



# Interakcje leków przeciwdrobnoustrojowych

Magdalena Niedzielko

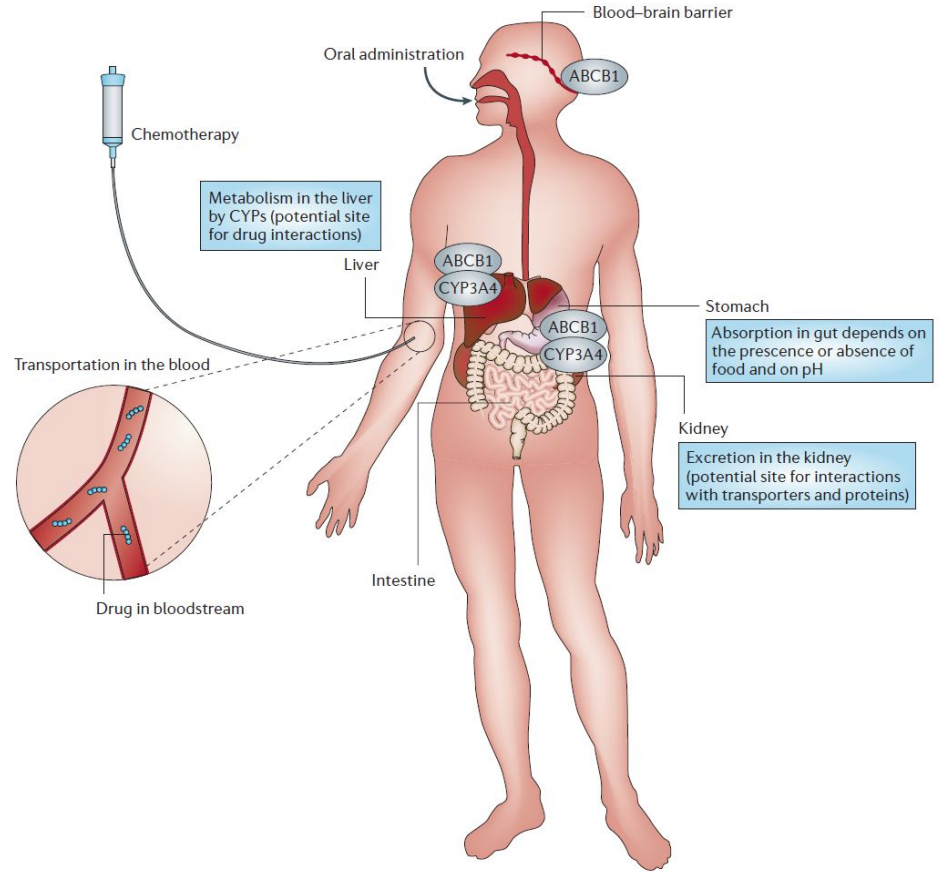
XVI Regionalne Forum Medycyny Zakażeń

Łlk 2-4 października 2019

# Interakcje - czy mają znaczenie?

- Publikowane badania - *retrospektywne, znaczące różnice w metodologii, często brak informacji o konsekwencjach klinicznych odnotowanych interakcji.*
- Polipragmazja - wielu specjalistów, leki ziołowe, OTC, zmiany diety
- Starzejące się społeczeństwo - wpływ wieku na farmakokinetykę
- Niekiedy poważne konsekwencje, a trudne do przewidzenia (wiele zmiennych)
- Brak dokumentacji interakcji - problem niezgłaszania działań niepożądanych

# Mechanizmy powstawania interakcji farmakokinetycznych



Scripture CD, Figg WD (2006) Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 6: 546–558.

Figure 1 | **Sites of drug disposition.** The process of drug disposition can be divided into four parts — absorption, distribution, metabolism and excretion. Drug interactions can occur throughout the process of disposition as a result of endogenous and exogenous factors. The sites at which interactions can occur, and the sites of action of important mediators of interactions, ATP-binding cassette transporter B1 (ABCB1) and cytochrome P450 3A4 isoform (CYP3A4), are shown. CYP, cytochrome P450 enzymes.

# Wchłanianie

Pokarm, inne leki (tworzenie kompleksów z jonami,  
zmiana pH)

Transportery

Krążenie jelitowo - wątrobowe (flora bakteryjna)

# Przykłady

- tetracykliny / fluorochinolony + leki zobojętniające sok żołądkowy (jony magnezu lub glinu), preparaty żelaza, wapnia lub cynku = zmniejszenie wchłaniania
- Itrakonazol + IPP = zmniejszenie wchłaniania

**Stosując te połączenia leków, należy zachować odpowiedni odstępow czasowy**

# Przykłady - cd

- azytromycyna (część preparatów) - „co najmniej 1 h przed posiłkiem lub 2 h po posiłku”
- ryfampicyna - „co najmniej 30 minut przed jedzeniem lub 2 h po jedzeniu popijając szklanka wody”
- cefuroksym aksetylu - „przyjmować po posiłku, w celu zapewnienia optymalnego wchłaniania”

**Pomocne zapoznanie się z ChPL  
konkretnych produktów**

# Metabolizm

## Cytochrom P450

Indukcja/inhibicja enzymatyczna

leki/zioła/składniki pokarmowe

# Przykłady

Tyzanidina + cyprofloksacyna (inhibicja CYP 1A2)

Jednoczesne stosowanie jest **przeciwwskazane** (ryzyko ciężkiego niedociśnienia i śpiączki)

Amlodypina + klarytromycyna (inhibicja CYP 3A4)

Zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego. Zalecana **uważna obserwacja** pacjenta otrzymujących jednocześnie oba produkty lecznicze.

Cyklosporyna + ryfampicyna (indukcja CYP 3A4)

Ryzyko utraty działania immunosupresyjnego (może zająć konieczność 3-5-krotnego zwiększenia dawki cyklosporyny podczas jednoczesnego stosowania!).



# Przykłady - cd.

warfaryna/acenokumarol + mikonazol (stosowany miejscowo!)

Mozliwe nasilenie działania przeciwzakrzepowego - monitorować INR

eplerenon + itrakonazol/klarytromycyna

Jednoczesne stosowanie jest **przeciwwskazane** (ryzyko hiperkaliemii i niedociśnienia )

statyny + makrolidy/azole

Ryzyko rabdomiolizy i ostrej niewydolności nerek


	azytromycyna	klarytromycyna	flukonazol	itramonazol
<b>atorwastatyna</b> niewielki stopień metabolizmu wątrobowego (CYP 3A4)	Można łączyć  Brak istotnych interakcji z układem cytochromu P-450	Bezpieczniej unikać łącznego stosowania (zachować szczególną ostrożność przy dawkach >20mg)		
<b>symwastatyna/ lowastatyna</b> metabolizm wątrobowy istotny (CYP 3A4)		<b>Łączne stosowanie przeciwwskazane</b>	Należy unikać połączenia	<b>Łączne stosowanie przeciwwskazane</b>
<b>rosuwastatyna</b> tylko 10% dawki metabolizowane w wątrobie (CYP 2C9 i 2C19)		Można łączyć	Można łączyć	Zachować ostrożność
<b>prawastatyna</b> brak znaczącego metabolizmu wątrobowego		Zachować ostrożność	Można łączyć	Można łączyć

Szczegóły w charakterystykach produktów leczniczych



# Glikoproteina P i inne bialka transportujace

digoksyna/kolchicyna + makrolidy/azole  
cidofovir + probenecid



## Najważniejsze interakcje leków przeciwdrobnoustrojowych z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi

VKA (acenokumarol, warfaryna)	Dabigatran	Rywaroksaban/Apiksaban
Efekt interakcji: nasilenie działania VKA/NOAC – wzrost ryzyka krwawienia		
<p><b>Liczne interakcje</b>  <b>m.in.</b> z lekami przeciwbakteryjnymi (w tym z penicylinami i cefalosporynami) oraz azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi (również mikonazol żel doustny)</p> <p><b>Konieczne ściśle monitorowanie INR</b></p>	<p>Łączne stosowanie <b>przeciwwskazane:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ketokonazol (stosowany układowo), itrakonazol</li> </ul> <p><b>Zachować ostrożność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>klarytromycyna</li> <li>inhibitory HIV-proteazy (np. rytonawir)</li> </ul>	<p>Jednoczesne stosowanie <b>niezalecane:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ketokonazol itrakonazol, worikonazol, pozakonazol,</li> <li>inhibitory HIV-proteazy</li> </ul> <p><b>Zachować ostrożność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>flukonazol</li> <li>klarytromycyna (w szczególności, gdy niewydolność nerek)</li> </ul>
Efekt interakcji: spadek stężenia VKA/NOAC – możliwa redukcja efektu przeciwzakrzepowego		
kloksacylina, ryfampicyna		ryfampicyna



# Interakcje farmakodynamiczne

Zespół serotoninowy

Wydłużenie odcinka QT

Przewodnictwo nerwowo-mięśniowe

Obniżenie progu drgawkowego

Inne

# Linezolid i ryzyko zespołu serotoninowego



[https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html)

Major

**traMADol <> linezolid**

Applies to: tramadol, linezolid

CONTRAINDICATED: Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) may potentiate the serotonin effect of tramadol and increase the risk of serotonin syndrome, which is a rare but serious and potentially fatal condition thought to result from hyperstimulation of brainstem 5HT1A receptors. The magnitude of the additive pharmacodynamic effect resulting from MAOI inhibition of serotonin metabolism may be increased. Patients receiving this combination of drugs may also experience an increased risk of seizures due to a lowered seizure threshold.

MANAGEMENT: Concurrent use of tramadol and MAOIs or other agents that possess MAOI activity (e.g., furazolidone, procarbazine) is considered contraindicated. At least 14 days should elapse after discontinuation of MAOI therapy and initiation of treatment with tramadol.

**Uwaga na połączenia  
linezolidu z lekami  
zwiększającymi transmisję  
serotonergiczną  
(m.in. selegilina, leki  
przeciwdepresyjne,  
tramadol, dekstrometorfan)**

# Kwas walproinowy + karbapenemy = ryzyko drgawek

## Drug Interaction Checker

Enter a drug, OTC or herbal supplement:

valpro

 Print

1 Interaction Found

Patient Regimen

Clear All 

meropenem 

valproic acid 

### Serious - Use Alternative

#### meropenem + valproic acid

meropenem decreases levels of valproic acid by unknown mechanism. Avoid or Use Alternate Drug. Risk of seizure. Possible decreased GI absorption and/or increased renal clearance of valproic acid.

**Obniżenie stężenia kwasu walproinowego (od 60% do 100% w ciągu dwóch dni!) - nieznanym mechanizmem interakcji**



# Fluorochinolony i glikokortykosteroidy

URPL Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia z dn 20.03.2019  
„ (...) Należy unikać stosowania kortykosteroidów z fluorochinolonami”

**zwiększone ryzyko zapalenia ścięgien**

**konieczne zachowanie szczególnej ostrożności u osób starszych**



Fluorochinolony i chinolony stosowane ogólnoustrojowo i w postaci wziewnej: ryzyko wystąpienia zaburzących sprawność, długotrwałych i potencjalnie nieodwracalnych działań niepożądanych oraz ograniczenia w stosowaniu.

# Leki przeciwbólowe - niebezpieczne połączenia:

<p><b>Diklofenak + cyprofloksacyna</b> <i>Ryzyko wystąpienia drgawek</i> (ostrzeżenie rozszerzane na inne <b>NLPZ i chinolony</b>)</p>	<p><b>Fentanyl + klarytromycyna/azole</b> <b>Oksykodon+ klarytromycyna/azole</b> <i>Ryzyko nasilenia sedacji i wystąpienia</i> <i>depresji oddechowej.</i></p>
<p><b>NLPZ + flukonazol/worykonazol</b> <i>Wzrost stężenia i możliwe nasilenie działań</i> <i>niepożądanych NLPZ</i> wyjątek: <b>ketoprofen, deksketoprofen</b>  (np. <b>celekoksyb+flukonazol</b>– producent zaleca zmniejszenie dawki <b>celekoksybu</b> o połowę)</p>	<p><b>Fentanyl/oksykodon + ryfampicyna</b> <i>Zmniejszenie stężenia opioidu – możliwe</i> <i>osłabienie działania przeciwbólowego</i></p>
<p><b>Aminoglikozydy/amfoterycyna B/inne</b> <b>nefrotoksyczne +NLPZ</b> <i>Wzrost ryzyka nefrotoksyczności</i></p>	<p><b>Tramadol + linezolid</b> <i>Ryzyko wystąpienia zespołu</i> <i>serotoninowego</i></p>



Having trouble viewing the interactions? [Click here for the Interaction Checker Lite.](#)

HIV Drugs	Co-medications	Drug Interactions
<input type="text" value="kaletra"/>	<input type="text" value="co-amoxi"/>	<input type="checkbox"/> Check HIV/ HIV drug interactions <a href="#">Switch to table view</a> Reset Checker
<input type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input checked="" type="radio"/> Trade	<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade	
<input checked="" type="checkbox"/> Lopinavir <span>(i)</span>	<input checked="" type="checkbox"/> Amoxicillin <span>(i)</span>	<b>No Interaction Expected</b>
<input checked="" type="checkbox"/> Ritonavir <span>(i)</span>	<input checked="" type="checkbox"/> Clavulanic acid <span>(i)</span>	Lopinavir
<input checked="" type="checkbox"/> KALETRA <span>▼</span>	<input checked="" type="checkbox"/> Amoxicillin <span>(i)</span>	Amoxicillin



Having trouble viewing the interactions? [Click here for the Interaction Checker Lite.](#)

HEP Drugs	Co-medications	Drug Interactions
<input type="text" value="parita"/>	<input type="text" value="clari"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Check HEP/ HEP drug interactions
<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Indication <input type="radio"/> Trade	<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class	<p>Switch to table view</p> <p>Reset Checker</p>
<input checked="" type="checkbox"/> Ombitasvir/Paritaprevir/r + Dasabuvir	<input checked="" type="checkbox"/> Clarithromycin	<p>Do Not Coadminister</p>
<input type="checkbox"/> Ombitasvir/Paritaprevir/r	<input checked="" type="checkbox"/> Clarithromycin	<p>Ombitasvir/Paritaprevir/r + Dasabuvir</p>

- Bazy interakcji - bardzo pomocne, ale  
zdarzają się rozbieżności  
w rekomendacjach
- konieczna ostrożność w interpretacji  
wyników wyszukiwania



# Pomocne strony internetowe

<https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl>

Medicines Complete - Stockley's Drug Interaction

<https://about.medicinescomplete.com/publication/stockleys-interactions-checker/> (dostęp płatny)

Medscape Drug Interaction checker <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

University of Liverpool: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>

<https://www.hep-druginteractions.org/>

<http://www.fungalpharmacology.org/tool>

Drugs.com [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.php](https://www.drugs.com/drug_interactions.php)



# Dziękuję

[magdalena.niedzielko@gmail.com](mailto:magdalena.niedzielko@gmail.com)

