

Kako preprečiti součinkovanja med zdravili

ali

Klinično pomembne interakcije protimikrobnih zdravil

Podiplomski tečaj protimikrobnega zdravljenja

Domus Medica Ljubljana

14.9.-16.9.2020

Aleš Mrhar

ales.mrhar@ffa.uni-lj.si

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

Interakcije

Katere vrste interakcij med zdravili poznamo?

Interakcije

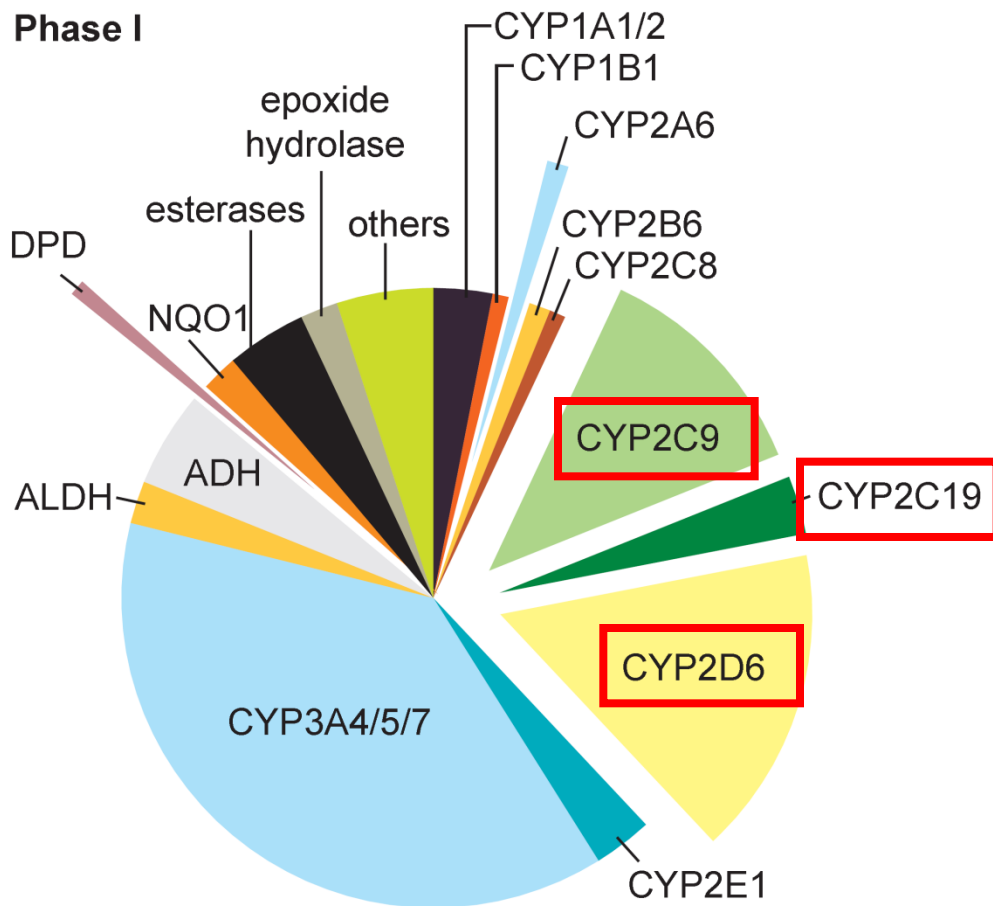
- Farmakodinamične - antagonizem, sinergizem in aditivnost na tarčah, idiosinkrazija
- Farmakokinetične - inhibicija ali indukcija metaboličnih encimov 1. faze (citokromi) in/ali 2. faze (glukuronozil oz. sulfotransferaze) in prenašalnih proteinov

Interakcije

Kako je z mehanizmi farmakokinetičnih interakcij v povezavi z metabolizmom zdravil?

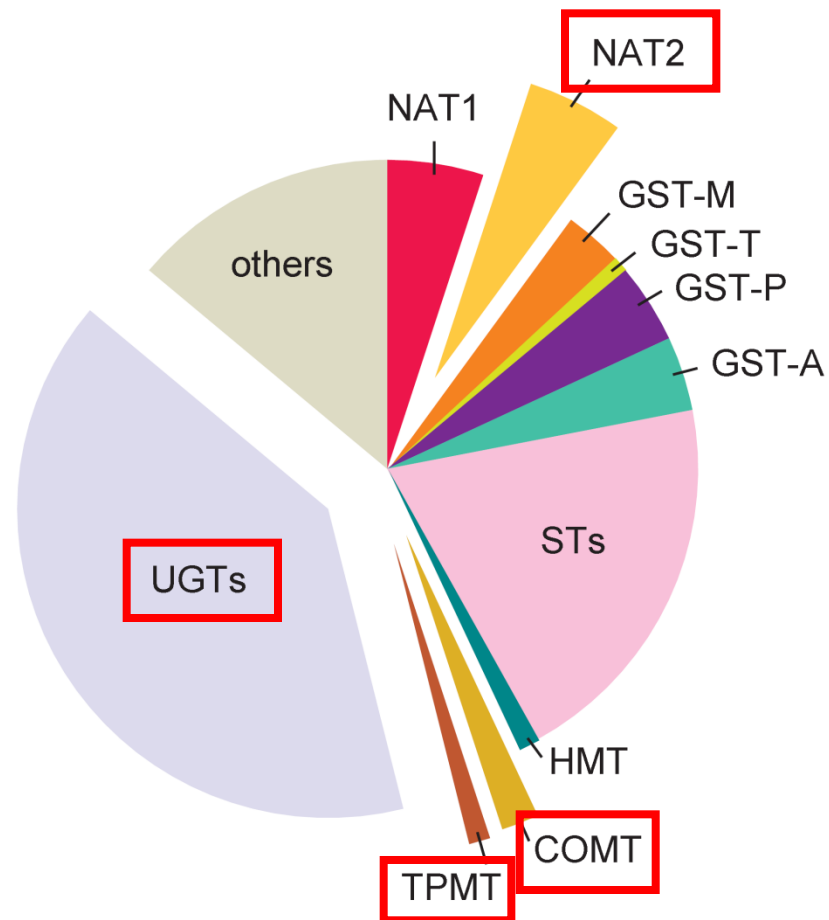
Metabolični encimi

Phase I



ADH; alcohol dehydrogenase,
 ALDH; aldehyde dehydrogenase,
CYP; cytochrom P450,
 DPD; dihydropirimidin dehydrogenase,
 NQO1, NADPH; oxidoreductases.

Phase II



COMT; catechol O-methyl transferase;
 GST; glutathion S-transferase
 HMT; histamin metil-transferase;
 NAT; N-acetil-transferase;
 STs; sulfotransferase;
 TPMT; thiopurin methyl-transferase;
UGTs; uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase

Farmakokinetične interakcije

Inhibitorji CYP 3A4

- Klaritromicin (eritromicin)
- Ketokonazol (azoli)
- Ritonavir (viri)
- Grenivka

Induktorji CYP 3A4

- Rifampicin
- Antiepileptiki
- Šentjanževka

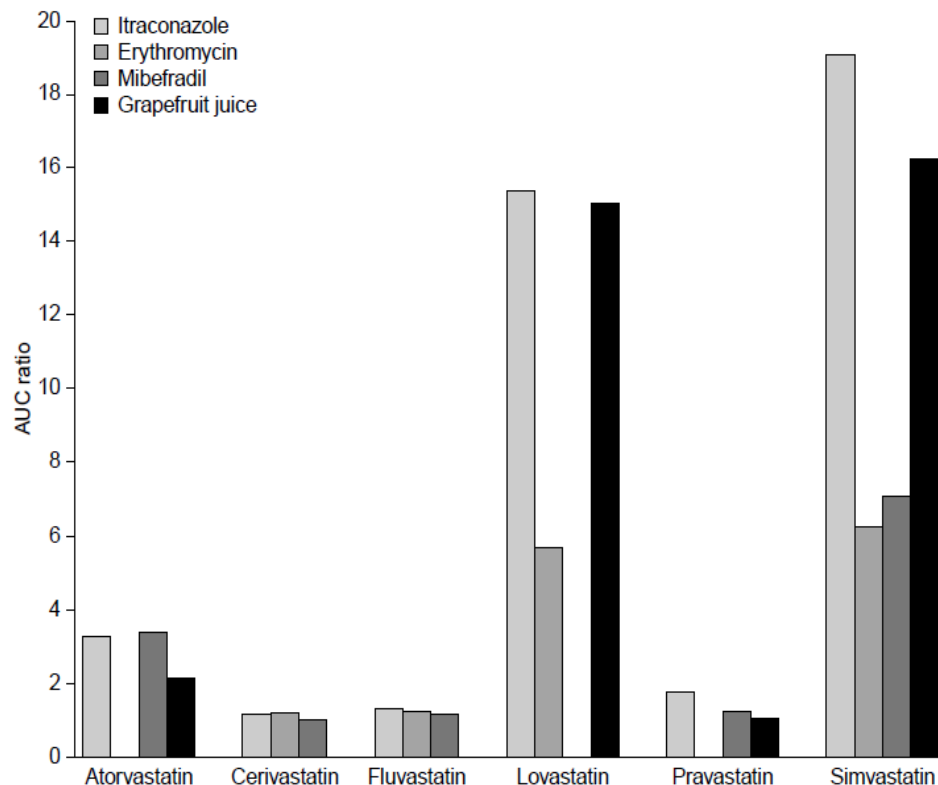


Fig. 5. Interactions of statins and various cytochrome P450 3A4 inhibitors. 'AUC ratio' is the AUC of the statin after combined administration divided by the AUC after administration alone; values close to 1 therefore indicate a lack of interaction. Only data based on specific drug assays were selected from the current literature.^[33,49,50,73-83] **AUC** = area under the concentration-time curve.

**Receipt, Bilten ZZS o zdravilih iz obveznega
zdravstvenega zavarovanja/št.2/2009,
19. november 2009**

Število različnih kemijsko-farmakološko-terapevtskih skupin zdravil (ATC 4)	Število oseb (starih 65 let in več)		
	2004 (n = 242.332)	2009 (n = 287.837)	Standardizirani indeks (2004 = 100)
1	30.307	28.923	80
2	37.580	37.278	84
3	38.387	40.400	89
4	35.316	39.360	94
5	29.431	35.908	103
6	22.546	29.591	110
7	16.597	23.283	118
8	11.298	17.125	128
9	7.779	12.276	133
10	4.987	8.556	144
11	3.101	5.655	154
12	2.042	3.629	150
13	1.228	2.314	159
14	779	1.477	160
15+	954	2.062	182

Število različnih kemijsko-farmakološko-terapevtskih skupin zdravil (ATC 4), predpisanih zavarovanim osebam, starim 65 let in več, v 3-mesečnem obdobju leta 2004 in 2009. Indeks je standardiziran na število oseb.

V letu 2009 je ena oseba prejela v obdobju april–junij 29 različnih zdravil.

Interakcije

Kako identificirati **potencialne** interakcije?

- podatkovne baze,
- povzetki temeljnih značilnosti zdravil,
- primarni literaturni viri.

Kako priti do **klinično izraženih (ugotovljenih)** interakcij?

- klinični in laboratorijski izvidi bolnika,
- pogovor z bolnikom,
- prepoznavanje povezave med kliničnimi znaki in interakcijami med zdravili.

Klinično izražene (ugotovljene) interakcije

UČINKOVINI	Število interakcij
spironolakton – ACE inhibitorji (ramipril, perindopril, enalapril, fozinopril))	5
acetilsalicilna kislina – klopidogrel	4
acetilsalicilna kislina – NSAR (naproksen, diklofenak)	4
digoksin – indapamid	3
acetilsalicilna kislina – varfarin	3
bisoprolol – alfa ₁ antagonisti (tamsulozin, doksazosin)	3
varfarin – sertralin	2
varfarin – klopidogrel	2
simvastatin – amlodipin	2
digoksin – spironolakton	2
spironolakton – AT ₂ antagonisti (losartan, kandesartan)	2

Klinična manifestacija interakcije	Število bolnikov
Krvavitev	14
Hiperkaliemija	9
Hipotenzija	5
Toksičnost digitalisa	4

50 klinično izraženih interakcij med zdravili pri 37 od 1006 bolnikov

Interakcije

Previdnost pri interpretaciji!

Z ukinitvijo zdravila, ki vstopa npr. v interakcijo X ali D:

- zmanjšamo sicer tveganje za neželen dogodek zaradi interakcije,
- zmanjšamo pa tudi korist, ker bolnik ne prejme enega od nujno potrebnih zdravil

Na podlagi do sedaj izvedenih raziskav v bolnišnicah in ambulantah ugotavljamo, da je tovrstnih podatkov v dokumentaciji bolnikov zelo malo, ker:

- kliničnih manifestacij interakcij med zdravili **res ni** ali pa
- interakcije med zdravili kot vzrok za opažene zdravstvene težave **niso navedene** zaradi neprepoznavanja vzročno – posledične povezave ali nejasne klinične slike

Pogostokrat se zgodi, da se v primeru novega kliničnega znaka predpiše še eno zdravilo, namesto, da se tistega, ki vstopa v klinično pomembno interakcijo, opusti!

Interakcije

Raziskava v Bolnišnici Šempeter

Bolnik (moški), letnik 1935, prejema naslednja zdravila:

- **NOLPAZA (pantoprazol)** 40mg – 1tbl zjutraj
- **ASPIRIN PROTECT (acetilsalicilna kislina)** 100mg – 1tbl
- **PREDUCTAL MR (trimetazidin)** 35mg – 2x1tbl, zjutraj in zvečer
- **CASODEX (bikalutamid)** 150mg – 1tbl zjutraj
- **ATORIS (atorvastatin)** 40mg – 1tbl zvečer
- **TANYZ (tamsulozin)** 0,4mg – 1tbl
- **PAROXAT (paroksetin)** 10mg – 1tbl zvečer
- **ANSILAN (medazepam)** 5mg – 1tbl zvečer
- **TRAMAL (tramadol)** 100mg – 2x1tbl
- **DIUVER (torasemid)** 10mg – 1tbl

- **Diagnoza:** vstavljen stent, atrijska fibrilacija
- **Laboratorijski izvidi:** Kreatinin – 84 $\mu\text{mol/l}$ (OK), LDL Holesterol – 3,9 mmol/l (OK)
- **Indikacija** za jemanje zdravila ATORIS (atorvastatin) 40mg: vstavljen stent!
- Bolnik trpi za **hudimi bolečinami v mišicah**, zato prejema zdravilo TRAMAL (tramadol) 100mg
- Klinično pomembne interakcije (Lexi-Comp)
 - **PAROKSETIN – TRAMADOL:** SSRI lahko poveča nevroekscitatorni učinek tramadola in poveča tveganje za konvulzije. Tramadol lahko poveča serotonergični učinek SSRI in tako poveča tveganje za serotoniniski sindrom. Potrebno je spremljati znake morebitnega serotoninkega sindroma ter biti pozoren na morebitne konvulzije. Obe učinkovini sta tudi serotoniniska modulatorja, zato se lahko povečajo toksični/neželeni učinki. CYP2D6 inhibitorji (paroksetin) lahko zmanjšajo metabolizem tramadola. Potrebno je spremljati klinični odziv bolnika (Tip D)
 - **ATORVASTATIN – PANTOPRAZOL:** Inhibitorji protonske črpalke lahko povišajo serumske koncentracije inhibitorjev HMG-CoA. Možne miopatije in rabdomioliza (Tip C)
 - **ATORVASTATIN – BIKALUTAMID:** CYP3A4 inhibitorji (bikalutamid, nesteroidni antiandrogen) lahko zmanjšajo metabolizem CYP3A4 substratov (atorvastatin). Potrebno je spremljanje kliničnih odzivov oz. učinkov zdravil (Tip C)

- Težave povezane z zdravili:
 - NEŽELENI UČINKI: **ATORVASTATIN** – bolečine v mišicah
- Dejavniki tveganja za opaženo težavo
 - NAPAČNA IZBIRA ZDRAVILA: **TRAMADOL** – zdravimo neželeni učinek atorvastatina
 - UPORABA ZDRAVIL BREZ INDIKACIJE: **PANTOPRAZOL, TAMSULOZIN?**
 - INTERAKCIJE MED ZDRAVILI: neizražena **TRAMADOL – PAROKSETIN**, izraženi **PANTOPRAZOL – ATORVASTATIN in BIKALUTAMID – ATORVASTATIN**
 - Z NAVODILI NESKLADNO JEMANJE ZDRAVIL: **PAROKSETIN** (po SmPC-ju se jemlje zjutraj in ne zvečer)
- Intervencija: ukinitev **TRAMADOLA**, **PANTOPRAZOLA** in **TAMSULOZINA**, spremenjen režim jemanja **PAROKSETINA**, **razpolovljen odmerek ATORVASTATINA**; **intervencija sprejeta, bolečine v mišicah izzvenele**
- Izognili smo se **neželenim učinkom** (bolečinam v mišicah), **zdravljenju neželenih učinkov** atorvastatina (ukinitev tramadola), **jemanju zdravil brez indikacije** (ukinitev pantoprazola in tamsulozina), **izraženi interakciji** med atorvastatinom in pantoprazolom ter bikalutamidom, **neizraženi oz. potencialni interakciji** med paroksetinom in tramadolom ter **z navodili neskladnim jemanjem zdravil** (paroksetin zjutraj, skupaj s hrano).



Interakcije

Omejitve pri uporabi podatkovnih baz

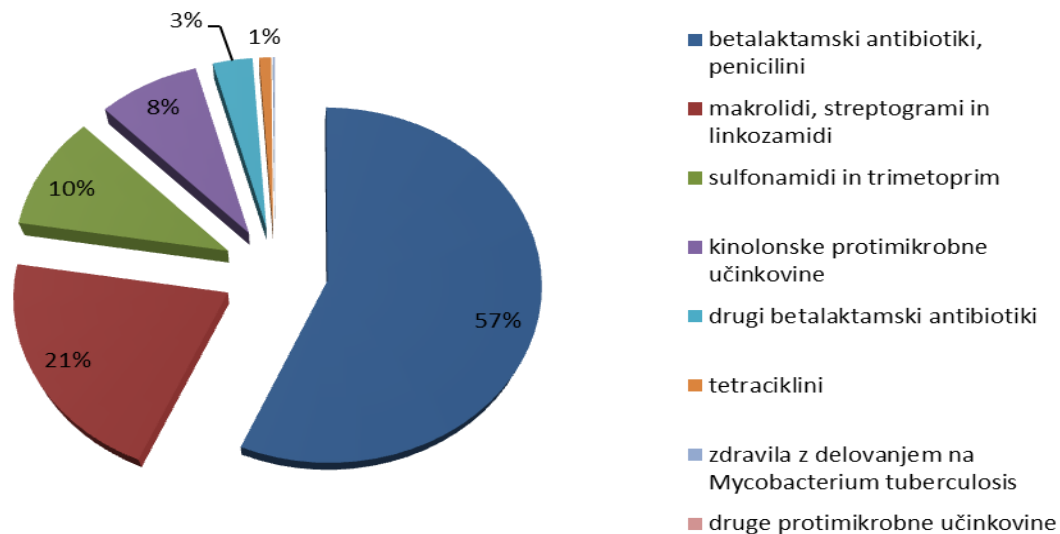
- poplava informacij o potencialnih interakcijah
- ni mogoče oceniti katere potencialne interakcije bi se utegnile klinično manifestirati pri posameznem bolniku
- nezanesljiva klasifikacije kliničnega pomena potencialnih interakcij
- nezanesljivi in nepopolni podatki o mehanizmu interakcije
- nezanesljivi in nepopolni napotki za ukrepanje
- pogosto so na voljo le podatki *in vitro raziskav*, opisi posameznih primerov ali (zelo) majhne farmakokinetične študije
- (velike) razlike med posameznimi podatkovnimi bazami
- ne upoštevajo odmerkov, indikacij in interindividualne variabilnosti
- ne razlikujejo med različnimi načini aplikacije zdravil (obseg sistemske absorpcije!)
- ne vsebujejo vseh učinkovin, ki se uporabljajo v Sloveniji
- nevarnost prealarmiranosti (alert fatigue)

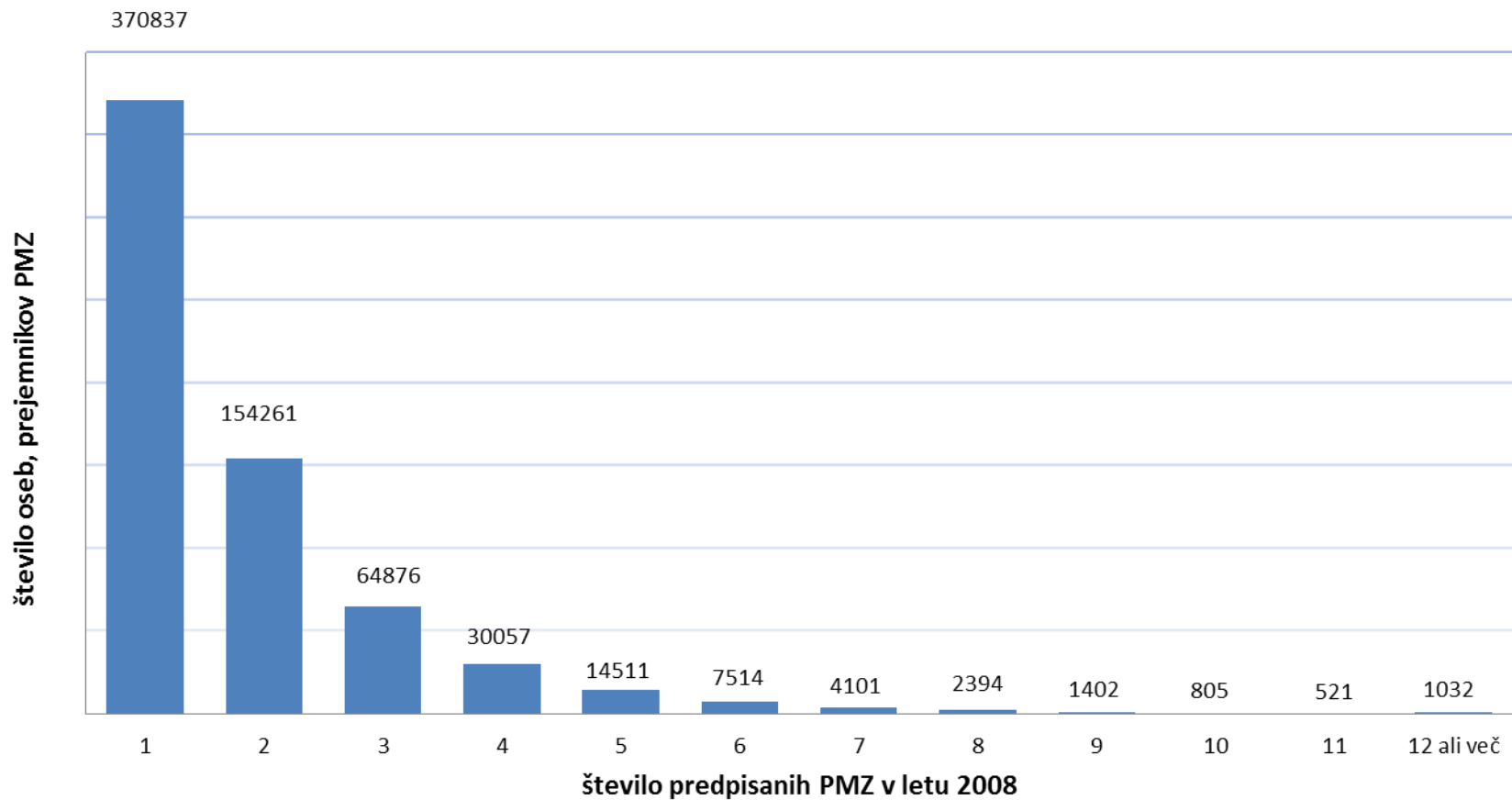
Farmakoepidemiološka raziskava

- anonimizirana baza podatkov ZZZS o ambulantno predpisanih zdravilih v letu 2008
- analiza podatkov o bolnikih, ki so imeli na isti dan predpisano protimikrobno zdravilo (PMZ) in drugo zdravilo
- identifikacija potencialnih klinično pomembnih interakcij po **Lexi-comp (in SmPC-jih)** med 8 izbranimi protimikrobnimi zdravili in drugimi zdravili
- obravnava potencialnih klinično pomembnih interakcij tipa:
 - D (sprememba režima odmerjanja ali sprememba terapije)
 - X (izogibanje kombinaciji)
- interpretacija mehanizmov interakcije
- predlogi za ukrepanje

Predpisovanje PMZ v letu 2008

- 1,201.191 izdanih receptov za PMZ
- 652.311 osebam je bil v letu 2008 predpisano vsaj eno PMZ
- Vsaki osebi je bilo v povprečju predpisano 1,84 PMZ
- Osebam s predpisanim PMZ je bilo v letu 2008 izdano 7,597.054 receptov, kar je 49,2% vseh ambulantno predpisanih receptov v letu 2008

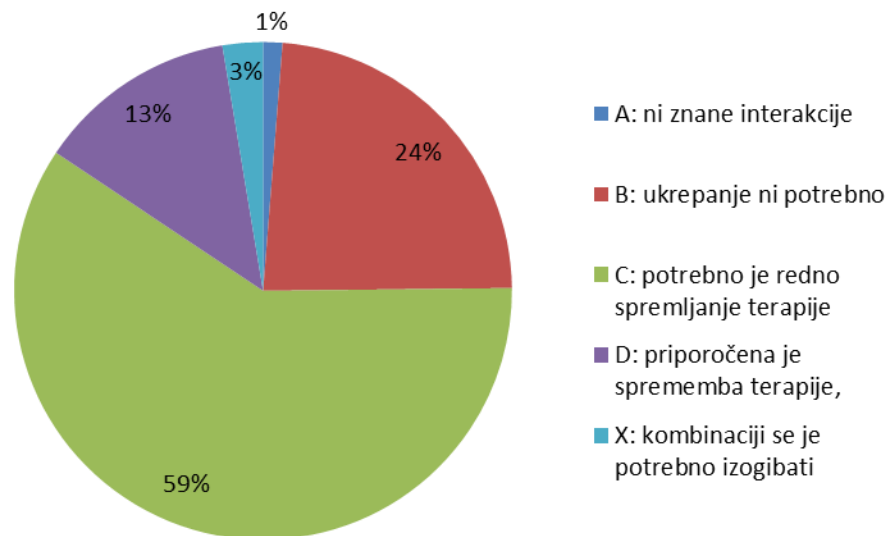




Število oseb glede na celokupno število PMZ, ki jih je posamezna oseba prejela v letu 2008

Interakcije

- 1,201.191 izdanih receptov za PMZ
- 71.091 zaznanih potencialnih interakcij →
59,2 interakcije na 1000 receptov (cca 6%)
- 11.111 zaznanih potencialnih klinično pomembnih interakcij (tip D in X) →
9,25 interakcij na 1000 receptov (cca 1%)



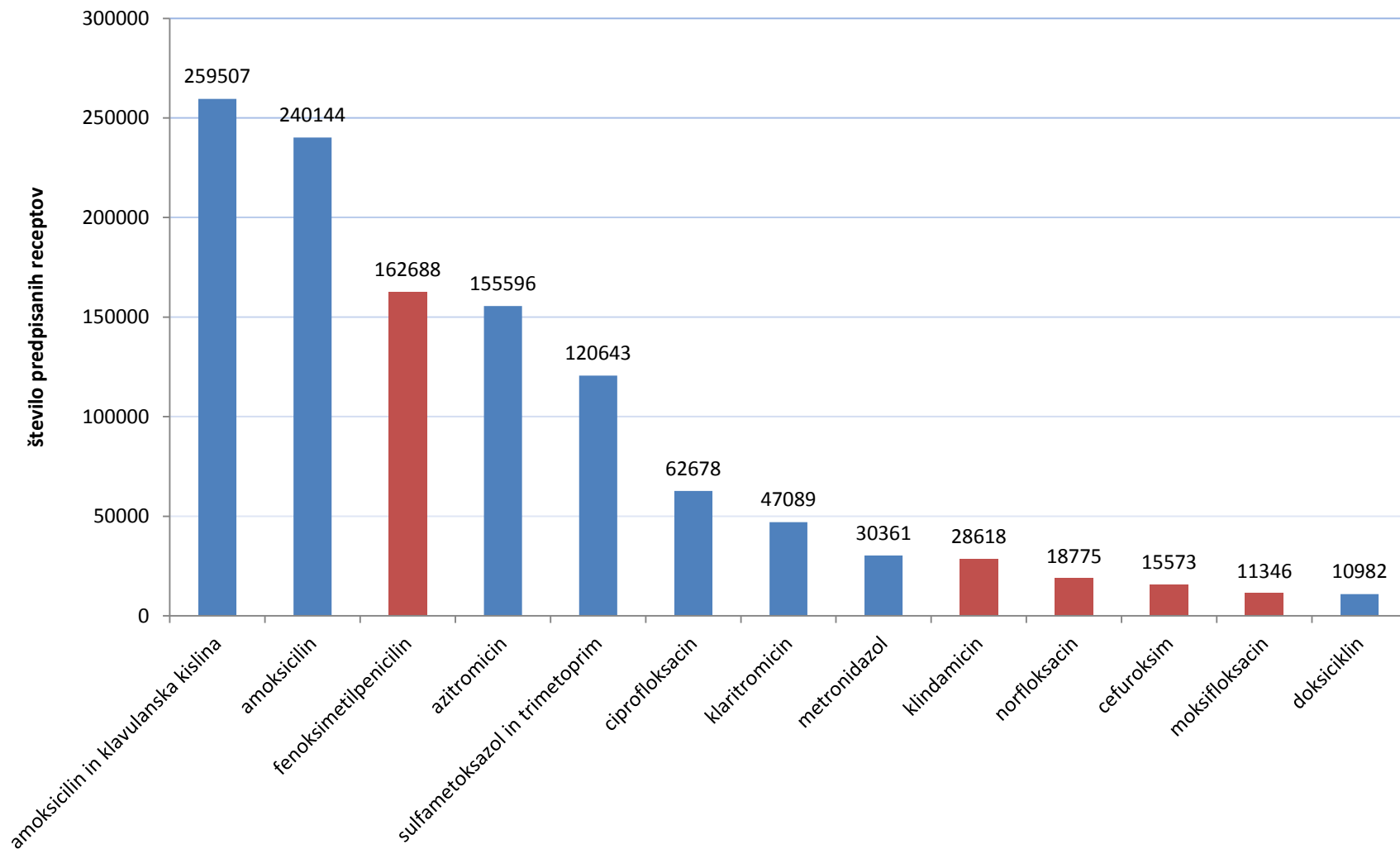
Pomembnost interakcije	Število interakcij
A: ni znane interakcije	890
B: ukrepanje ni potrebno	16.753
C: potrebno je redno spremljanje terapije	42.337
D: priporočena je sprememba režima odmerjanja ali menjava terapije	9.251
X: kombinaciji se je potrebno izogibati	1.860
Skupno število interakcij	71.091

Interakcije

Katera protimikrobna zdravila se ambulantno najpogosteje predpisujejo?

Ali lahko navedete vrstni red prvih 5 zdravil?

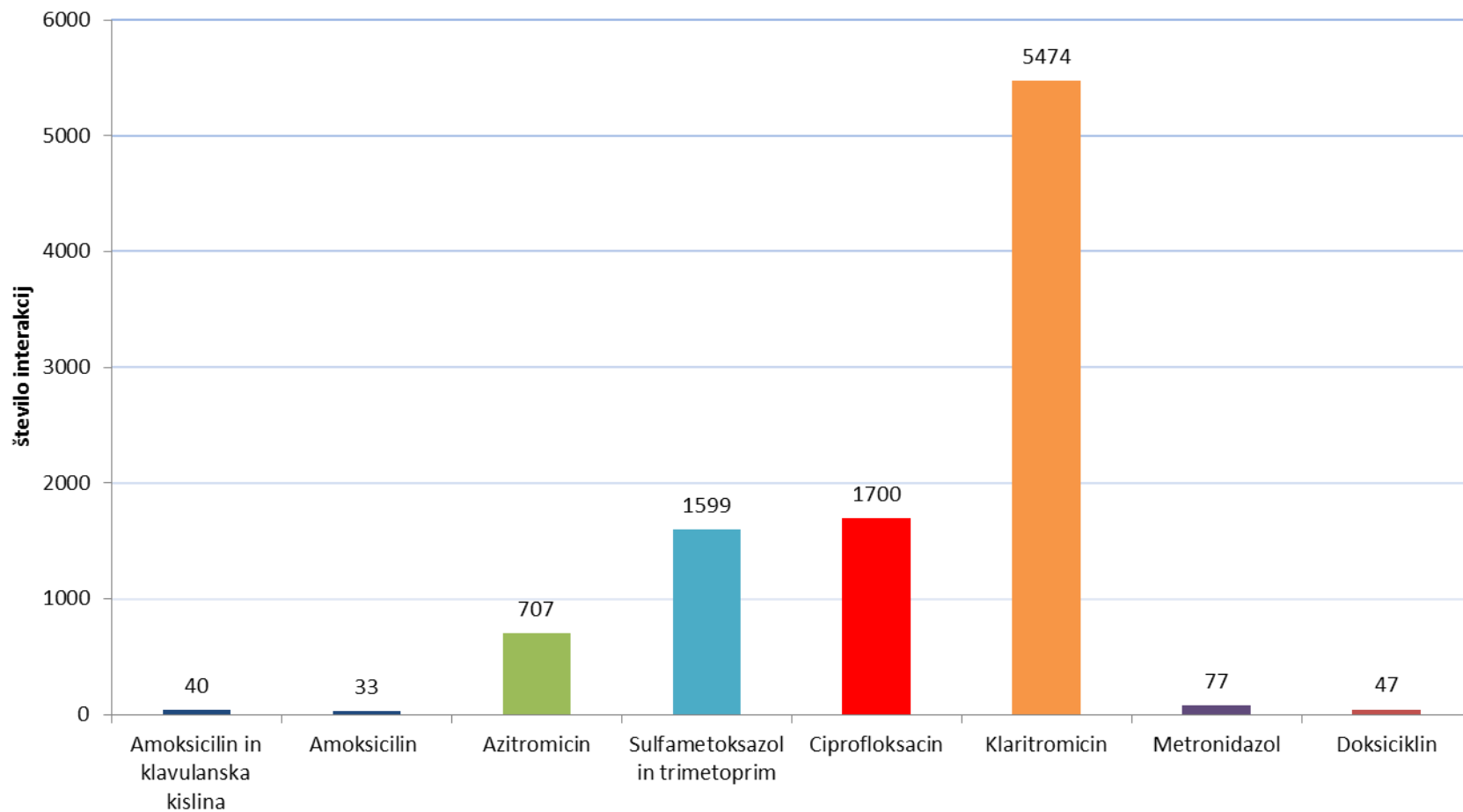
Najpogosteje predpisana protimikrobna zdravila v letu 2008



Interakcije

Katera protimikrobna zdravila najpogosteje vstopajo v interakcije z drugimi zdravil?

Celokupno število interakcij za 8 izbranih protimikrobnih zdravil

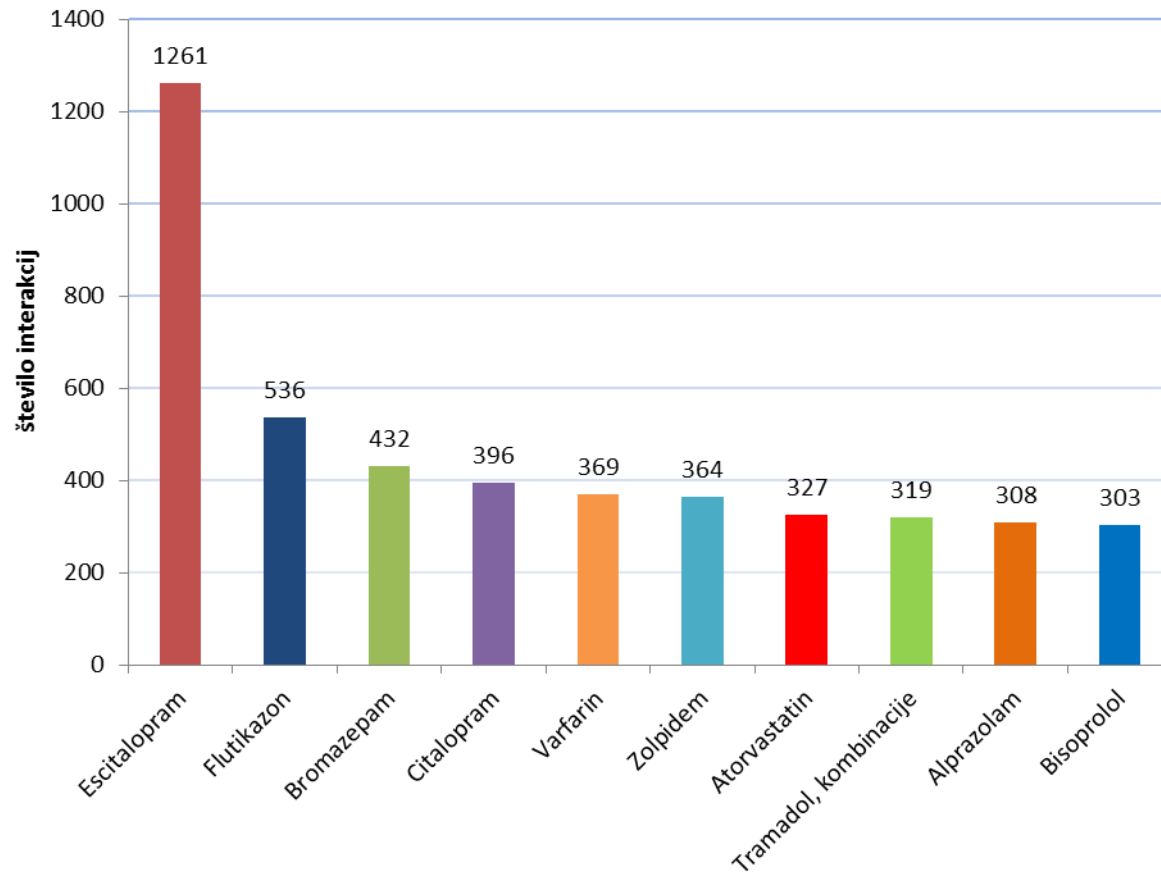


Klaritromicin je močan inhibitor CYP3A4
Ciprofloksacin je močan inhibitor CYP1A2

Interakcije

Katera druga zdravila najpogosteje vstopajo v interakcije s protimikrobnimi zdravili?

Prvih 10 zdravil, ki najpogosteje vstopajo v interakcije z 8 izbranimi protimikrobnimi zdravili



Escitalopram povzroča od odmerka odvisno podaljšanje intervala QT.
Escitalopram je kontraindiciran pri bolnikih, ki imajo podaljšan interval QT ali prirojen sindrom dolgega QT.
Pri hkratni uporabi escitaloprama in zdravil, ki podaljšujejo interval QT, je potrebna previdnost.

Amoksicilin - najpomembnejše interakcije

1. Metotreksat (38)

- Amoksicilin lahko poveča serumske koncentracije metotreksata, tako da kompetitivno inhibira renalno tubulno sekrecijo metotreksata. Očistek metotreksata se lahko zmanjša za 35- 66% ➡ toksični učinki metotreksata

UKREPI:

- Pacient ne sme vzeti metotreksata in amoksicilina na isti dan!!
- Lahko zamenjamo amoksicilin za drug antibiotik. Izbira je odvisna od povzročitelja okužbe. Ne smemo uporabiti penicilinskega antibiotika.
- Paciente opozorimo, da so pozorni na znake toksičnosti metotreksata: slabo počutje, vročina, suho grlo, krvavitve, stomatitis...

2. Varfarin (297)

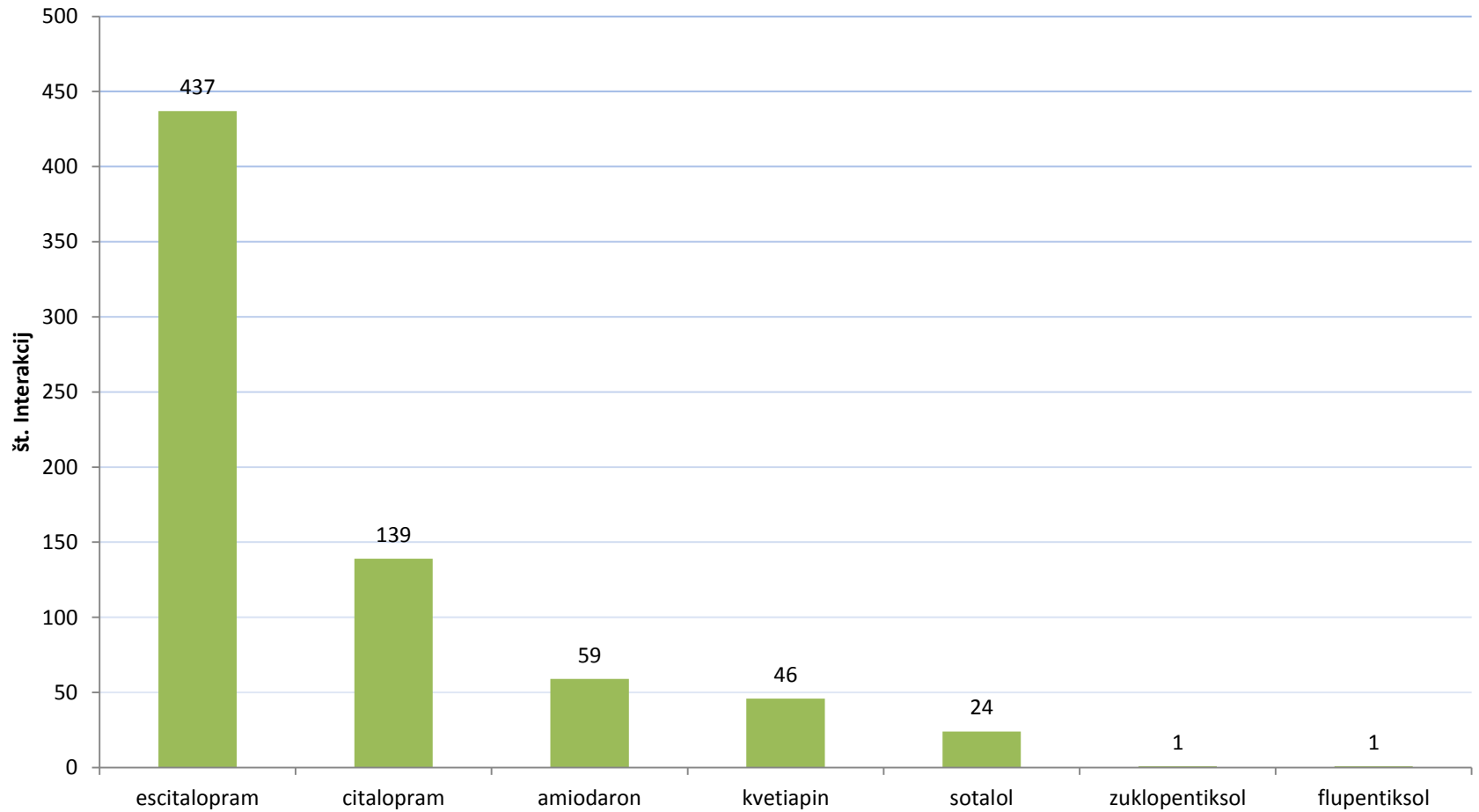
- Amoksicilin naj bi inhibiral agregacijo trombocitov ➡ večja možnost za krvavitve ob hkratni uporabi varfarina

UKREPI:

- Pozorno spremljamo INR predvsem ob uvedbi in ukinitvi amoksicilina in po potrebi prilagodimo odmere varfarina
- Paciente opozorimo da so pozorni na znake krvavitev


Ti dve interakciji sta v bazi Lexi-comp obravnavani kot interakciji tipa C, sta pa navedeni tudi v SmPC-jih zdravil z amoksicilinom.

Azitromicin



Azitromicin - najpomembnejše interakcije

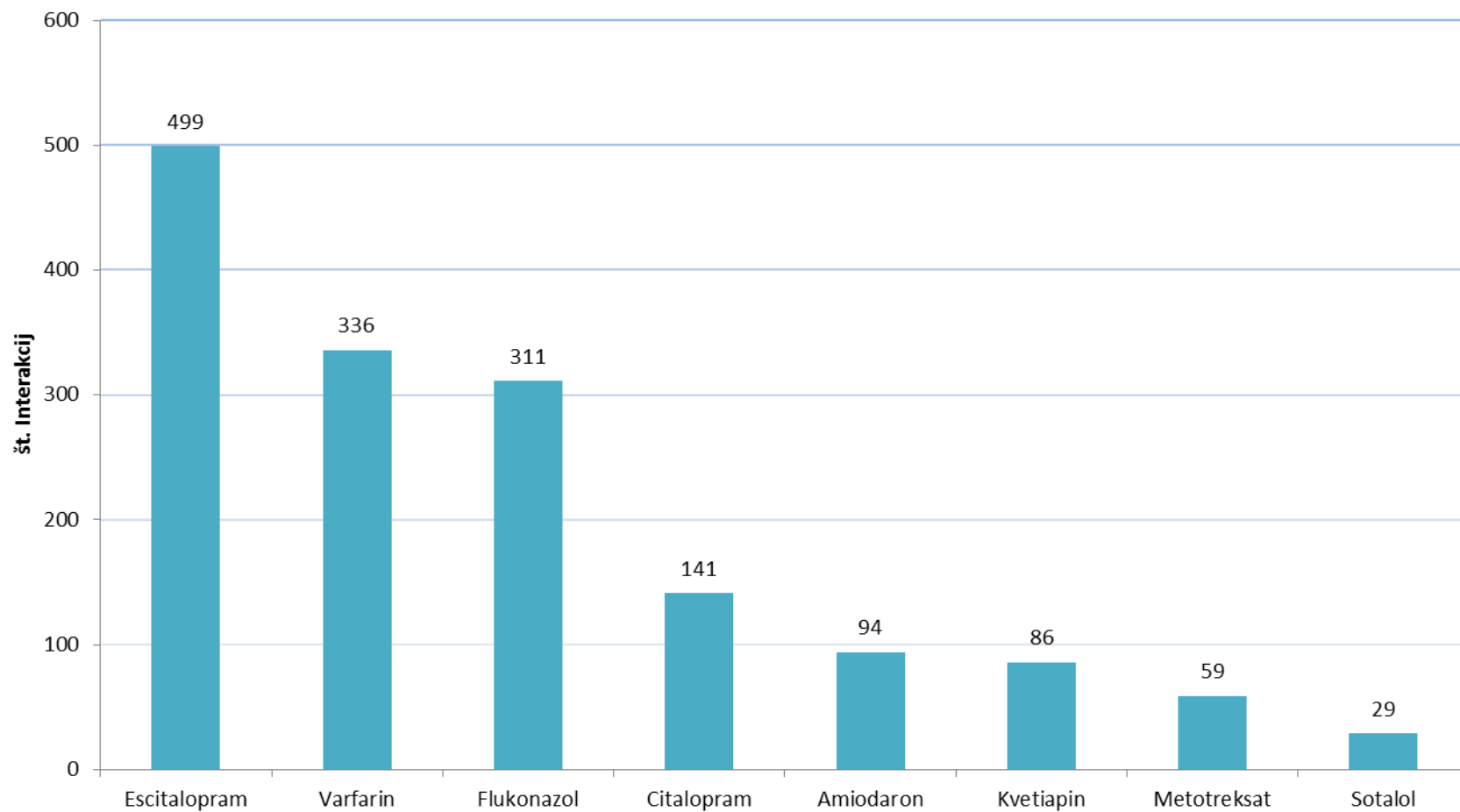
1. Escitalopram (437)
2. Citalopram (139)
3. Amiodaron (59)
4. Kvetiapin (46)

- vse učinkovine podaljšajo QT- interval  aditiven efekt
- Torsades de pointes, ventrikularne aritmije

UKREPI:

- Posebej spremljamo paciente z večjim tveganjem za neželene učinke: motnje elektrolitov, srčno popuščanje, podaljšan QT- interval
- Skušamo se izogniti istočasni uporabi učinkovin
- Če to ni možno: v EKG-ju spremljamo dolžino QT- intervala
- Spremljamo simptome podaljšane QT- intervala: vrtoglavica, dispneja, sinkopa, nereden utrip srca, omotica...

Sulfametoksazol in trimetoprim



Sulfametoksazol in trimetoprim – najpomembnejše interakcije

1. Escitalopram (499)
2. Citalopram (141)
3. Amiodaron (94)
4. Kvetiapin (86)

- vse učinkovine podaljšajo QT- interval → aditiven efekt
- Torsades de pointes, ventrikularne aritmije

UKREPI:

- Posebej spremljamo paciente z večjim tveganjem za neželene učinke: motnje elektrolitov, srčno popuščanje, podaljšan QT- interval
- Skušamo se izogniti skupni uporabi učinkovin
- Če to ni možno: v EKG-ju spremljamo dolžino QT- intervala
- Spremljamo simptome podaljšanega QT- intervala: vrtoglavica, dispneja, sinkopa, nereden utrip srca, omotica...

Sulfametoksazol in trimetoprim – najpomembnejše interakcije

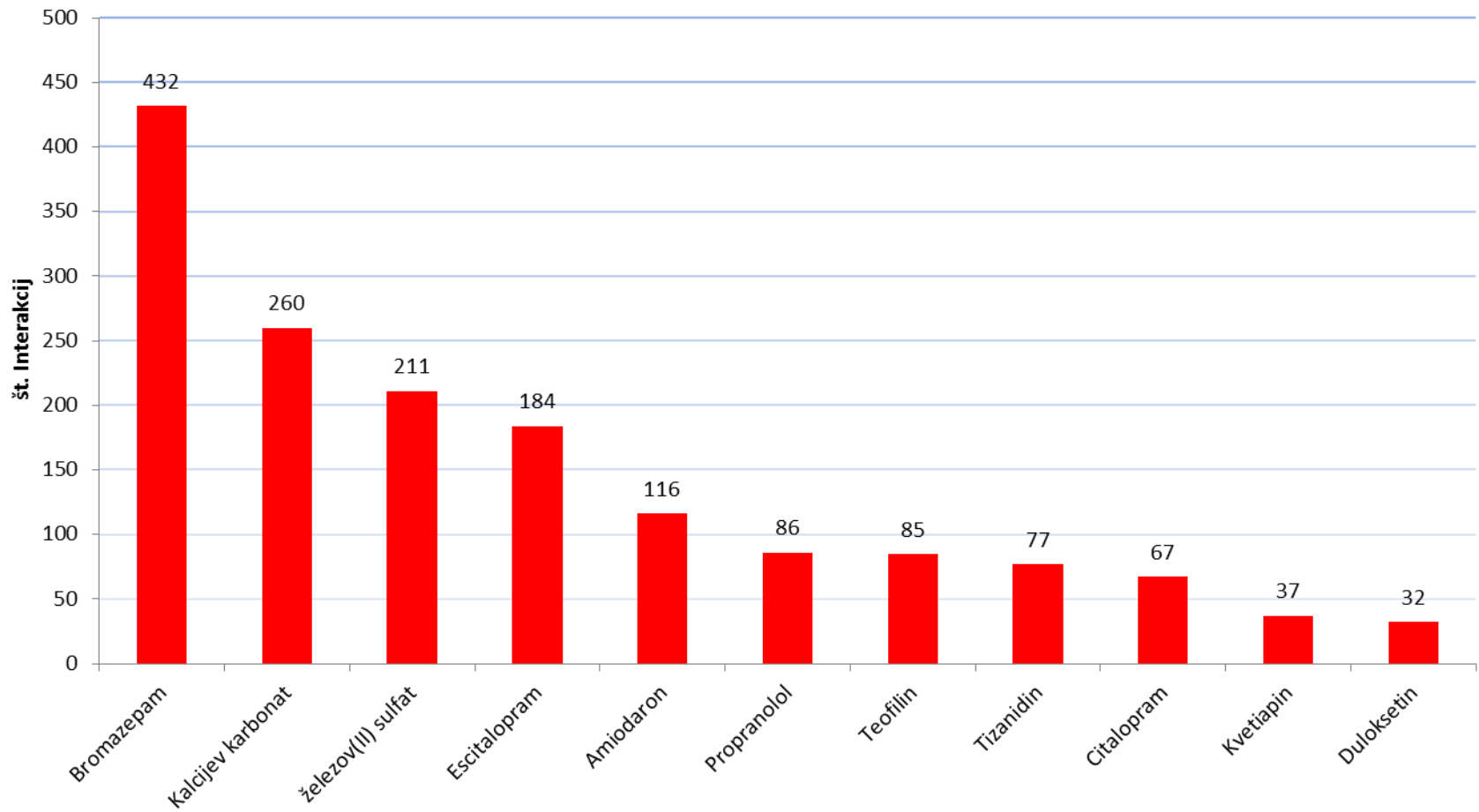
5. Varfarin (336)

- Sulfametoksazol lahko poveča učinek varfarina
- Mehanizem interakcije ni znan, domnevajo pa, da sulfametoksazol:
 - izrine varfarin iz vezavnih mest na proteinih plazme
 - zmanjša število bakterij v GIT-u in s tem regeneracijo vitamina K
 - zmanjša metabolizem varfarina z inhibicijo encima CYP2C9, s katerim se presnavlja S- enantiomera varfarina

UKREPI:

- Ob uvedbi sulfametoksazola spremljamo ali prihaja do povečanega učinka varfarina (krvavitve)
- Lahko zmanjšamo odmerek varfarina za 10-20% ob začetku terapije s sulfametoksazolom, potem pa skrbno spremljamo INR in po potrebi prilagajamo odmerke

Ciprofloksacin



Ciprofloksacin - najpomembnejše interakcije

1. Bromazepam (432)

- Ciprofloksacin je CYP1A2 inhibitor, bromazepam pa CYP1A2 substrat
- ➔ povečana koncentracija bromazepama

UKREPI:

- Zamenjamo ciprofloksacin za levofloksacin, moksifloksacin
- Zamenjamo benzodiazepin za alternativo: oksazepam
- Prilagodimo odmerek bromazepama
- Spremljamo učinek bromazepama ob uvedbi/ukinitvi ciprofloksacina

Ciprofloksacin - najpomembnejše interakcije

2. Kalcijev karbonat (260)

- Kalcijevi ioni lahko tvorijo komplekse s ciprofloksacinom in tako zmanjšajo njegovo absorpcijo iz GIT → manjši učinek protimikrobnega zdravila

UKREPI:

- Ciprofloksacin apliciramo vsaj 2 uri pred ali 6 ur po aplikaciji kalcijevega karbonata

3. Železov (II) sulfat (211)

- Soli, ki vsebujejo železove (II) ione lahko zmanjšajo absorpcijo kinolonskih PMZ (levofloksacin, ciprofloksacin, norfloksacin) in njihov učinek
- Med železovimi ioni in kinoloni se tvorijo kompleksi, ki se ne absorbirajo iz GIT
- Biološka uporabnost ciprofloksacina se lahko zmanjša celo za 60%

UKREPI:

- Kinolone moramo dajati 4 ure pred ali 4 do 6 ur po prejetju odmerka železove soli

Ciprofloksacin - najpomembnejše interakcije

4. Escitalopram (184)

5. Citalopram (67)

6. Amiodaron (116)

7. Kvetiapin (37)

- Vse učinkovine podaljšajo QT- interval  aditiven efekt
- Torsades de pointes, ventrikularne aritmije

UKREPI:

- Posebej spremljamo paciente z večjim tveganjem za neželene učinke: motnje elektrolitov, srčno popuščanje, podaljšan QT- interval
- Skušamo se izogniti skupni uporabi učinkovin
- Če to ni možno: v EKG-ju spremljamo dolžino QT- intervala
- Spremljamo simptome podaljšane QT- intervala: vrtoglavica, dispneja, sinkopa, nereden utrip srca, omotica...
- Tudi moksifloksacin, levofloksacin in norfloksacin podaljšujejo interval QT

Ciprofloksacin - najpomembnejše interakcije

8. Teofilin (85)

- Teofilin se presnavlja s CYP1A2, ciprofloksacin pa je inhibitor tega encima → povečana koncentracija teofilina

UKREPI:

- Če je le mogoče se izognemo skupni uporabi teh dveh učinkovin
- Lahko tudi zmanjšamo odmerek teofilina, vsaj za 60%
- Pozorneje spremljamo plazemske koncentracije teofilina ob uvedbi, povečanju odmerka ali ukinitvi ciprofloksacina
- Pozorni smo na znake toksičnosti teofilina: bruhanje, slabost, diareja, glavobol, tremor, nespečnost ali palpitacije
- Zamenjamo ciprofloksacin za moksifloksacin

Ciprofloksacin - najpomembnejše interakcije

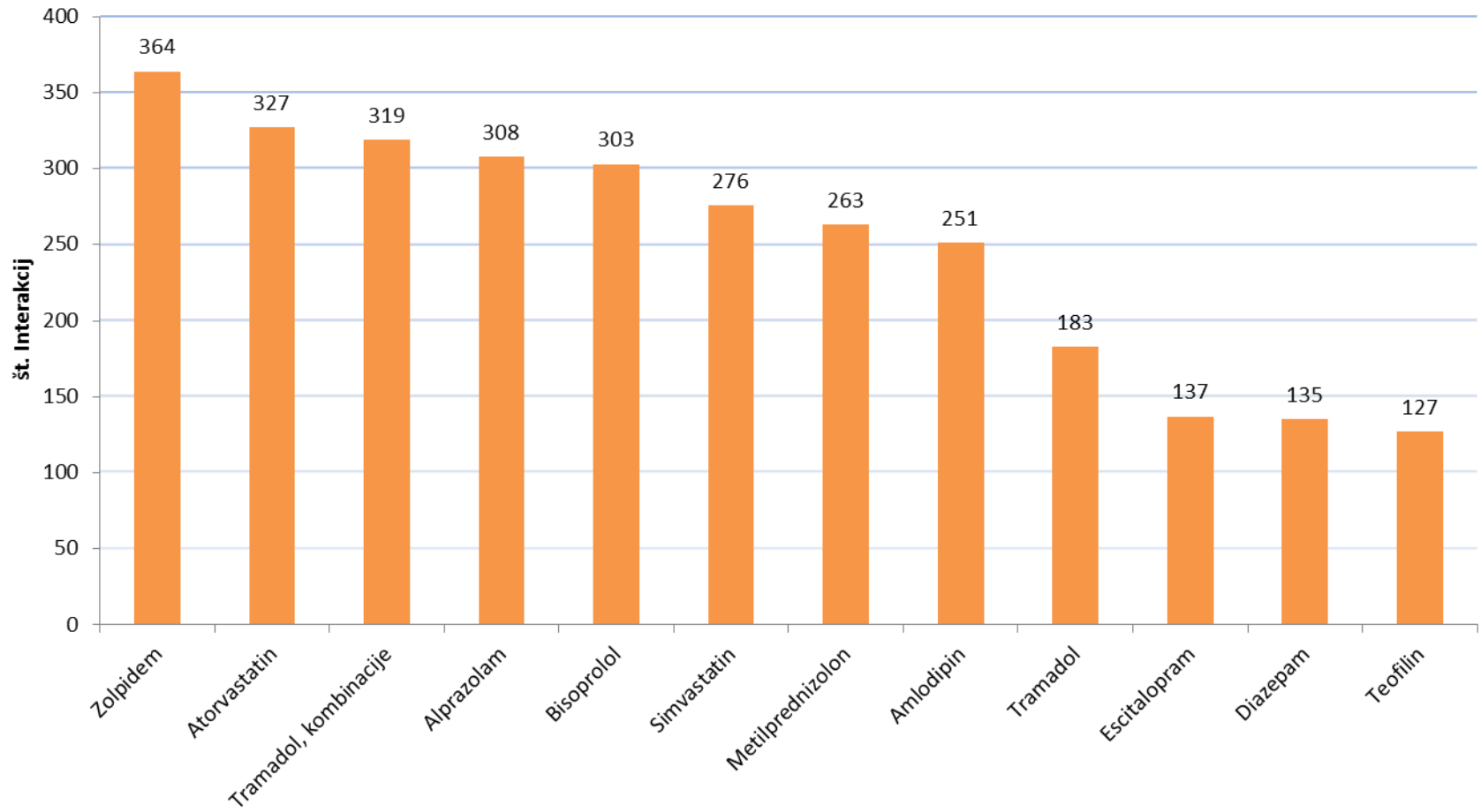
10. Tizanidin (77)

- Ciprofloksacin inhibira CYP1A2, tizanidin pa je substrat za CYP1A2 → povečana koncentracija tizanidina
- 10- kratno povečanje AUC- ja tizanidina
- dolgotrajna hipotenzija, skupaj s somnolenco, vrtoglavico in zmanjšano psihomotorično stabilnostjo

UKREPI:

- ***Ta kombinacija je kontraindicirana!!***
- Uporabimo alternativno protimikrobno zdravilo: levofloksacin


Klaritromicin



Klaritromicin - najpomembnejše interakcije

1. Atorvastatin (327)

2. Simvastatin (276)

- Klaritromicin inhibira CYP3A4, statina pa sta substrata za CYP3A4  povečana koncentracija statinov
- Miopatije, rabdomioliza

UKREPI:

- Pretehtamo potencialno tveganje/ korist hkratne uporabe učinkovin
- Zmanjšamo odmerke atorvastatina (maksimalni odmerek = 20mg/dan)
- Uporaba alternativnih statinov: fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin
- Lovastatin tudi ni alternativa, ker gre za isti mehanizem interakcije kot pri atorvastatinu in simvastatinu
- Opozorimo pacienta na morebitne znake toksičnosti atorvastatina/ simvastatina: nepojasnjena bolečina, šibkost, občutljivost mišic, temneje obarvan urin
- Če je raven kreatin kinaze močno povišana (več kot 10-krat nad zgornjo mejo) prekinemo terapijo

Po SmPC-ju je hkratna uporaba simvastatina in klaritromicina kontraindicirana!!

Klaritromicin - najpomembnejše interakcije

3. Tramadol - kombinacije (319)

4. Tramadol (183)

- Tramadol se presnavlja z encimoma CYP2D6 in CYP3A4
- Klaritromicin inhibira encim CYP3A4 → povečana plazemska koncentracija tramadola
- Neželeni učinki tramadola: slabost, omotica, glavobol, zaspanost, bruhanje, zaprtje, potenje

UKREPI:

- Eno izmed učinkovin zamenjamo za alternativo, npr. klaritromicin za azitromicin

Klaritromicin - najpomembnejše interakcije

5. Alprazolam (308)

6. Diazepam (135)

- Klaritromicin je inhibitor CYP3A4, benzodiazepini pa so substrati za CYP3A4 → povečana koncentracija benzodiazepinov

UKREPI:

- Zamenjamo antibiotik- alternativa azitromicin
- Spremljamo toksične učinke benzodiazepinov
- Zamenjamo benzodiazepin, alternativni: lorazepam, oksazepam

Klaritromicin - najpomembnejše interakcije

7. Zolpidem (364)

- Klaritromicin je inhibitor CYP3A4, zolpidem pa je substrat tega encima → povečana koncentracija zolpidema

UKREPI:

- Poskušamo zamenjati eno od učinkovin za alternativno učinkovino - azitromicin
- Spremljamo znake in simptome povečanega učinka zolpidema: bruhanje, slabost, diareja, zmedenost, povečana sedacija, vrtoglavica, nezavest
- Lahko tudi zmanjšamo odmere zolpidema

Klaritromicin - najpomembnejše interakcije

8. Metilprednizolon (263)

- Klaritromicin lahko zmanjša metabolizem sistemskih kortikosteroidov z inhibicijo encima CYP3A4 → povečana koncentracija metilprednizolona
- Neželeni učinki: povečana verjetnost okužb, Cushingov sindrom, katarakta, glavkom, zastoj rasti pri otrocih, tanjšanje kože, osteoporoza, slabše celjenje ran

UKREPI:

- Priporočljivo je zmanjšati odmerek metilprednizolona
- Klaritromicin lahko zamenjamo za alternativo: azitromicin
- Spremljamo ali prihaja do neželenih učinkov metilprednizolona

Klaritromicin - najpomembnejše interakcije

9. Amlodipin (251)

10. Lacidipin (99)

11. Nifedipin (61)

- Klaritromicin je inhibitor CYP3A4, blokatorji kalcijevih kanalčkov pa so substrati za ta encim → povečana koncentracija blokatorjev kalcijevih kanalčkov

UKREPI:

- Poskušamo uporabiti makrolid, ki v to interakcijo ne vstopa - azitromicin
- Pacientu svetujemo, da je pozoren na neželene učinke, kot so hipotenzija (vrtočlavica, omedlevica, omotica), nereden utrip srca, periferni edemi ali dispneja

Klaritromicin - najpomembnejše interakcije

12. Bisoprolol (303)


- Klaritromicin je inhibitor CYP3A4, bisoprolol pa je substrat tega encima → povečana koncentracija bisoprolola

UKREPI:

- Zamenjamo eno od učinkovin za alternativno učinkovino - azitromicin
- Če ju uporabimo hkrati spremljamo povečan učinek bisoprolola ob uvedbi ali povečanju odmerka klaritromicina

Klaritromicin - najpomembnejše interakcije

13. Teofilin (127)

- Klaritromicin je inhibitor CYP3A4, teofilin pa substrat tega encima → povečana koncentracija teofilina 

UKREPI:

- Bolj pozorno spremljamo učinek teofilina ob uvedbi/ ukinitvi klaritromicina
- Prilagodimo odmerek teofilina
- Klaritromicin lahko zamenjamo za drug antibiotik- azitromicin
- Pozorni smo na simptome: bruhanje, slabost, diareja, glavobol, tremor, nespečnost ali palpitacije

Klaritromicin - najpomembnejše interakcije

14. Karbamazepin (31)

- Klaritromicin je inhibitor CYP3A4, karbamazepin pa je substrat za ta encim → povečana koncentracija karbamazepina

UKREPI:

- Zamenjava antibiotika - alternativa azitromicin
- Če to ni možno, skrbno spremljamo povečan učinek karbamazepina
- Simptomi: navzeja, motnje vida, omotica ali ataksija
- Zmanjšamo odmerek karbamazepina

Klaritromicin - najpomembnejše interakcije

15. Escitalopram (137)

16. Citalopram (46)

17. Kvetiapin (29)

18. Amiodaron (19)

- Vse učinkovine podaljšajo QT- interval → aditiven efekt
- Torsades de pointes, ventrikularne aritmije

UKREPI:

- Posebej spremljamo paciente z večjim tveganjem za neželene učinke: motnje elektrolitov, srčno popuščanje, podaljšan QT- interval
- Skušamo se izogniti skupni rabi učinkovin
- Če to ni možno: v EKG-ju spremljamo dolžino QT- intervala
- Spremljamo simptome podaljšanega QT- intervala: vrtoglavica, dispneja, sinkopa, nereden utrip srca, omotica...
- V nekaterih SmPC-jih so ***te kombinacije kontraindicirane!!***

Klaritromicin in inhalacijski glukokortikoidi

Ali je ta interakcija klinično pomembna glede na dejstvo, da so inhalacijski glukokortikoidi substrati za CYP3A4 encim, klaritromicin pa je močan inhibitor tega encima?

Klaritromicin in inhalacijski glukokortikoidi

- 1. Flutikazon - inhalacija (536)** - interakcija tipa X
Flutikazon - nazalna uporaba (342) - interakcija tipa C
 - 2. Budezonid - inhalacija (56)** - interakcija tipa C
Budezonid - nazalna uporaba (96) - interakcija tipa C
 - 3. Mometazon - inhalacija (47)** - interakcija tipa C
- Klaritromicin je močan inhibitor CYP3A4, inhalacijski glukokortikoidi pa so substrati za ta encim → povečana koncentracija IGK v plazmi (po inhalaciji se absorbira od 20-60% glukokortikoidov v pljuča, od tu pa v celoti v centralni krvni obtok)
 - Problematični so bolniki z astmo in KOPB

UKREPI:

- Hkratna uporaba klaritromicina in IGK ni priporočljiva, ker se lahko poveča sistemska izpostavljenost IGK → neželeni učinki
- Klaritromicin lahko zamenjamo za azitromicin, ki ni inhibitor encima CYP3A4

Klaritromicin in inhalacijski glukokortikoidi

Komentar

Primarni literaturni viri podatkovne baze Lexi-comp:

- ni niti enega vira, ki bi dokazoval to interakcijo
- ugotovitev, mehanizmi in nasveti temeljijo na interakciji ketokonazol oz. ritonavir – flutikazon, ugotovljeni v dveh zelo majhnih študijah (za ketokonazol) in na treh kliničnih primerih (za antiretrovirusna zdravila)
- ugotovitev je posplošena na vse močne zaviralce CYP3A4, torej tudi za klaritromicin
- pretvorba interakcije X v D

Klaritromicin in inhalacijski β 2- agonisti

4. Salmeterol (24) – interakcija tipa X

- Klaritromicin je močan inhibitor CYP3A4, salmeterol pa je substrat za ta encim → povečana koncentracija salmeterola
- Neželeni učinki: podaljšanje QT- intervala, palpitacije
- Problematični so bolniki z astmo in KOPB

UKREPI:

- Hkratna uporaba salmeterola in klaritromicina ni priporočljiva
- Klaritromicin lahko zamenjamo za azitromicin, ki ni inhibitor encima CYP3A4

Klaritromicin in inhalacijski β 2- agonisti

Komentar

Primarni literaturni viri podatkovne baze Lexi-comp:

- en vir o interakciji med ketokonazolom in salmeterolom; majhna klinična študija na zdravih prostovoljcih, po treh osebkih študijo prekinili zaradi podaljšanega QT-intervalu ter palpitacij in tahikardije
- en vir o interakciji med eritromicinom oz. klaritromicinom in salmeterolom; majhna klinična študija na zdravih prostovoljcih, zvišana srčna frekvenca, ne pa podaljšan QT- intervala
- ostaja interakcija X (za vse močne inhibitorje CYP3A4)

Vasle A, Landekar N, Mrhar A. Analiza uporabnosti podatkovne baze Lexicomp za prepoznavanje potencialnih interakcij med zdravili. Farmacevtski vestnik: strokovno glasilo slovenske farmacije 2014; 65(3): 240-246.

Metronidazol

1. Varfarin (33)

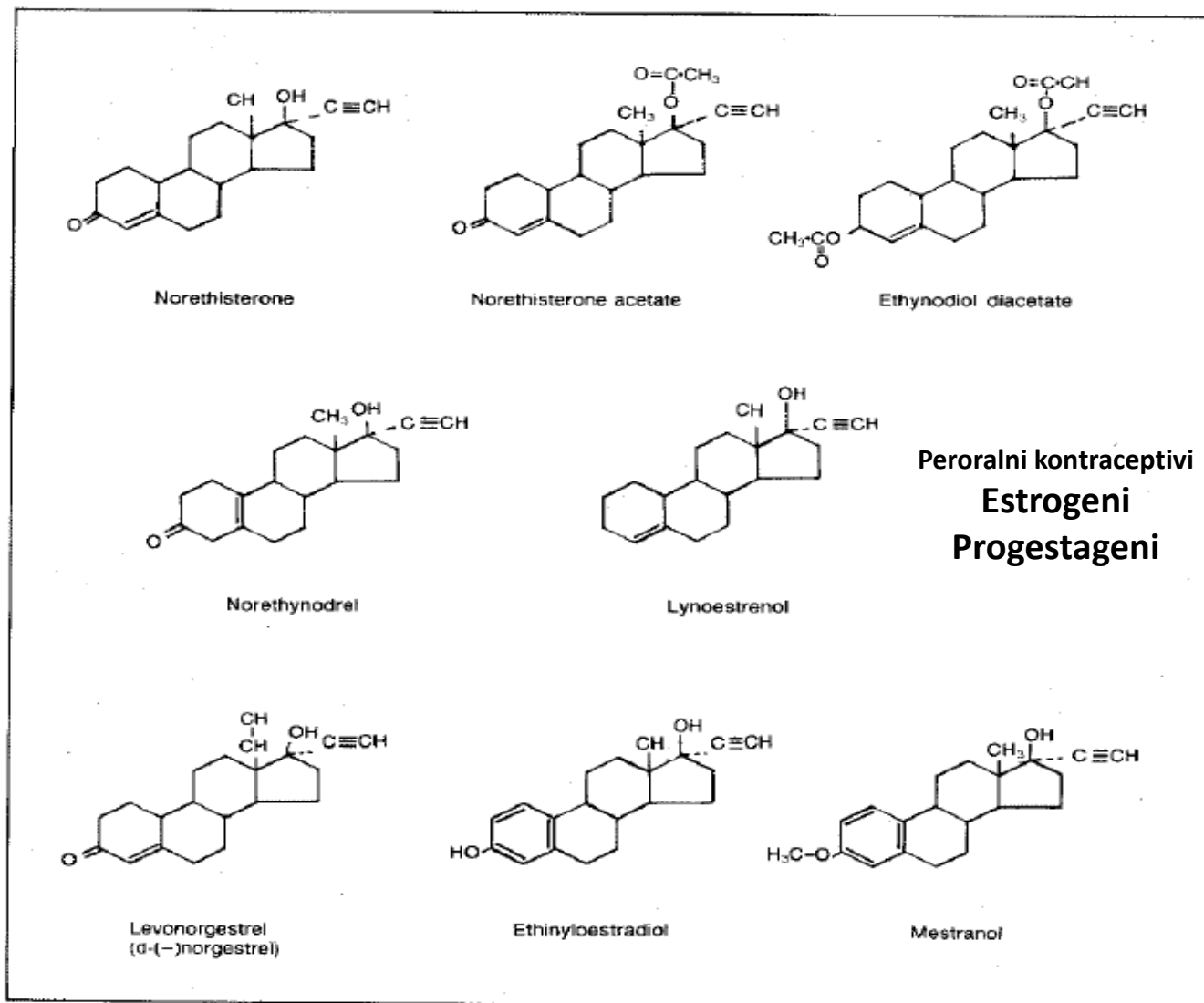
- Metronidazol lahko poveča serumsko koncentracijo varfarina, saj inhibira CYP2C9, ki presnavlja S-enantiomero varfarina

UKREPI:

- Poskušamo zamenjati metronidazol za drug antibiotik, ki v to interakcijo ne vstopa. Izbira je odvisna od povzročitelja okužbe.
- Če ju uporabimo hkrati, bolj pozorno spremljamo INR in prilagajamo odmerke
- Pozorni smo na simptome povečanega učinka varfarina: bolečino, zatekanje, glavobol, omotico, daljše krvavitve pri majhnih ranah, krvavitve iz nosu, krvavitve dlesni, rdeče ali rjavo obarvan urin...

Interakcija: etinilestradiol – protimikrobna zdravila

Klinični učinek: krvavitev ali nosečnost



Ta interakcija je v bazi Lexi-comp obravnavana kot interakcija tipa C, je pa navedena tudi v SmPC-jih nekaterih protimikrobnih zdravil.

Fig. 1. Chemical structures of the commonly used oral contraceptive steroids.

Interakcija: etinilestradiol – protimikrobna zdravila

Klinični učinek: krvavitev ali nosečnost

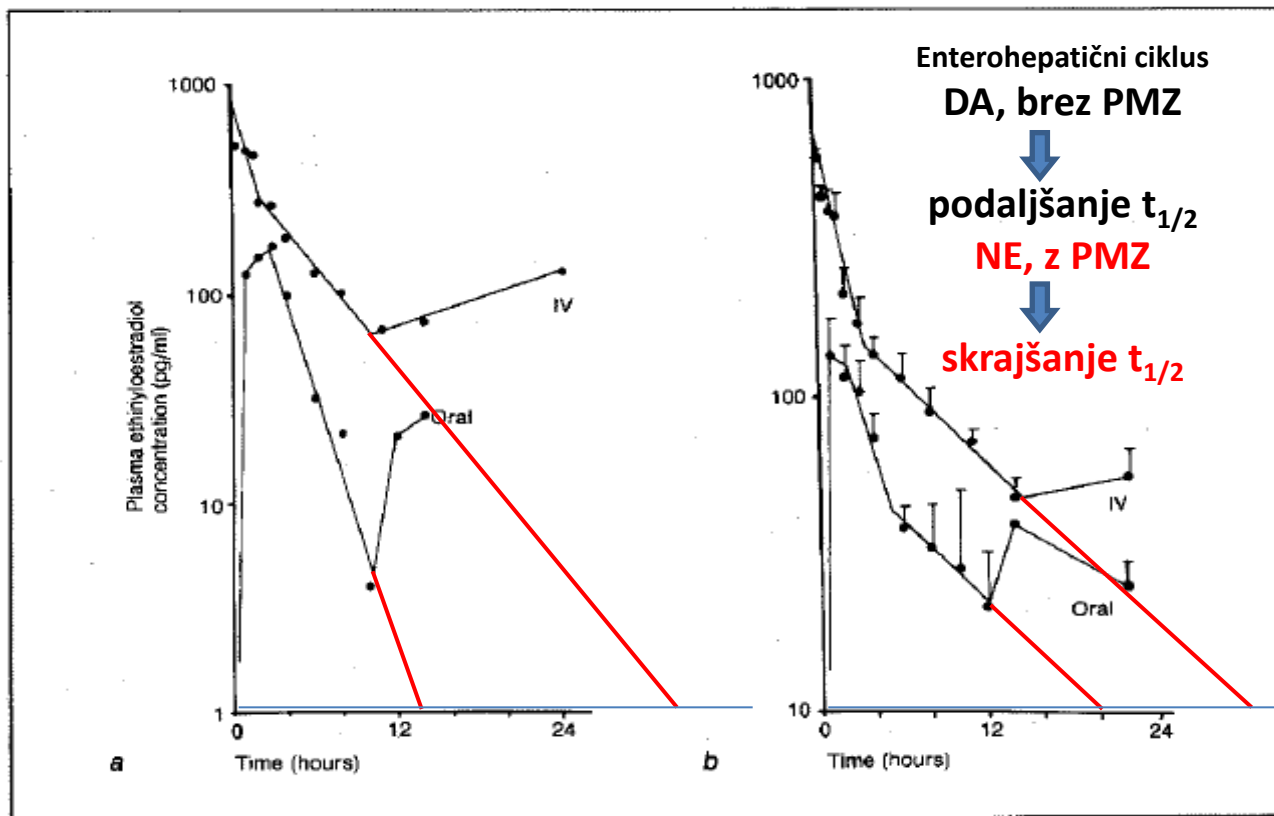
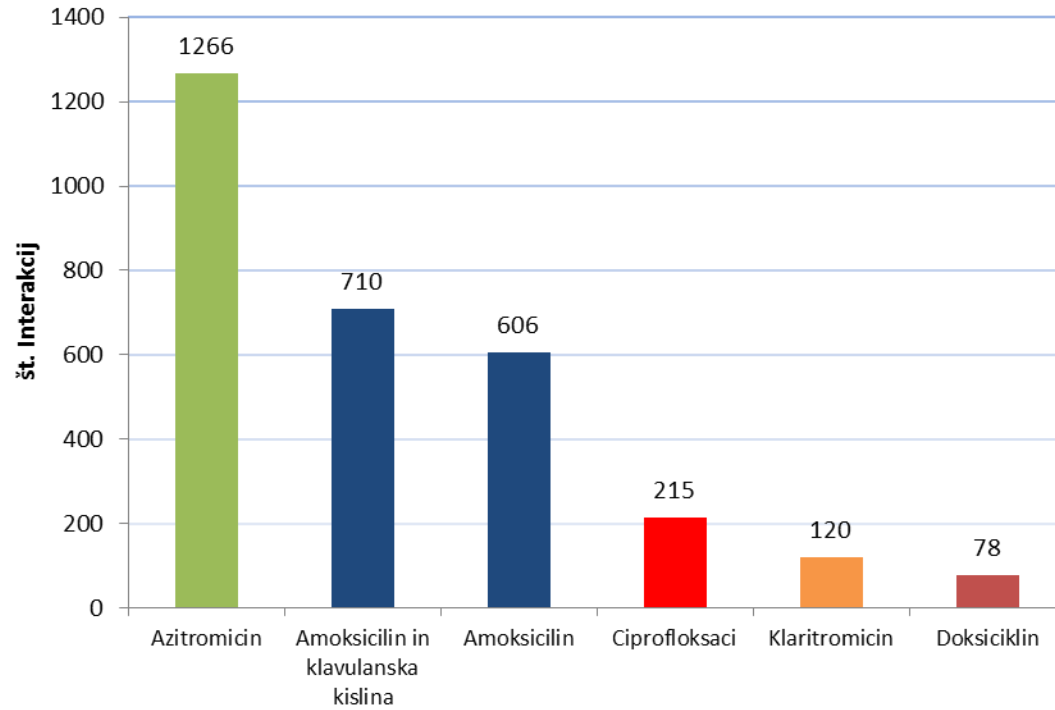


Fig. 2. Plasma concentrations of ethinylestradiol after the administration of 50 μ g by mouth and intravenously to one individual (a) and to 6 individuals (b), showing mean data (\pm SE). [Reproduced with kind permission of the Editor of *Contraception*.]

Doksiciklin
Penicilini
Cefalosporini
Kinoloni

(neželena nosečnost,
številni primeri iz
dolgoletne prakse
prim. Alenke Pretnar
Darovec)
Ukrep: dodatna
zaščita v obdobju do
menstruacije

Interakcije etinilestradiol – protimikrobna zdravila



	Protimikrobno zdravilo						
Hkrati predpisani peroralni kontraceptiv	Amoksicilin in klavulanska kislina	Amoksicilin	Azitromicin	Ciprofloksacin	Doksiciklin	Klaritromicin	Skupno število interakcij
Drospirenon in estrogen	149	96	340	55	25	22	687
Gestoden in estrogen	337	314	619	98	37	61	1466
Levonorgestrel in estrogen	138	139	198	40	8	24	547
Norgestimant in estrogen	86	57	109	22	8	13	295
Skupno število interakcij	710	606	1266	215	78	120	2995

Najbolj izpostavljena zdravila glede na klinično pomembne interakcije in ukrepi

- *Protimikrobna zdravila*

klaritromicin, ciprofloksacin, sulfametoksazol, azitromicin

- *Druga zdravila*

escitalopram/citalopram, bromazepam, atorvastatin/simvastatin, alprazolam, amiodaron, zolpidem, teofilin, varfarin

- *Ukrepi*

retrospektivni pregled kartonov bolnikov, ki so jim bile predpisane obravnavane kombinacije zdravil in ocenjevanje kliničnih slik glede na opisane interakcije

prospektivno predpisovanje tistih kombinacij zdravil s katerimi se izognemo opisanim klinično pomembnim interakcijam