalapril	↓ nivoa enalapрила u plazmi.	Nedefinisan klinički značaj interakcije. Preporučuje se merenje krvnog pritiska pacijenta.
Ketokonazol	↓ nivoa ketokonazola 50-90%. Promene u nivou rifampicina u plazmi (usled mogućeg smanjenja resorpcije rifampicina i inhibitornog efekta ketokonazola).	Izbegavati ili ako je neophodna ova kombinacija lekova preporučuje se interval između primene lekova od 12h; TDM i prilagoditi režim doziranja individualno potrebama pacijenta.

U zavisnosti od toga koji lek stupa u interakciju, preporuka može biti različita: izbegavati kombinaciju lekova jer su kontraindikovani, oprez i/ili neophodan TDM sa mogućnošću prilagođavanja režima doziranja leka.

Većina **penicilina** se eliminiše renalnom tubularnom sekrecijom tako da probenecid kompetitivno inhibira ovaj proces povećavajući koncentraciju penicilina i produžavajući njihovu aktivnost, te se ovakva interakcija smatra

korisnom. U slučaju visokih doza penicilina, ovakva interakcija može rezultirati čak toksičnim efektima penicilina (4). Kako se metotreksat istim putem izlučuje, penicilini inhibiraju renalni klirens metotreksata, od 35 do 66 % (10) povećavajući njegov nivo i uslovljavajući toksične efekte čak i pri niskim dozama metotreksata (4,9). Klavulinska kiselina inhibira β -laktamazu i tako pojačava delovanje onih AB (amoksicilin, ampicilin, piperacilin) koji bi bili hidrolizovani uticajem ovih enzima (7).

Analogno penicilinima i izlučivanje **cefalosporina** je inhibirano probenecidom. Zbog moguće kombinacije sa aminoglikozidima u terapiji, usled FD interakcije cefalosporini potenciraju nefrotoksičnost aminoglikozida i neophodan je njihov monitoring (8,9,21).

Trimetoprim je slaba baza i može sa lekovima takođe, slabim bazama (npr. prokainamid) stupiti u kompeticiju za mehanizam aktivne tubularne sekrecije na nivou bubrega (4). Dok je **sulfametoksazol** primarno odgovoran za interakciju sa metotreksatom koju bi trebalo izbegavati zbog moguće depresije koštane srži, pancitopenije (9,22). **Sulfametoksazol/trimetoprim** kombinacija deluje baktericidno pri čemu sulfametoksazol inhibira sintezu folne kiseline, trimetoprim pretvaranje folne kiseline u aktivnu folinsku – obe komponente deluju bakteriostatski. Ovakva kombinacija sprečava nastanak rezistencije bakterija i pokazuje **sinergistički** efekt (7). Kombinacija aminoglikozida i penicilina takođe pokazuje isti efekt, jer penicilini inhibiraju sintezu bakterijskog zida što olakšava ulaz aminoglikozida u bakteriju ubrzavajući njihovu smrt (7). Isti efekat se susreće i kod kombinacije rifampicin/izoniazid/etambutol radi sprečavanje nastanka rezistencije (1). Isoniazid se primarno eliminiše putem urina u nepromenjenom obliku, ali i u vidu konjugata i poseban oprez je potreban, uz prilagođavanje režima doziranja, kod pacijenata sa insuficijencijom jetre (7).

AB i antimikotici sa varfarinom. Varfarin predstavlja racemsku smešu S- i R-varfarina, pri čemu je antikoagulantna aktivnost S-enantiomera nekoliko puta veća od R. S-varfarin se primarno metabolizuje posredstvom CYP 2C9, a R-oblik CYP 1A2, 2C19, 3A4. Stoga AB i antimikotici koji inhibiraju pre svega CYP 2C9 (sulfametoksazol/trimetoprim, hloramfenikol, flukonazol, izoniazid, metronidazol, mikonazol) stupaju u kliničke značajne interakcije sa varfarinom (8-10). Međutim, pored ovog mehanizma u literaturi se mogu pronaći i hipoteze koje govore o kompeticiji za mesto za vezivanje na proteinu, istiskujući tako varfarin iz kompleksa i povećavajući koncentraciju slobodne frakcije leka (10). Ova hipoteza nije naišla na opšte prihvaćeni mehanizam interakcije jer povećanje koncentracije varfarina nije dovoljno veliko da bi dovelo do klinički značajne promene u efektu. S druge strane se smatra da hronična terapija AB remeti produkciju vitamina K inhibicijom gastrointestinalne flore koji se kod

pacijenata usled nepravilne ishrane – supresije apetita (nizak unos zelenog povrća) ne može nadomestiti hranom (11). Još jedan predloženi mehanizam se bazira na činjenici da usled infekcija dolazi do aktivacije imunog sistema te tumor nekrozis faktor i interleukini mogu da inhibiraju enzime uključujući i CYP 2C9.

AB sa alkoholom. Alkohol se metabolizuje na nivou hepatocita jetre. Glavni metabolički put je preko alkoholne dehidrogenaze do acetaldehida, dok pri visokim koncentracijama alkohola i hroničnom unosu se delom metabolizuje posredstvom CYP 2E1 izoenzima (23). Uputstva za upotrebu većine AB uključuju upozorenje da je neophodno tokom terapije izbegavati unos alkohola što sa aspekta medicine zasnovane na dokazima nije potpuno realno jer samo za neke AB je utvrđeno da stupaju u klinički značajne interakcije sa alkoholom (23). Pacijenti na terapiji izoniazidom, koji dovodi do oštećenja jetre, ne bi trebalo da unose alkohol kako se ne bi potencirala hepatotoksičnost izoniazida (23). Kako metronidazol inhibira acetaldehidnu dehidrogenazu, usled nagomilavanja acetaldehida dolazi do tzv. disulfiramske reakcije koja se manifestuje mučninom, povraćanja, glavoboljom i mogućim konvulzijama (9). Ista reakcija se javlja i pri kombinaciji alkohola sa grizeofulvinom, nekim cefalosporinima (4,8,9).

AB sa oralnim kontraceptivima. Jedan od čestih oblika kontracepcije predstavlja korišćenje oralnih kontraceptiva a kako je u pitanju njihova hronična upotreba, uvođenje AB u terapiju stvara osnovu za lek-lek interakciju. Postoje dve osnovne grupe oralnih kontraceptivnih preparata: kombinacija estrogen – progestin i samo progestin formulacija. Obično je estrogena komponenta etinil estradiol koji se metabolizuje *FPE* posredstvom CYP 3A4 za razliku od progestina koji se u niskom stepenu eliminiše metabolizmom i ne metabolizuje se u zidu creva (24). Iako se za AB često smatra da ubrzavaju metabolizam komponenti oralnih kontraceptiva, mnoge od tih interakcija nisu klasifikovane kao klinički značajne. Jedan od retkih lekova iz ove grupe je rifampicin (2,9,11). Ostali AB (npr. penicilini, tetraciklini, metronidazol, ciprofloksacin, sulfametoksazol/trimetoprim i dr.) daju kontradiktorne rezultate i opšti zaključak se ne može izvući, ali iz predostrožnosti se savetuje pacijentima da koriste dodatni vid kontracepcije (2,11). Studije su pokazale da efikasnost oralnih kontraceptiva uz AB može biti smanjena 1.2 do 1.6 % što i ne predstavlja toliko značajno sniženje ako se uzme u obzir činjenica da se usled njihove nepravilne upotrebe efikasnost smanjuje i do 5 % (11,25).

Tabela II Značajnije interakcije nekih antibiotika (8-10)

ANTIBIOTIK	LEK SA KOJIM STUPA U INTERAKCIJU	REZULTAT INTERAKCIJE
Aminoglikozidi (amikacin, gentamicin, kanamicin, neomicin, streptomycin, tobramicin)	amfotericin, cefalosporini, ciklosporin, furosemid, vankomicin	↑ rizik od nefrotoksičnosti posebno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.
	etakrinska kiselina, furosemid	Aditivni i sinergistički efekt: ↑ rizik od ototoksičnosti i nefrotoksičnosti.
	ampicilin, karbenicilin, cefazolin, heparin	Fizička inkompatibilija te ih ne treba mešati u špricu. Primeniti ih sa odgovarajućim vremenskim razmakom.
Metronidazol	holestiramin, antacidi	↓ nivoa metronidazola. Primeniti lekove u odgovarajućim vremenskim razmacima.
	ciklosporin, fenitoin, litijum	↑ nivoa lekova. Izbegavati ove kombinacije lekova.
	fenobarbiton	↓ nivoa metronidazola.
	varfarin	↑ nivoa varfarina. Izbegavati ovu kombinaciju ili vršiti pažljiv monitoring pacijenta.
Vankomicin	Nedepolarišući miorelaksansi (atrakurijum, pankuronijum, piperukuronijum, vekuronijum)	↑ efekt miorelaksansa, ↑ respiratorna depresija. Izbegavati ovu kombinaciju ili pratiti respiratornu funkciju pacijenta i prilagoditi režim doziranja leka.
Trimetoprim/Sulfametoksazol	ciklosporin	Moguće ↓ nivoa ciklosporina.
	metotreksat	Depresija koštane srži, pancitopenija.

U Tabeli II su prikazane još neke od značajnijih interakcija kojima podležu pojedini AB uz preporuke vezane za eventualno praćenje nivoa (21) ili efekata lekova i potrebe za korigovanjem režima doziranja.

Klinički značajne interakcije antimikotika

Antimikotici tipa azola predstavljaju grupu lekova koji imaju veliki potencijal za stupanje u klinički značajne interakcije mehanizmom inhibicije. Itrakonazol, ketokonazol, mikonazol, klotrimazol predstavljaju snažne inhibitore CYP 450 izoenzima dok flukonazol ima varijabilnu, dozno-zavisnu inhibitornu sposobnost (posebno izraženu pri visokim dozama), i stupaju u klinički značajne interakcije (26,27). Studije su pokazale da antimikotici poseduju različit inhibitorni potencijal. Tako mikonazol, vorikonazol i flukonazol najsnažnije inhibiraju CYP 2C9 i 2C19 (26-28), dok itrakonazol i mikonazol inhibiraju snažnije CYP 3A4 od ostalih antimikotika. Pored toga uočeno je da mikonazol ima inhibitorni potencijal i za CYP 1A2, 2D6 i 2E1 izoenzime (26,27). Kako je izuzetno veliki broj lekova supstrat ovih izoenzima, neophodan je poseban oprez pri kombinovanoj terapiji (Tabela III) (8,10,19).

Astemizol i cisaprid se eliminišu metabolizmom preko CYP 3A4 tokom prvog prolaza kroz tanko crevo i jetru. U kombinaciji sa ketokonazolom/itrakonazolom ili visokim dozama flukonazola dolazi do promene u *FPE* pomenutih lekova sa mogućnošću po život opasnih srčanih aritmija – *torsades de pointes* (10,19). Kako flukonazol inhibira CYP 2C9, preporuka je da se prate nivoi lekova koji su supstrati ovog izoenzima (varfarin, fenitoin, hipoglikemici derivati sulfonilureje) pri kombinovanoj terapiji (19). Lekovi koji imaju nisku biološku raspoloživost (inhibitori HMG-CoA reduktaze), lekovi sa obimnim *FPE* (astemizol, cisaprid) i oni sa malom terapijskom širinom (varfarin, digoksin, fenitoin, derivati sulfonilureje) su posebno osetljivi na inhibitorni potencijal antimikotika tipa azola (19).

Tabela III Klinički značajne interakcije nekih antimikotika (8-10,29)

LEK SA KOJIM STUPAJU U INTERAKCIJU	POSLEDICA I PREPORUKA PRI KOMBINOVANOJ TERAPIJI	
	Ketokonazol/Itrakonazol	Flukonazol
Antacidi, Blokatori H ₂ receptora (cimetidin, ranitidin)	↓ biološka raspoloživost ketokonazola i itrakonazola.	Interakcije praktično bez kliničkog značaja →alternativan lek.
Inhibitori HMG-CoA reduktaze	↑ rizik od miopatije, akutne rabdomijalaze i hepatotoksičnosti (uz simvastatin, atorvastatin, lovastatin, dok su fluvastatin i pravastatin alternativni lekovi ali je neophodan oprez).	Manji potencijal za stupanje u klinički značajne interakcije. Monitoring pacijenta pri višim dozama flukonazola.
Inhibitori protonske pumpe (omeprazol)	↓ biološka raspoloživost ketokonazola i itrakonazola od 75% do 80% usled povećanja pH. Dodatno ketokonazol ↑ nivo omeprazola usled inhibitornog potencijala.	Nema podataka o klinički značajnim interakcijama.
Benzodiazepini (BDZ)	Povećana i produžena sedacija, smanjena psihomotorna aktivnost (uz alprazolam, triazolam, midazolam). Razmotriti upotrebu terbinafina ili BDZ koji nisu supstrati 3A4 (lorazepam, oksazepam, temazepam).	Slabija inhibicija CYP 3A4, savetuje se oprez i TDM uz mogućnost zamene sa terbinafinom ili BDZ koji nisu supstrati 3A4 (lorazepam, oksazepam, temazepam).
Amjodaron	↑ koncentracije amjodarona uz produženje QT intervala i povećan rizik od ventrikularne tahikardije i <i>torsades de pointes</i> , i moguće iznenadne smrti.	TDM i povećan oprez pri 200 mg/dan i višim dozama.

Zaključak

Kako se uz primenu AB i antimikotika često u terapiji većeg broja zdravstvenih problema uključuju i drugi lekovi, postoji realna osnova za pojavu interakcija AB i antimikotika sa drugim lekovima. Potencijalne klinički značajne interakcije se uočavaju na osnovu rezultata kontrolisanih kliničkih studija. Kako se one sprovode pod potpuno kontrolisanim uslovima

ograničavajući faktor je upravo taj što su najčešće uključeni zdravi dobrovoljci i rezultati koji se dobijaju su limitirajući. Najpouzdaniji rezultati se mogu smatrati onima koji se dobiju u populaciji pacijenata koji se nalaze na kombinovanoj terapiji. Ali kako je ishod interakcija među lekovima rezultat velikog broja faktora, neophodno je identifikovati potencijalne lek-lek interakcije, pacijente sa visokim rizikom, a zatim prilagoditi terapiju individualno potrebama pacijenta.

Da bi se interakcije AB odnosno antimikotika svele na najmanju moguću meru potrebno je (3,9):

- Posedovati informacije vezane za terapiju koju pacijent koristi ili je u skorije vreme koristio
- Pacijentu propisati što je moguće manji broj lekova istovremeno, čime se i stepen komplikacije povećava
- Pacijente koji koriste veći broj lekova, koji čak i samo teorijski mogu da stupe u interakciju, potrebno je pratiti
- Pacijentima je neophodno dati uputstva i savet vezano za potencijalnu pojavu lek-lek interakcije i pri propisivanju ali i pri povlačenju AB odnosno antimikotika iz terapije
- Pratiti preporuke pri kombinovanoj terapiji lekova koji stupaju u klinički značajne interakcije (npr. način primene, interval između primene dva leka)
- Izbegavati kombinacije lekova koje su pokazale ozbiljne klinički značajne interakcije korišćenjem alternativnog leka iz iste terapijske grupe.

Dakle, u terapiji jednog ili više zdravstvenih problema istovremena primena dva ili više lekova je česta i nekada se ne može izbeći. Značajnost interakcija se kreće od onih koje imaju samo teorijsku osnovu i bez ikakve promene u efektu leka, do onih koje mogu ugroziti život ili biti od koristi pacijentu. Iz tog razloga u zdravstvenom sistemu bi trebalo povećati svest o značaju kombinovane terapije.

Literatura

1. Prostran M i sar, ur. Antibiotici 2001. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2001.
2. Byrne BE. Drug interactions: a review and update. *Endod Top* 2003; 4: 9-21.
3. Tanaka E. Clinically important pharmacokinetic drug-drug interactions: role of cytochrome P450 enzymes. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23: 403-16.
4. Horn JR, Hansten PD. Drug interactions with antibacterial agents. *J Fam Pract* 1995; 41: 81-90.
5. Ito K, Iwatsubo T, Kanamitsu S, Ueda K, Suzuki H, Sugiyama Y. Prediction of pharmacokinetic alterations caused by drug-drug interactions: metabolic interaction in the liver. *Pharm Rev* 1998; 50: 387-411.
6. Schentag JJ, Stenkoski-Nix LC, Nix DE, Forrest A. Pharmacodynamic interactions of antibiotics alone and in combination. *Clin Infectious Diseases* 1998; 27: 40-6.
7. Varagić V, Milošević M. Farmakologija. 21. izd. Beograd: Elit Medica, 2007.
8. Stockley IH, ed. *Stockley's Drug Interactions*. 6th ed. London: Pharmaceutical Press, 2002.
9. Therapeutic Guidelines: Antibiotic, Version 12, Australia: Therapeutic Guidelines Limited, 2003.
10. <http://www.drugs.com/drug-interactions> (pristup septembar 2007.)
11. Hersh EV. Adverse drug interactions in dental practice - interactions involving antibiotics. *JADA* 1999; 130: 236-51.
12. Nix DE, Watson WA, Lener ME, et al. Effects of aluminum and magnesium antacids and ranitidine on the absorption of ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 700-5.
13. Grasela TH Jr, Schentag JJ, Sedman AJ, et al. Inhibition of enoxacin absorption by antacids or ranitidine. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 615-7.
14. Nix DE, Wilton JH, Ronald B, Distlerath L, Williams VC, Norman A. Inhibition of norfloxacin absorption by antacids. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 432-5.
15. Wijnands WJA, Vree TB, Van Herwaarden CLA. The influence of quinolone derivatives on theophylline clearance. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22: 677-83.
16. Robson RA, Begg EJ, Atkinson HC, Saunders DA, Frampton CM. Comparative effects of ciprofloxacin and lomefloxacin on the oxidative metabolism of theophylline. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29: 491-3.
17. Ludden TM. Pharmacokinetic interactions of the macrolide antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10: 63-79.
18. Park JY, Kim KA, Kim SL. Chloramphenicol is a potent inhibitor of cytochrome P450 isoforms CYP2C19 and CYP3A4 in human liver microsomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3464-9.

19. Katz HI. Drug interactions of the newer oral antifungal agents. *Br J Dermatol* 1999; 141 (S56): 26-32.
20. Chen J, Raymond K. Roles of rifampicin in drug-drug interactions: underlying molecular mechanisms involving the nuclear pregnane X receptor. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006; 5:3.
21. Pokrajac M. Značaj monitoringa antibiotika za njihovu racionalnu primenu u terapiji. *Arh farm* 2000; 5-6: 477-83.
22. Groenendal H, Rampen FHJ. Methotrexate and trimethoprim-sulphamethoxazole-a potentially hazardous combination. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15: 358-60.
23. Weathermon R, Crabb DW. Alcohol and Medication Interactions. *Alcohol Res Health* 1999; 23,1: 40-54.
24. Archer JS, Archer DF. Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: a myth debunked. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 917-23.
25. Dickinson BD, Altman RD, Nielsen NH, Sterling ML. Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 853-60.
26. Niwa T, Shiraga T, Takagi A. Effect of antifungal drugs on cytochrome P450 (CYP) 2C9, CYP2C19, and CYP3A4 activities in human liver microsomes. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 1805-8.
27. Niwa T, Inoue-Yamamoto S, Shiraga T, Takagi A. Effect of antifungal drugs on cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2D6, and CYP2E1 activities in human liver microsomes. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 1813-6.
28. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ, Kivisto KT. Effect of fluconazole and fluvoxamine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride. *Clin Pharmacol Therapeut* 2001; 69: 194-200.
29. Westphal JF. Macrolide – induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on claritromycin, azithromycin and dirithromycin. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 285-95.

Clinically important interactions of antibiotics and antifungal drugs with other drugs

**Branislava Miljković, Katarina Vučićević,
Milena Pokrajac**

Department of Pharmacokinetics, Faculty of Pharmacy,
University of Belgrade, Serbia

Summary

Antibiotics (AB) and antifungals are large, heterogeneous, and commonly prescribed groups of drugs. Even though their use in therapy are considered to be safe, during concomitant use with other drugs the result can be clinically important interaction. Certain classes of AB or antifungal drugs are known to interact with many other drugs, but the interaction potential of them is not uniform among members of the class. Therefore, choosing the appropriate drug allows the possibility to avoid potentially dangerous drug-drug interactions.

Key words: interactions, pharmacokinetics, antibiotics, antifungal drugs
