

Farmakokinetyczne interakcje międzylekowe na oddziale intensywnej terapii — obserwacje jednośrodkowe i przegląd piśmiennictwa

Pharmacokinetic drug-drug interactions in the intensive care unit — single-centre experience and literature review

Piotr Łój¹, Aleksandra Olender², Weronika Ślęzak², Łukasz J. Krzych¹

¹*Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach*
²*Studenckie Koło Naukowe, Oddział Kliniczny Kardiologii i Intensywnej Terapii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze*

Abstract

Background: Drug-drug interactions constitute a serious health hazard in everyday clinical practice in critically ill patients. Drug-drug interactions may be pharmacokinetic or pharmacodynamic in their nature. We aimed to investigate the quantity and quality of possible drug-drug interactions, and their possible side effects in intensive care unit patients in a 12-month period.

Methods: This retrospective study covered data on pharmacological treatment of 43 consecutive patients (11 females, 32 males) aged 62 ± 15 years, hospitalized between January 2015 and February 2016. Pharmacokinetic DDIs were identified and graded. Only severe and clinically important drug-drug interactions were subjected for further analysis.

Results: Median baseline SAPS III was 53 (IQR 38–67) points. Median intensive care unit stay was 12 (6–25) days. Subjects were treated with a median number of 22 (12–27) drugs. We identified 27 (16–41) possible drug-drug interactions per patient, including 3 (1–7) drug-drug interactions of a severe grade. The total number of severe and clinically important drug-drug interactions was 253 of which 227 were analyzed in detail. No possible side-effects of drug-drug interactions were identified.

Conclusions: DDIs as well as their side-effects are challenging regarding their precise evaluation, especially due to the need for multidrug treatment in critically ill patients. Concentration-controlled therapy should be recommended, especially for treatment with vancomycin, digoxin and valproate. Pantoprazole should be a proton pump-inhibitor of choice. Drug dose modification is necessary in combined treatment with fluconazole and amiodarone or rifampicin. From a clinical point of view, the most important impact of drug-drug interactions is on antibiotic treatment effectiveness, especially with meropenem when valproate is also prescribed.

Anestezjologia Intensywna Terapia 2017, tom 49, nr 4, 267–275

Key words: drug-drug interactions; pharmacokinetics; intensive care unit

Słowa kluczowe: reakcje międzylekowe; farmakokinetyka; oddział intensywnej terapii

Należy cytować anglojęzyczną wersję: Łój P, Olender A, Ślęzak W, Krzych ŁJ. Pharmacokinetic drug-drug interactions in the intensive care unit — single-centre experience and literature review. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2017; 49(4): 259–267. doi: 10.5603/aAIT.2017.0053

Działania niepożądane leków są istotnym problem zarówno ze względów medycznych, jak i ekonomicznych. Działaniami niepożądanymi, które w dużej mierze można przewidzieć i im przeciwdziałać, są interakcje międzylekowe (DDI, *drug-drug interactions*) [1]. Mogą mieć charakter farmakokinetyczny lub farmakodynamiczny.

Interakcja farmakokinetyczna pojawia się, gdy zmiana dotyczy procesów wchłaniania, transportu, dystrybucji, wiązania z białkami, transformacji lub wydalania. Można ją określić ilościowo. Interakcje farmakokinetyczne najczęściej występują poprzez działanie na enzymy mikrosomalne wątroby (izoenzymy cytochromu P-450, CYP450). Inne mechanizmy to: działanie na reakcje 2-fazy metabolizmu wątrobowego (np. sprzęganie z kwasem glukoronowym), wpływ na P glikoproteinę albo poprzez wypieranie leków z wiązań z białkami osocza (np. albuminami).

Farmakoterapia na oddziale intensywnej terapii (OIT) ma charakter wielokierunkowy, co zwykle wiąże się z koniecznością podawania wielu leków [2]. Wraz ze zwiększaniem liczby stosowanych leków zwiększa się ryzyko wystąpienia potencjalnych DDI [3].

Celem pracy była analiza występowania DDI o charakterze farmakokinetycznym, ich ciężkości oraz potencjalnych konsekwencji klinicznych u krytycznie chorych leczonych na OIT.

METODYKA

Retrospektywnej analizie poddano dokumentację medyczną 43 kolejnych chorych hospitalizowanych na jednym OIT w okresie 1.2015–2.2016. Interakcje definiowano i klasyfikowano zgodnie wytycznymi *Stockley's Drug Interactions* [4]. Pod względem ciężkości DDI podzielono na interakcje stopnia:

- ciężkiego — o dużej istotności klinicznej: leki należy stosować bardzo ostrożnie lub unikać połączenia a ryzyko stosowania może być większe niż korzyści, interakcja może zagrażać zdrowiu i życiu lub wymagać zdecydowanych interwencji klinicznych;
- średniego — o umiarkowanej istotności klinicznej: leki należy stosować ostrożnie, konieczne może być monitorowanie stężenia lub efektu działania leku, a także modyfikacja dawki;
- lekkiego — o małej istotności klinicznej: interakcja może być istotna przy nagromadzeniu innych interakcji lub chorób współistniejących lub występuje rzadko.

Szczegółowej analizie poddano jedynie średnie i ciężkie potencjalne DDI (pDDI), po odjęciu interakcji świadomych (np. addycja efektu hipotensyjnego tiazydów i inhibitorów konwertazy angiotensyny), oczywistych (wynikających z mechanizmu działania leku) oraz niwelowanych standardowym monitorowaniem pacjenta na OIT.

Wykorzystano metody statystyki opisowej. Zmienne ilościowe przedstawiono w postaci mediany i rozstępu międzykwartylowego (IQR, *interquartile range*). Zmienne jakościowe przedstawiono w postaci wartości bezwzględnej i odsetka.

WYNIKI I Dyskusja

CHARAKTERYSTYKA BADANYCH I WYSTĘPOWANIE DDI

Badaną grupę stanowiło 11 kobiet i 32 mężczyzn w wieku 62 ± 15 (mediana 62) lat. Wyjściowa punktacja w skali SAPS III wynosiła 53 (IQR 38–67). Mediana czasu leczenia na OIT wynosiła 12 (IQR 6–25) dni.

Podczas leczenia pacjenci otrzymywali 22 (IQR 17–27) różne leki, z czego 16 (IQR 13–19) równocześnie. Ogółem odnotowano możliwość wystąpienia 27 (IQR 16–41) DDI u każdego pacjenta w trakcie całego pobytu, w tym 4 (IQR 2–6) DDI stopnia lekkiego, 20 (IQR 10–31) średniego oraz 3 (IQR 1–7) DDI stopnia ciężkiego. Po odjęciu interakcji świadomych, oczywistych oraz niwelowanych standardowym monitorowaniem pacjenta na OIT, pozostało 11 (IQR 7–16) interakcji przypadających na pacjenta. Łącznie zaobserwowano 1442 pDDI, z czego 253 miało charakter farmakokinetyczny. Dwieście dwadzieścia siedem z nich poddano szczegółowej analizie.

AMIODARON

Lekiem, który najczęściej wywoływał pDDI ($n = 49$) był amiodaron. Zwykle dotyczyło to możliwości zwiększenia stężenia digoksyny ($n = 9$), fentanylu ($n = 7$) i teofiliny ($n = 4$). W pojedynczych przypadkach dochodziło do interakcji z lidokainą, statyną, loperamidem, lewotyroksyną, budezonidem, sildenafilem i lerkanidypiną. Możliwość zmniejszenia stężenia kłopidogrelu wystąpiła w 6 przypadkach.

W 4 przypadkach zaobserwowano potencjalne zwiększenie pola pod krzywą (AUC, *area under the curve*) amiodaronu przez flukonazol. Interakcja ta jest tym istotniejsza, że oba leki mogą wydłużać odstęp QT (jest to zatem przykład interakcji zarówno farmakokinetycznej, jak i farmakodynamicznej). W literaturze lepiej opisane są przypadki zwiększania stężenia amiodaronu przez itrakonazol, który silniej hamuje enzymy cytochromu p450, zatem prawdopodobieństwo wystąpienia omawianej interakcji jest większe, gdy flukonazol podaje się w dawce ponad 200 mg doba^{-1} [5]. Przy tych dawkach opisywano przypadki nagłej śmierci sercowej [6]. Warto jednak zaznaczyć, że coraz liczniejsze doniesienia podkreślają pozytywny efekt interakcji powyższych leków, zwiększającej aktywność flukonazolu na odporne szczepy grzybów w wyniku hamowania przez amiodaron aktywnego wyrzutu antybiotyku, tak zwanej „*efflux pomp*”, przez komórki grzybów [7, 8].

W pojedynczych przypadkach amiodaron podawano z lidokainą. Może się to wiązać ze zwiększeniem stężenia lidokainy, wskutek zmniejszenia klirensu o około 20%, co

dzieje się w następstwie zahamowania przez amiodaron metabolizmu lidokainy, zachodzącego przy udziale cytochromu CYP3A4. W piśmiennictwie opisano pojedyncze przypadki nasilenia hamowania czynności węzła zatokowo-przedsionkowego [9, 10].

Interakcja amiodaronu z loperamidem nie wydaje się szczególnie istotna w warunkach OIT. Amiodaron jako inhibitor P-glikoproteiny i CYP3A4 może zwiększać stężenie loperamidu we krwi i mózgu. Może to mieć znaczenie przy kumulacji stosowania innych opioidów lub przy stosowaniu dużych dawek loperamidu (np. przy przypadkowym lub świadomym przedawkowaniu) [11].

Jako że sildenafil jest metabolizowany przez CYP3A4, jego stężenie przy podaniu razem z amiodaronem może ulec zwiększeniu. To z kolei sprzyja występowaniu działań niepożądanych sildenafilu z potencjalną koniecznością redukcji jego dawki [12].

Budezonid podlega efektowi pierwszego przejścia i jest metabolizowany przez CYP3A4. Mimo że amiodaron nie jest silnym inhibitorem tego enzymu, zdarzały się przypadki zespołu Cushinga w wyniku jednoczesowej podaży tych dwóch leków [13].

Działanie amiodaronu na lewotyroksynę jest dwojakie. Z jednej strony hamuje on konwersję tyroksyny do trójiodotyroniny i wychwyty zwrotny obu cząstek. Te działania mogą wywoływać niedoczynność tarczycy. Jednak z drugiej strony, amiodaron zwiera w swojej cząsteczce znaczne ilości jodu, uwalnianego podczas metabolizmu. Może to prowadzić do nadczynności tarczycy. Z tego powodu czynność tarczycy powinna być częściej kontrolowana przy podawaniu tych dwóch leków [14, 15].

Ze względu na metabolizm przez CYP3A4 stężenie atorwasterolu może zwiększyć się podczas jednoczesnego stosowania z amiodaronem. Efektem tego może być uszkodzenie hepatocytów i rabdomioliza. Dlatego zaleca się redukcję dawki statyny do najmniejszej skutecznej i prowadzenie leczenia pod kontrolą lipidogramu [16].

Stężenie lerkandypiny może zwiększyć się podczas podawania z inhibitorami CYP3A4 (w przypadku ketokonazolu było to aż 15-krotne zwiększenie), podczas stosowania amiodaronu może być więc konieczna redukcja jej dawki [17].

BENZODIAZEPINY

W 43 przypadkach odnotowano pDDI z benzodiazepinami (BDZ), najczęściej między omeprazolem (n = 20), flukonazolem (n = 9), teofiliną (n = 6), a także pojedyncze ze statynami, werapamilem, izoniazidem, rifampicyną i glikokortykosteroidami (GKS).

Omeprazol zwiększa stężenie BDZ metabolizowanych poprzez oksydację, efekt jest najlepiej poznany dla diazepam i triazolamu. Konieczna może być redukcja dawki BDZ [18], choć najprostszym i najtańszym sposobem przeciw-

działania tej (i również wielu innych) DDI jest zastąpienie omeprazolu pantoprazolem.

Benzodiazepiny wchodzi w istotne klinicznie interakcje z azolowymi antybiotykami przeciwgrzybicznymi. Dla przykładu ketokonazol zwiększa stężenie triazolamu aż 22-krotnie, a midazolamu 10-krotnie, alprazolamu 4-krotnie. Flukonazol słabiej zwiększa stężenia BDZ, jednak ma to znaczenie kliniczne zwłaszcza przy dużych dawkach (≥ 200 mg dziennie). Może to powodować pogłębienie sedacji i nasilać zmiany w EKG wywołane przez BDZ. W przypadku konieczności stosowania azolowych leków przeciwgrzybiczych i zaobserwowania zbyt silnego działania BDZ, można zmniejszyć dawkę BDZ lub zastąpić azolowy lek przeciwgrzybiczy terbinafiną [19–22].

Teofilina zmniejsza stężenie BDZ we krwi [23], jak również antagonizuje ich działanie. Antagonizm prawdopodobnie polega na inhibicji kompetencyjnej do wiązań adenyzytowych w ośrodkowym układzie nerwowym [24]. Interakcja charakteryzuje się niewielką istotnością kliniczną, zgłaszano jednak przypadki odwrócenia sedacji diazepamem po podaniu aminofiliny [25], a także zniesienia efektu działania midazolamu po podaniu teofiliny [26].

Kwas walproinowy może zwiększać stężenie diazepam nawet dwukrotnie [27, 28]. W przypadku jednoczesnego stosowania z klonazepamem jego klirens może się zwiększyć o 14%, a klirens walproinianu ulec zmniejszeniu o 18% [29]. W przypadku stosowania z lorazepamem stwierdzono zwiększenie stężenia lorazepam w czasie o 20%, a maksymalnego o 8%, przy czym nie miało to istotnego wpływu na efekt terapeutyczny [30]. Inne benzodiazepiny nie wykazują reakcji z kwasem walproinowym, taka zamiana leków może być zatem zasadna, przy zachowaniu skuteczności klinicznej.

DIGOKSYNA

Do farmakokinetycznych pDDI wpływających na stężenie digoksyny we krwi dochodziło w 38 przypadkach, najczęściej w korelacji z amiodaronem (n = 9), omeprazolem (n = 8), BDZ (n = 6), a także w pojedynczych przypadkach z trimetoprimem, spironolakatamem, aspiryną i kaptoprilem. Do zmniejszenia stężenia digoksyny mogło dojść podczas jednoczesnego stosowania z metoklopramidem (n = 5), a także salbutamolem i sulfasalazyną.

Zwiększenie stężenia digoksyny jest zjawiskiem wyjątkowo niebezpiecznym. Digoksyna to lek o wąskim indeksie terapeutycznym. Stężenie terapeutyczne według charakterystyki produktu leczniczego to $1\text{--}2$ ng ml⁻¹, jednak według ustaleń *Digitalis Investigation Group* jest mniejsze: od $0,5$ ng ml⁻¹ ($0,64$ nmol l⁻¹) do $1,0$ ng ml⁻¹ ($1,28$ nmol l⁻¹). Przy stężeniu leku >3 ng ml⁻¹ prawie zawsze występują objawy zatrucia. Czynnikiem ryzyka zatrucia digoksyną są zaawansowany wiek, hipokaliemia, hipomagnezemia,

hiperkalcemia, zasadowica, niewydolność naczyń wieńcowych, zapalenie mięśnia sercowego, hipoksja, serce płucne, zmniejszenie masy mięśni szkieletowych (np. w przebiegu kacheksji), niewydolność tarczycy czy niewydolność nerek [31, 32]. Chorzy leczeni na OIT są zatem szczególnie podatni na wystąpienie toksyczności leku. Dlatego stężenie digoksyny jest rutynowo kontrolowane u chorych w SCCS.

Podanie pacjentowi otrzymującemu digoksynę amidaronu może się wiązać ze zwiększeniem stężenia digoksyny od 75% do 158% poprzez zahamowanie wydalania digoksyny i zmniejszenie objętości dystrybucji [33]. Prawdopodobną przyczyną jest hamowanie czynności P-glikoproteiny przez amidaron [34]. Podczas stosowania amidaronu dawka digoksyny powinna zostać zatem zredukowana o 30–50% [35]. Ewentualne dalsze zmniejszanie dawek jest możliwe dopiero po kontroli stężenia digoksyny we krwi. Interakcja ta jest jedną z najlepiej poznanych, pojawia się u większości pacjentów, a efekty widać od kilku dni do około 4 tygodni od łącznego podania leków [36].

Podanie łącznie z digoksyną inhibitora pompy protonowej, zwłaszcza omeprazolu, wiąże się ze zwiększeniem stężenia glikozydu naparstnicy o około 10–30% [37], choć opublikowano przypadek ponad 3-krotnego wzrostu [38]. Prawdopodobnie to wynik hamowania P-glikoproteiny [39]. Efekt nie jest równy dla wszystkich IPP i wydaje się najmniej wyrażony dla pantoprazolu [40].

Alprazolam może zwiększyć stężenie digoksyny nawet 3-krotnie [41]. Wśród innych BDZ tylko stosowania diazepamu wiązało się z umiarkowanym zwiększaniem się stężenia digoksyny [42].

Wykazano zwiększenie stężenia digoksyny o 22–34% podczas jednoczesnego stosowania z trimetoprimem, jednakże tylko u starszych pacjentów [43].

Łączne stosowanie digoksyny ze spironolaktonem może się wiązać z redukcją klirensu o ok. 25%, i zwiększeniem stężenia o 20%, choć w jednym przypadku odnotowano nawet 4-krotne zwiększenie [44]. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na fakt, iż spironolakton i jego metabolit kanrenon, mogą fałszywie zaniżać wyniki oznaczeń stężenia digoksyny niektórymi metodami (np. radioimmunologicznymi) [45]. Metody oparte na chemiluminescencji są w takiej sytuacji najbezpieczniejsze [46].

Interakcja kwasu acetylosalicylowego z digoksyną wydaje się istotna, tylko gdy jest on podawany w dawkach 1500 mg na dzień. W takich sytuacjach stwierdzano zwiększenie jego stężenia o 49% [47]. Stosowanie dawek antyagregacyjnych jest bezpieczne.

Interakcje z kaptoprilem są raczej opisywane jako nieistotne klinicznie. Opisywano zwiększenie stężenia digoksyny o 21% [48], 30% [49], a nawet o 60% [50]. Warto zaznaczyć, że pacjenci u których opisywano owe zmiany, charakteryzowali się niewydolnością nerek i stosowali diuretyki.

W analizowanym materiale na 10 chorych stosujących digoksynę każdy przyjmował przynajmniej 2 leki mogące powodować wyżej wskazane interakcje; u pięciu chorych były to 3 leki, u dwóch — 4 leki, a u kolejnych dwóch pacjentów aż 6 preparatów. Przy takich połączeniach nawet z pozoru mniej istotne interakcje nabierają innego znaczenia i prognozowanie stężenia digoksyny bez jego monitorowania staje się bardzo trudne.

Połączenia mogące zmniejszać stężenie digoksyny we krwi występowały rzadziej, miały też mniejsze znaczenie kliniczne. Dla przykładu, stosowanie metoklopramidu może zmniejszać stężenie digoksyny we krwi o 27%, jednak tylko gdy jest ona podawana doustnie [51]. Opisano przypadek niejasnej interakcji farmakodynamicznej — wywołania u pacjenta bradykardii i asystolii podczas jednoczesnego stosowania tych leków. Na uwagę zasługuje fakt, że stężenie digoksyny nie przekraczało 1 ng ml^{-1} , a objawy ustąpiły po odstawieniu obu leków [52]. Przy przyjmowaniu doustnej formy digoksyny jednocześnie z sulfasalazyną stężenie tej pierwszej może zmniejszyć się nawet o 50% w zależności od dawki sulfasalazyny [53]. Przy łącznym stosowaniu z salbutamolem, interakcja jest potwierdzona tylko wtedy, gdy betamimetyk stosuje się doustnie w dawce 3–4 mg. W tych przypadkach prawdopodobnie zwiększeniu ulega przenikanie digoksyny do mięśni szkieletowych [54]. Poprzez wpływ na stężenie potasu we krwi, salbutamol może jednocześnie indukować toksyczność digoksyny.

TEOFILINA

Na stężenie teofiliny mogły wpływać amidaron ($n = 4$), flukonazol ($n = 3$), pentoksyfilina ($n = 3$), ciprofloksacyna ($n = 3$), a także w pojedynczych przypadkach karwedilol, metoprolol, werapamil, furosemid i omeprazol.

Teofilina, podobnie jak digoksyna, jest lekiem o wąskim indeksie terapeutycznym. Zaleca się, aby jej stężenie we krwi wynosiło $10\text{--}20 \text{ } \mu\text{g ml}^{-1}$ ($56 \text{ do } 112 \text{ } \mu\text{mol l}^{-1}$), powyżej tej wartości mogą się pojawiać objawy toksyczności (wymioty, drgawki, śpiączka, częstoskurcz, hipotensja, *tachypnoe*, hiperpoglikemia, kwasica metaboliczna, albuminuria, hematuria, hipokaliemia). Dawkę leku należy wyliczać na podstawie beztłuszczowej masy ciała. Monitorowanie stężenia leku we krwi jest zalecane w każdym przypadku, próbkę pobiera się przed każdym podaniem podtrzymującej dawki leku (po 12 h), co jednak nie było możliwe na OIT autorów niniejszej pracy. Należy pamiętać, że kofeina i paracetamol mogą fałszować wyniki oznaczeń wykonanych metodami radioimmunologicznymi i spektrofotometrycznymi [55]. W opisywanej grupie badanej u 10 na 11 pacjentów, u których stosowano teofilinę, używano również paracetamolu.

Interakcja z amidaronem miała miejsce w jednym przypadku i była wyrażona podwojeniem stężenia teofiliny po podaniu amidaronu (z $16,8 \text{ mg l}^{-1}$ do 35 mg l^{-1}). Zjawisko to

mogło wystąpić w związku z wpływem amiodaronu na funkcjonowanie tarczycy [56]. Ponadto amiodaron to inhibitor CYP1A2, którego substratem jest teofilina [57]. Stosowanie flukonazolu może się natomiast wiązać ze zmniejszonym klirensiem teofiliny o około 13–16% [58, 59]. W przypadku stosowania teofiliny z pentoksyfiliną w jednym badaniu stwierdzono zwiększenie stężenia teofiliny średnio o 30% (z rozrzutem od zwiększenia się stężenia o 95% do jego zmniejszenia o 13%) [60]. Wpływ ciprofloksacyny na stężenie teofiliny jest o wiele lepiej poznany i bardziej istotny, powoduje mianowicie zwiększenie stężenia teofiliny od 17 do 113% [61, 62]. Mechanizm tej interakcji polega na silnym hamowaniu CYP1A2 metabolizującego teofilinę [53]. O wadze problemu świadczy fakt, że w 1991 roku do Amerykańskiej Agencji Leków i Żywności (FDA, *Food and Drug Administration*) zgłoszono 39 raportów o interakcji tych leków, z czego w trzech przypadkach wiązało się to ze skutkiem śmiertelnym [63]. W tym wypadku bezpieczną alternatywą jest zastosowanie lewofloksacyny, która nie wykazuje wpływu na przemiany teofiliny [64].

Werapamil może powodować zmniejszenie klirensu teofiliny o 8–23% i jest to efekt zależny od dawki [65]. Wśród innych leków z grupy inhibitorów kanałów wapniowych nifedypina może powodować zmniejszenie stężenia teofiliny o 50–64% [66], może prowadzić do zwiększenia jej stężenia [67] lub nie mieć na nie wpływu [68]. Opisywano także pozytywne efekty łączenia tej pary leków [69]. Równie sprzeczne są dane dotyczące stosowania teofiliny z furosemidem. W jednym badaniu lek ten spowodował zmniejszenie stężenia teofiliny o 41% [70], w innym zwiększenie o 21% [71], a w jeszcze innym nie stwierdzono zmiany w stężeniu, mimo zmniejszenia klirensu [72].

Podanie nieselektywnych β -adrenolityków (np. karwedilol, propranolol) wraz z teofiliną jest przeciwwskazane, głównie ze względu na antagonizm farmakologiczny (skurcz mięśni gładkich oskrzeli). Efekt ten może być również obecny przy stosowaniu kardioselektywnych leków z tej grupy (np. metoprololu), choć występuje on rzadziej i przy większych dawkach [73]. Antagonizm ów bywał wykorzystywany w przypadku leczenia toksycznego wpływu teofiliny na układ krążenia i przy przedawkowaniu teofiliny, poprzez zastosowanie propranololu [74] i esmololu [75]. Zaobserwowano jednak, że podanie propranololu może się wiązać ze zmniejszeniem klirensu o 37%, a metoprololu o 11% (jednak w przypadku tego drugiego tylko w grupie palaczy wyrobów tytoniowych) [76]. Może zatem zaistnieć sytuacja, w której zwiększa się stężenie teofiliny, osłabia się jej efekt bronchodilatacyjny, a jednocześnie nasileniu ulega toksyczność dotycząca układu krążenia.

Interakcje teofiliny z omeprazolem nie występują, bądź są nieistotne, poza dwoma przypadkami: jeśli teofilina jest stosowana w formie tabletek o zmodyfikowanym uwalnia-

niu [77] lub jeśli stężenie omeprazolu jest duże, na przykład gdy chory słabo metabolizuje CYP2C19 [78]. Flukonazol może zwiększać stężenie omeprazolu nawet 6-krotnie. Omeprazol jest induktorem CYP1A2, co może powodować przyspieszenie metabolizmu teofiliny.

Na kinetykę teofiliny wpływa funkcja tarczycy — przy niedoczynności można się spodziewać kumulacji leku, zatem lewotyroksyna może wywoływać zmniejszenie stężenia teofiliny [79].

Możliwość oceny istotności pDDI w analizowanym materiale komplikuje to, że tylko u dwóch pacjentów wystąpił jeden epizod pDDI wpływającej na kinetykę teofiliny. W 4 przypadkach chory otrzymywał 2 i 3 leki. U jednego wpływ na interakcje teofiliny mogło mieć aż 6 leków.

FLUKONAZOL

Lek ten mógł zwiększać stężenie amiodaronu ($n = 7$), glikokortykosteroidów ($n = 4$), zopiklonu ($n = 3$), omeprazolu ($n = 3$), a także amlodypiny, loperamidu i cyklosporyny.

Flukonazol jest silnym inhibitorem CYP2C9 i średnim (zwiększa stężenie substratów ponad 2-krotnie) CYP3A4. Hamowanie tego pierwszego oznacza, że w istotny sposób (ponad 5-krotnie) wywołuje zwiększenie stężenia substancji będących substratem tego podtypu cytochromu na przykład większości niesteroidowych leków przeciwzapalnych, doustnych leków przeciwcukrzycowych, ale i też torasemidu, warfaryny i kwasu walproinowego. Substratami CYP3A4 jest około 50% stosowanych leków, a do leków istotnych z punktu widzenia OIT należą: makrolidy (poza azitromycyną), BDZ, cyklosporyna, antagoniści kanału wapniowego (amlodypina, diltiazem, nitrendypina, werapamil, lerkarnidypina), statyny (poza rozuwastatyną), karbamazepina, glikokortykosteroidy (deksametazon), fentanyl, haloperidol, lidokaina, ondansetron, propranolol, kwetiapina, sildenafil czy zolpidem [80].

Poprzez wpływ na CYP2C19 następuje znaczące zwiększenie stężenia omeprazolu (zakres wieści 2–6-krotny) [81]. Wpływ ten jest mniejszy, ale również istotny dla pantoprazolu (zmniejszenie klirensu do 66%) [82]. Jako że leki z grupy inhibitorów pompy protonowej są dobrze tolerowane i mają niewiele działań niepożądanych obserwowanych po krótkotrwałym podaniu (a także są niezależne od dawki), zjawisko to wydaje się istotne głównie w kontekście interakcji farmakokinetycznych tej grupy leków. Innymi substratami CYP2C19 są między innymi diazepam i klopidogrel.

FENTANYL

Najczęściej występującą pDDI w tej grupie było zwiększenie stężenia fentanylu w następstwie stosowania amiodaronu ($n = 7$) i flukonazolu ($n = 2$), a zmniejszenie w przypadku podaży deksametazonu ($n = 1$).

Zarówno interakcja z amiodaronem, jak i flukonazolem wynika z inhibicji CYP3A4, którego substratem jest fentanyl.

Flukonazol może zmniejszać klirens fentanylu o 16% [83]. Opisano przypadek zwiększenia stężenia fentanylu, stosowanego jako system transdermalny, do wartości toksycznej z towarzyszącym dużym stężeniem flukonazolu, z opisanym skutkiem śmiertelnym [84]. W przypadku amiodaronu dodatkowo zachodzi jeszcze reakcja farmakodynamiczna: nasilenie kardiotoxyczności (bradykardia, hipotensja, depresja mięśnia sercowego) [85].

Ponieważ glikokortykosteroidy indukują CYP3A4, stężenie fentanylu może ulec zmniejszeniu podczas ich jednoczesnego stosowania [86].

CIPROFLOKSACYNA

Najczęstszymi pDDI ciprofloksacyny było potencjalne zwiększenie stężenia teofiliny ($n = 3$), zopiklonu ($n = 2$), a także sildenafilu ($n = 2$), pentoksyfiliny ($n = 1$) i simwastatyny ($n = 1$).

Ciprofloksacyna jest silnym induktorem CYP1A2, co wyjaśnia interakcje z teofiliną. Warto zwrócić uwagę na fakt, że innymi lekami metabolizowanymi tym izoenzymem są haloperidol, ondansetron, werapamil i amitryptylina [87]. Pozostałe interakcje są wyjaśnione hamowaniem izoenzymu CYP3A4 [88].

Istotne klinicznie interakcje zopiklonu zostały wykazane jedynie przy jednoczesnym podawaniu z silnym inhibitorem CYP3A4 (np. klarytromycyna, itrakonazol) [89], można się ich jednak spodziewać w przypadku słabszych inhibitorów, takich jak CYP3A4, podczas stosowania innych leków hamujących ten izozym (np. flukonazol, werapamil, amiodaron) lub u pacjentów w podeszłym wieku, z zaburzeniami czynności wątroby, przewlekłą niewydolnością oddechową. W przypadku pacjentów krytycznie chorych, z niewydolnością wielonarządową może być zatem wymagana redukcja dawki.

Interakcję ciprofloksacyny można rozpatrywać w trzech aspektach. Pierwszy jest farmakokinetyczny — ciprofloksacyna zwiększa AUC i C_{max} sildenafilu nawet 2-krotnie [90], powinna zostać zatem rozpatrzona redukcja dawki. Drugi, farmakodynamiczny, polega na tym, że oba leki mogą wydłużać odstępn QT. Trzeci, bardzo mało zbadany, to zmniejszenie skuteczności antybakteryjnej ciprofloksacyny po zastosowaniu inhibitorów fosfodiesterazy-5 [91]. Obecnie efekt wykazano jedynie *in vitro*, należy jednak zwrócić na niego uwagę w przypadku nieskuteczności terapii.

Stężenie pentoksyfiliny może się zwiększyć nawet o 60%, a AUC o 15%, przy jednoczesnym stosowaniu z ciprofloksacyną, dlatego sugeruje się w takiej sytuacji redukcję dawki pentoksyfiliny o połowę [92].

Istnieją pojedyncze doniesienia o rabdomiolizie, gdy pacjentowi przyjmującemu statynę podano ciprofloksacynę [93, 94].

KWAS WALPROINOWY

Najistotniejszą i najlepiej przebadaną pDDI kwasu walproinowego jest reakcja z karbapenemami. Redukcja stężenia sięgała nawet 96% i często niemożliwe było osiągnięcie stężenia terapeutycznego kwasu walproinowego [95, 96]. Ponieważ w wyniku interakcji dochodziło do napadów drgawkowych, równoczesne stosowanie karbapenemów jest przeciwwskazane. Trzeba również pamiętać o tym, że stężenie walproinianu może się drastycznie zwiększyć po odstawieniu karbapenemu [97]. Jeśli nie ma możliwości uniknięcia DDI, należy monitorować stężenie kwasu walproinowego we krwi, co brano pod uwagę na OIT autorów niniejszej pracy.

Kwas acetylosalicylowy może wypierać kwas walproinowy z połączeń z białkami krwi, jednak ryzyko wystąpienia DDI jest znaczne tylko przy podaży dawek kwasu acetylosalicylowego większych niż stosowane w leczeniu antyagregacyjnym [98].

Karty charakterystyki produktu leczniczego niektórych zagranicznych producentów ostrzegają, że kwas walproinowy może zwiększać stężenie propofolu we krwi poprzez zahamowanie glukuronizacji w wątrobie [99]. Wyniki badania wydają się jednak przeczyć temu zjawisku [100].

INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ

Najistotniejszą pDDI tej grupy leków jest zmniejszenie stężenia klopidogrelu — w analizowanym materiale dotyczyło to 4 przypadków. Omeprazol może zmniejszać AUC nawet o 45% a C_{max} o 49% [101]. Najprostszym sposobem przeciwdziałania tej interakcji jest odstawienie omeprazolu lub zmiana leku na pantoprazol, zmniejszający AUC klopidogrelu o 14%, [101] lub ranitydynę.

Istnieją doniesienia o interakcjach o małej istotności w odniesieniu do połączenia omeprazolu z warfaryną [102], kwasem acetylosalicylowym [103] czy atorwastatyną [104]. W tych przypadkach interakcja może się okazać istotna przy dużym stężeniu omeprazolu we krwi, czyli przy stosowaniu dużych dawek (np. w leczeniu krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego), gdy pacjent słabo metabolizuje CYP2C19 lub podczas stosowania flukonazolu. W każdym z powyższych przypadków bezpieczną alternatywą jest pantoprazol.

WANKOMYCYNA

Możliwość DDI wankomycyny odnotowano w 6 przypadkach i dotyczyło to stosowania dobutaminy ($n = 2$), dopaminy ($n = 3$) i furosemidu ($n = 5$). W każdym przypadku łącznej podaży glikopeptydu z furosemidem pacjent był leczony dobutaminą lub dopaminą.

W jednym retrospektywnym badaniu wykazano, że dopamina, dobutamina i furosemid istotnie wpływają na stężenie wankomycyny we krwi. Okazało się, że samo ich

odstawienie (przy niezmiennych pozostałych parametrach farmakokinetycznych) wiązało się ze zwiększeniem stabilnego stężenia wankomycyny z 8,79 mg l⁻¹ do 13,3 mg l⁻¹. Efektem tego była potrzeba redukcji dawki o 4,26 mg kg⁻¹ doba⁻¹. Prawdopodobnie wspomniane leki zwiększają klirens wankomycyny bez żadnego wpływu na stężenie kreatyniny w surowicy [105]. Jedyną możliwą metodą postępowania w przypadku takiego połączenia lekowego jest zatem terapia monitorowana stężeniem wankomycyny we krwi.

RIFAMPICYNA

Rifampicyna mogła generować pDDI z flukonazolem i amiodaronem u jednego chorego.

Lek jako induktor enzymatyczny zarówno wielu izoform cytochromu P-450, p-kwaśnej glikoproteiny, jak i glukuronizacji wywołuje liczne pDDI. Pod względem mechanizmu niewyjaśniona jest pDDI z flukonazolem, ponieważ lek jest wydalany w postaci niezmięnionej z moczem. Wykazywano jednak zmiany polegające na redukcji AUC i C_{max} flukonazolu odpowiednio o 22% i 17%. Czasem wiązało się to z koniecznością zwiększenia dawki flukonazolu [106].

Odnosnie do interakcji rifampicyny z amiodaronem dysponujemy jedynie pojedynczymi doniesieniami, wykazującymi efekt zmniejszenia stężenia amiodaronu w surowicy o 40% z wynikającą z tego potrzebą podwojenia dawki leku antyarytmicznego, co z kolei wiązało się z nagłym zwiększeniem stężenia amiodaronu i jego metabolitów po odstawieniu rifampicyny [107].

KONSEKWENCJE KLINICZNE INTERAKCJI

W żadnym przypadku nie udało się udokumentować związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy pDDI a stanem chorego. Niestety, u krytycznie chorych, z niewydolnością wielonarządową trudno w praktyce realnie ocenić konsekwencje kliniczne farmakokinetycznych interakcji między lekami, co jest podstawowym ograniczeniem niniejszej pracy.

WNIOSKI

1. Interakcje międzylekowe u krytycznie chorych stanowią problem złożony i trudny do oceny, gdyż często terapii towarzyszy polipragmatyzacja. Problematiczna jest również ocena, czy występują efekty kliniczne interakcji, ponieważ wiele z nich może pojawić się samoistnie w toku hospitalizacji.
2. Interakcje międzylekowe można często kontrolować poprzez dobrze prowadzoną terapię monitorowaną stężeniem leku. Dotyczy to szczególnie wankomycyny, digoksyny i kwasu walproinowego. Innym sposobem może być zmiana leku wywołującego pDDI na inny o podobnym działaniu — na przykład omeprazolu pantoprazolem. W niektórych przypadkach konieczna

musi być modyfikacja dawki leku, na przykład podczas jednoczesnego stosowania z flukonazolem, amiodaronem czy rifampicyną.

3. Z klinicznego punktu widzenia możliwość występowania DDI musi być brana pod uwagę w odniesieniu do pacjentów OIT przede wszystkim przy prowadzeniu racjonalnej (skutecznej) antybiotykoterapii. Niektóre DDI skłaniają bowiem do przerwania kuracji jednym z leków, na przykład meropenemem podczas leczenia kwasem walproinowym.

PODZIĘKOWANIA

1. Finansowanie — brak
2. Konflikt interesów — brak.

Piśmiennictwo:

1. Reis AM, Cassiani SH. Adverse drug events in an intensive care unit of a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67(6): 625–632, doi: [10.1007/s00228-010-0987-y](https://doi.org/10.1007/s00228-010-0987-y), indexed in Pubmed: [21246350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21246350/).
2. Baniyadi S, Farzanegan B, Alehashem M. Important drug classes associated with potential drug-drug interactions in critically ill patients: highlights for cardiothoracic intensivists. *Ann Intensive Care*. 2015; 5(1): 44, doi: [10.1186/s13613-015-0086-4](https://doi.org/10.1186/s13613-015-0086-4), indexed in Pubmed: [26603290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26603290/).
3. Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, et al. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54(10): 1516–1523, doi: [10.1111/j.1532-5415.2006.00889.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00889.x), indexed in Pubmed: [17038068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17038068/).
4. Baxter K, Preston CL. Stockley's drug interactions. <http://www.medicinescomplete.com> (1.03.2017).
5. Fabre G, Julian B, Saint-Aubert B, et al. Evidence for CYP3A-mediated N-deethylation of amiodarone in human liver microsomal fractions. *Drug Metab Dispos*. 1993; 21(6): 978–985, indexed in Pubmed: [7905403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7905403/).
6. Wang J, Chen Y, Lei W, et al. Sudden cardiac arrest triggered by coadministration of fluconazole and amiodarone. *Cardiology*. 2017; 137(2): 92–95, doi: [10.1159/000455825](https://doi.org/10.1159/000455825), indexed in Pubmed: [28178705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28178705/).
7. da Silva CR, de Andrade Neto JB, de Sousa Campos R, et al. Synergistic effects of amiodarone and fluconazole on Candida tropicalis resistant to fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(4): 1691–1700, doi: [10.1128/AAC.00966-12](https://doi.org/10.1128/AAC.00966-12), indexed in Pubmed: [23357774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23357774/).
8. Knorre DA, Krivososova TN, Markova OV, et al. Amiodarone inhibits multiple drug resistance in yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Arch Microbiol*. 2009; 191(8): 675–679, doi: [10.1007/s00203-009-0493-8](https://doi.org/10.1007/s00203-009-0493-8), indexed in Pubmed: [19536523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19536523/).
9. Nattel S, Talajic M, Beaudoin D, et al. Absence of pharmacokinetic interaction between amiodarone and lidocaine. *Am J Cardiol*. 1994; 73(1): 92–94, indexed in Pubmed: [8279386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8279386/).
10. Ha HR, Candinas R, Stieger B, et al. Interaction between amiodarone and lidocaine. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996; 28(4): 533–539, indexed in Pubmed: [8891878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8891878/).
11. US Food and Drug Administration „FDA warns about serious heart problems with high doses of the antidiarrheal medicine loperamide (Imodium), including from abuse and misuse. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM505108.pdf> (7.06.2016).
12. Hyland R, Roe EG, Jones BC, et al. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-demethylation of sildenafil. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 51(3): 239–248, indexed in Pubmed: [11298070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11298070/).
13. Ahle GB, Blum AL, Martinek J, et al. Cushing's syndrome in an 81-year-old patient treated with budesonide and amiodarone. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000; 12(9): 1041–1042, indexed in Pubmed: [11007145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11007145/).
14. Figge J, Dluhy RG. Amiodarone-induced elevation of thyroid stimulating hormone in patients receiving levothyroxine for primary hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 1990; 113(7): 553–555, indexed in Pubmed: [2393210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2393210/).
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Euthyrox N 25 µg.
16. Chouhan UM, Chakrabarti S, Millward LJ. Simvastatin interaction with clarithromycin and amiodarone causing myositis. *Ann Pharmacother*. 2005; 39(10): 1760–1761, doi: [10.1345/aph.1G195](https://doi.org/10.1345/aph.1G195), indexed in Pubmed: [16159992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16159992/).

17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Primacor 20 mg.
18. Andersson T, Cederberg C, Edvardsson G, et al. Effect of omeprazole treatment on diazepam plasma levels in slow versus normal rapid metabolizers of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther.* 1990; 47(1): 79–85, indexed in Pubmed: [2104790](#).
19. Ahonen J, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole and terbinafine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1995; 40(3): 270–272, indexed in Pubmed: [8527290](#).
20. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Schmider J, et al. Midazolam hydroxylation by human liver microsomes in vitro: inhibition by fluoxetine, norfluoxetine, and by azole antifungal agents. *J Clin Pharmacol.* 1996; 36(9): 783–791, indexed in Pubmed: [8889898](#).
21. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Cotreau-Bibbo MM, et al. Inhibitors of alprazolam metabolism in vitro: effect of serotonin-reuptake-inhibitor antidepressants, ketoconazole and quinidine. *Br J Clin Pharmacol.* 1994; 38(1): 23–31, indexed in Pubmed: [7946933](#).
22. Backman JT, Kivistö KT, Olkkola KT, et al. The area under the plasma concentration-time curve for oral midazolam is 400-fold larger during treatment with itraconazole than with rifampicin. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998; 54(1): 53–58, indexed in Pubmed: [9591931](#).
23. Tuncok Y, Akpinar O, Guven H, et al. The effects of theophylline on serum alprazolam levels. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1994; 32(12): 642–645, indexed in Pubmed: [7881701](#).
24. Bonfiglio MF, Dasta JF. Clinical significance of the benzodiazepine-theophylline interaction. *Pharmacotherapy.* 1991; 11(1): 85–87, indexed in Pubmed: [2020616](#).
25. Stirt JA. Aminophylline is a diazepam antagonist. *Anesth Analg.* 1981; 60(10): 767–768, indexed in Pubmed: [7197483](#).
26. Kanto J, Aaltonen L, Himberg JJ, et al. Midazolam as an intravenous induction agent in the elderly: a clinical and pharmacokinetic study. *Anesth Analg.* 1986; 65(1): 15–20, indexed in Pubmed: [2934006](#).
27. Dhillon S, Richens A. Valproic acid and diazepam interaction in vivo. *Br J Clin Pharmacol.* 1982; 13(4): 553–560, indexed in Pubmed: [6802161](#).
28. Dhillon S, Richens A. Valproic acid and diazepam interaction in vivo. *Br J Clin Pharmacol.* 1982; 13(4): 553–560, indexed in Pubmed: [6802161](#).
29. Yukawa E, Nonaka T, Yukawa M, et al. Pharmacoeconomic investigation of a clonazepam-valproic acid interaction by mixed effect modeling using routine clinical pharmacokinetic data in Japanese patients. *J Clin Pharm Ther.* 2003; 28(6): 497–504, indexed in Pubmed: [14651674](#).
30. Samara EE, Granneman RG, Witt GF, et al. Effect of valproate on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of lorazepam. *J Clin Pharmacol.* 1997; 37(5): 442–450, indexed in Pubmed: [9156377](#).
31. Charakterystyka Produktu Leczniczego Digoxin TEVA 100 µg.
32. Charakterystyka Produktu Leczniczego Digoxin WZF 250 µg.
33. Oetgen WJ, Sobol SM, Tri TB, et al. Amiodarone-digoxin interaction. Clinical and experimental observations. *Chest.* 1984; 86(1): 75–79, indexed in Pubmed: [6734297](#).
34. Kakumoto M, Takara K, Sakaeda T, et al. MDR1-mediated interaction of digoxin with antiarrhythmic or antianginal drugs. *Biol Pharm Bull.* 2002; 25(12): 1604–1607, indexed in Pubmed: [12499648](#).
35. Santostasi G, Fantin M, Maragno I, et al. Effects of amiodarone on oral and intravenous digoxin kinetics in healthy subjects. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987; 9(4): 385–390, indexed in Pubmed: [2438499](#).
36. Vitale P, Jacono A, et al. Gonzales y Reyero E Effect of amiodarone on serum digoxin levels in patients with atrial fibrillation. *Clin Trials J.* 1984; 21: 199–206.
37. Oosterhuis B, Jonkman JH, Andersson T, et al. Minor effect of multiple dose omeprazole on the pharmacokinetics of digoxin after a single oral dose. *Br J Clin Pharmacol.* 1991; 32(5): 569–572, indexed in Pubmed: [1954072](#).
38. Kiley CA, Cragin DJ, Roth BJ. Omeprazole-associated digoxin toxicity. *South Med J.* 2007; 100(4): 400–402, doi: [10.1097/SMJ.0b013e31802f34ea](#), indexed in Pubmed: [17458401](#).
39. Pauli-Magnus C, Rekersbrink S, Klotz U, et al. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2001; 364(6): 551–557, indexed in Pubmed: [11770010](#).
40. Hartmann M, Huber R, Bliesath H, et al. Lack of interaction between pantoprazole and digoxin at therapeutic doses in man. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1995; 33(9): 481–485, indexed in Pubmed: [8520804](#).
41. Tollefson G, Lesar T, Grothe D, et al. Alprazolam-related digoxin toxicity. *Am J Psychiatry.* 1984; 141(12): 1612–1613, doi: [10.1176/ajp.141.12.1612](#), indexed in Pubmed: [6150651](#).
42. Castillo-Ferrando JR, Garcia M, Carmona J. Digoxin levels and diazepam. *Lancet.* 1980; 2(8190): 368, indexed in Pubmed: [6105500](#).
43. Petersen P, Kastrup J, Bartram R, et al. Digoxin-trimethoprim interaction. *Acta Med Scand.* 1985; 217(4): 423–427, indexed in Pubmed: [4013832](#).
44. Paladino JA, Davidson KH, McCall BB. Influence of spironolactone on serum digoxin concentration. *JAMA.* 1984; 251(4): 470–471, indexed in Pubmed: [6690812](#).
45. Pleasants RA, Williams DM, Porter RS, et al. Reassessment of cross-reactivity of spironolactone metabolites with four digoxin immunoassays. *Ther Drug Monit.* 1989; 11(2): 200–204, indexed in Pubmed: [2655203](#).
46. Datta P, Dasgupta A. A new turbidometric digoxin immunoassay on the ADVIA 1650 analyzer is free from interference by spironolactone, potassium canrenoate, and their common metabolite canrenone. *Ther Drug Monit.* 2003; 25(4): 478–482, indexed in Pubmed: [12883233](#).
47. Halawa B, Mazurek W. Interakcja digoksyny i niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, kwasu acetylosalicylowego i nifedipiny. *Pol Tyg Lek.* 1982; 37: 1475–6.
48. Cleland JG, Dargie HJ, Pettigrew A, et al. The effects of captopril on serum digoxin and urinary urea and digoxin clearances in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 1986; 112(1): 130–135, indexed in Pubmed: [3524169](#).
49. Mazurek W, Haczyński J. Interakcja kaptoprilu i digoksyny. *Pol Tyg Lek.* 1993; 48: 834–835.
50. Kirimli O, Kalkan S, Guneri S, et al. The effects of captopril on serum digoxin levels in patients with severe congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2001; 39(7): 311–314, indexed in Pubmed: [11471775](#).
51. Kirch W, Janisch HD, Santos SR, et al. Effect of cisapride and metoclopramide on digoxin bioavailability. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1986; 11(4): 249–250, indexed in Pubmed: [3582418](#).
52. Schwartz BG. Metoclopramide and digoxin cause 22 episodes of bradyarrhythmias. *Am J Med.* 2010; 123(6): e5–e6, doi: [10.1016/j.amjmed.2009.10.016](#), indexed in Pubmed: [20569744](#).
53. Juhl RP, Summers RW, Guillory JK, et al. Effect of sulfasalazine on digoxin bioavailability. *Clin Pharmacol Ther.* 1976; 20(4): 387–394, indexed in Pubmed: [10123](#).
54. Edner M, Jogestrand T, Dahlqvist R. Effect of salbutamol on digoxin pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992; 42(2): 197–201, indexed in Pubmed: [1618253](#).
55. Charakterystyka Produktu Leczniczego Theophyllum Baxter 250 mg.
56. Soto J, Sacristán JA, Arellano F, et al. Possible theophylline-amiodarone interaction. *DICP.* 1990; 24(11): 1115, indexed in Pubmed: [2275239](#).
57. Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine. Retrieved on December 25, 2008.
58. Konishi H, Morita K, Yamaji A. Effect of fluconazole on theophylline disposition in humans. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994; 46(4): 309–312, indexed in Pubmed: [7957514](#).
59. Inoxy MM, Nix D, Middleton E, et al. The effects of single dose fluconazole (SD FLU) versus multiple dose fluconazole (MD FLU) on the pharmacokinetics (PK) of theophylline (THL) in young healthy volunteers. *Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39(7).
60. Ellison MJ, Horner RD, Willis SE, et al. Influence of pentoxifylline on steady-state theophylline serum concentrations from sustained-release formulations. *Pharmacotherapy.* 1990; 10(6): 383–386, indexed in Pubmed: [2287557](#).
61. Batty KT, Davis TM, Ilett KF, et al. The effect of ciprofloxacin on theophylline pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1995; 39(3): 305–311, indexed in Pubmed: [7619673](#).
62. Antoniou T, Gomes T, Mamdani MM, et al. Ciprofloxacin-induced theophylline toxicity: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67(5): 521–526, doi: [10.1007/s00228-010-0985-0](#), indexed in Pubmed: [21234553](#).
63. Grasela TH, Dreis MW. An evaluation of the quinolone-theophylline interaction using the Food and Drug Administration spontaneous reporting system. *Arch Intern Med.* 1992; 152(3): 617–621, indexed in Pubmed: [1312320](#).
64. Gisclon LG, Curtin CR, Fowler CL, et al. Absence of a pharmacokinetic interaction between intravenous theophylline and orally administered levofloxacin. *J Clin Pharmacol.* 1997; 37(8): 744–750, indexed in Pubmed: [9378847](#).
65. Stringer KA, Mallet J, Clarke M, et al. The effect of three different oral doses of verapamil on the disposition of theophylline. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992; 43(1): 35–38, indexed in Pubmed: [1505606](#).

66. Smith SR, Wiggins J, Stableforth DE, et al. Effect of nifedipine on serum theophylline concentrations and asthma control. *Thorax*. 1987; 42(10): 794–796, indexed in Pubmed: [3321539](#).
67. Harrod CS. Theophylline toxicity and nifedipine. *Ann Intern Med*. 1987; 106(3): 480, indexed in Pubmed: [3813254](#).
68. Adebayo GI, Mabadeje AF. Effect of nifedipine on antipyrine and theophylline disposition. *Biopharm Drug Dispos*. 1990; 11(2): 157–164, indexed in Pubmed: [2183884](#).
69. Spedini C, Lombardi C. Long-term treatment with oral nifedipine plus theophylline in the management of chronic bronchial asthma. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986; 31(1): 105–106, indexed in Pubmed: [3780818](#).
70. Carpentiere G, Marino S, Castello F. Furosemide and theophylline. *Ann Intern Med*. 1985; 103(6 (Pt 1)): 957, indexed in Pubmed: [4062102](#).
71. Conlon PF, Grambau GR, Johnson CE, et al. Effect of intravenous furosemide on serum theophylline concentration. *Am J Hosp Pharm*. 1981; 38(9): 1345–1347, indexed in Pubmed: [7282719](#).
72. Jänicke UA, Krüdewagen B, Schulz A, et al. Absence of a clinically significant interaction between theophylline and furosemide. *Eur J Clin Pharmacol*. 1987; 33(5): 487–491, indexed in Pubmed: [3428341](#).
73. Kearney TE, Manoguerra AS, Curtis GP, et al. Theophylline toxicity and the beta-adrenergic system. *Ann Intern Med*. 1985; 102(6): 766–769, indexed in Pubmed: [2986507](#).
74. Amin DN, Henry JA. Propranolol administration in theophylline overdose. *Lancet*. 1985; 1(8427): 520–521, indexed in Pubmed: [2857884](#).
75. Seneff M, Scott J, Friedman B, et al. Acute theophylline toxicity and the use of esmolol to reverse cardiovascular instability. *Ann Emerg Med*. 1990; 19(6): 671–673, indexed in Pubmed: [1971502](#).
76. Conrad KA, Nyman DW. Effects of metoprolol and propranolol on theophylline elimination. *Clin Pharmacol Ther*. 1980; 28(4): 463–467, indexed in Pubmed: [7408406](#).
77. Sommers DK, van Wyk M, Snyman JR, et al. The effects of omeprazole-induced hypochlorhydria on absorption of theophylline from a sustained-release formulation. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992; 43(2): 141–143, indexed in Pubmed: [1425870](#).
78. Cavuto NJ, Sukhova N, Hewett J, et al. Effect of omeprazole on theophylline clearance in poor metabolizers of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther*. 1995; 57: 215.
79. Aderka D, Shavit G, Garfinkel D, et al. Life-threatening theophylline intoxication in a hypothyroid patient. *Respiration*. 1983; 44(1): 77–80, indexed in Pubmed: [6828808](#).
80. Gibbs MA, Thummel KE, Shen DD, et al. Inhibition of cytochrome P-450 3A (CYP3A) in human intestinal and liver microsomes: comparison of K_i values and impact of CYP3A5 expression. *Drug Metab Dispos*. 1999; 27(2): 180–187, indexed in Pubmed: [9929500](#).
81. Kang BC, Yang CQ, Cho HK, et al. Influence of fluconazole on the pharmacokinetics of omeprazole in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos*. 2002; 23(2): 77–81, indexed in Pubmed: [11932962](#).
82. Pettersen G, Mouksassi MS, Théorêt Y, et al. Population pharmacokinetics of intravenous pantoprazole in paediatric intensive care patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 67(2): 216–227, doi: [10.1111/j.1365-2125.2008.03328.x](#), indexed in Pubmed: [19173681](#).
83. Saari TI, Laine K, Neuvonen M, et al. Effect of voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64(1): 25–30, doi: [10.1007/s00228-007-0398-x](#), indexed in Pubmed: [17987285](#).
84. Hallberg P, Martén L, Wadelius M. Possible fluconazole-fentanyl interaction—a case report. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006; 62(6): 491–492, doi: [10.1007/s00228-006-0120-4](#), indexed in Pubmed: [16758267](#).
85. Van Dyck M, Baele P, Rennotte MT, et al. Should amiodarone be discontinued before cardiac surgery? *Acta Anaesthesiol Belg*. 1988; 39(1): 3–10, indexed in Pubmed: [3285632](#).
86. Watkins PB, Wright SA, Schuetz EG, et al. Identification of glucocorticoid-inducible cytochromes P-450 in the intestinal mucosa of rats and man. *J Clin Invest*. 1987; 80(4): 1029–1036, doi: [10.1172/JCI113156](#), indexed in Pubmed: [3654968](#).
87. Granfors MT, Backman JT, Neuvonen M, et al. Ciprofloxacin greatly increases concentrations and hypotensive effect of tizanidine by inhibiting its cytochrome P450 1A2-mediated presystemic metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 76(6): 598–606, doi: [10.1016/j.clpt.2004.08.018](#), indexed in Pubmed: [15592331](#).
88. Herrlin K, Segerdahl M, Gustafsson LL, et al. Methadone, ciprofloxacin, and adverse drug reactions. *Lancet*. 2000; 356(9247): 2069–2070, doi: [10.1016/S0140-6736\(00\)03409-7](#), indexed in Pubmed: [11145498](#).
89. Becquemont L, Mouajjah S, Escaffre O, et al. Cytochrome P-450 3A4 and 2C8 are involved in zopiclone metabolism. *Drug Metab Dispos*. 1999; 27(9): 1068–1073, indexed in Pubmed: [10460808](#).
90. Hedaya MA, El-Affiy DR, El-Maghraby GM. The effect of ciprofloxacin and clarithromycin on sildenafil oral bioavailability in human volunteers. *Biopharm Drug Dispos*. 2006; 27(2): 103–110, doi: [10.1002/bdd.488](#), indexed in Pubmed: [16372380](#).
91. Masadeh MM, Alzoubi KH, Khabour OF, et al. Ciprofloxacin-Induced Antibacterial Activity Is Attenuated by Phosphodiesterase Inhibitors. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2015; 77: 14–17, doi: [10.1016/j.curtheres.2014.11.001](#), indexed in Pubmed: [26649077](#).
92. Cleary JD. Ciprofloxacin (CIPRO) and pentoxifylline (PTF): a clinically significant drug interaction. *Pharmacotherapy*. 1992; 12: 259–60.
93. Sawant RD. Rhabdomyolysis due to an uncommon interaction of ciprofloxacin with simvastatin. *Can J Clin Pharmacol*. 2009; 16(1): e78–e79, indexed in Pubmed: [19151423](#).
94. Goldie FC, Brogan A, Boyle JG. Ciprofloxacin and statin interaction: a cautionary tale of rhabdomyolysis. *BMJ Case Rep*. 2016; 2016, doi: [10.1136/bcr-2016-216048](#), indexed in Pubmed: [27469384](#).
95. Park MK, Lim KS, Kim TE, et al. Reduced valproic acid serum concentrations due to drug interactions with carbapenem antibiotics: overview of 6 cases. *Ther Drug Monit*. 2012; 34(5): 599–603, doi: [10.1097/FTD.0b013e318260f7b3](#), indexed in Pubmed: [22929406](#).
96. Vélez Díaz-Pallarés M, Delgado Silveira E, Alvarez Díaz AM, et al. [Analysis of the valproic acid-meropenem interaction in hospitalized patients]. *Neurologia*. 2012; 27(1): 34–38, doi: [10.1016/j.nrl.2011.03.008](#), indexed in Pubmed: [21570745](#).
97. Liao FF, Huang YB, Chen CY. Decrease in serum valproic acid levels during treatment with ertapenem. *Am J Health Syst Pharm*. 2010; 67(15): 1260–1264, doi: [10.2146/ajhp090069](#), indexed in Pubmed: [20651316](#).
98. Goulden KJ, Dooley JM, Camfield PR, et al. Clinical valproate toxicity induced by acetylsalicylic acid. *Neurology*. 1987; 37(8): 1392–1394, indexed in Pubmed: [3112611](#).
99. Product Information. Depakote (divalproex sodium). Abbott Pharmaceutical, Abbott Park, IL.
100. Borlak J, Gasparic A, Locher M, et al. N-Glucuronidation of the antiepileptic drug retigabine: results from studies with human volunteers, heterologously expressed human UGTs, human liver, kidney, and liver microsomal membranes of Crigler-Najjar type II. *Metabolism*. 2006; 55(6): 711–721, doi: [10.1016/j.metabol.2006.01.006](#), indexed in Pubmed: [16713428](#).
101. Andersson T, Nagy P, Niazi M, et al. Effect of esomeprazole with/without acetylsalicylic acid, omeprazole and lansoprazole on pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014; 14(3): 217–227, doi: [10.1007/s40256-014-0073-4](#), indexed in Pubmed: [24677117](#).
102. Uno T, Sugimoto K, Sugawara K, et al. The role of cytochrome P2C19 in R-warfarin pharmacokinetics and its interaction with omeprazole. *Ther Drug Monit*. 2008; 30(3): 276–281, doi: [10.1097/FTD.0b013e31816e2d8e](#), indexed in Pubmed: [18520598](#).
103. Anand BS, Sanduja SK, Lichtenberger LM, et al. The effect of omeprazole on the bioavailability and safety of garenoxacin in healthy volunteers. *Gastroenterology*. 1999; 116: A371.
104. Sipe BE, Jones RJ, Bokhart GH. Rhabdomyolysis causing AV blockade due to possible atorvastatin, esomeprazole, and clarithromycin interaction. *Ann Pharmacother*. 2003; 37(6): 808–811, doi: [10.1345/aph.1C396](#), indexed in Pubmed: [12773066](#).
105. Pea F, Porreca L, Baraldo M, et al. High vancomycin dosage regimens required by intensive care unit patients cotreated with drugs to improve haemodynamics following cardiac surgical procedures. *J Antimicrob Chemother*. 2000; 45(3): 329–335, indexed in Pubmed: [10702552](#).
106. Panomvana Na Ayudhya D, Thanompuangsee N, Tansuphaswadikul S. Effect of rifampin on the pharmacokinetics of fluconazole in patients with AIDS. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43(11): 725–732, indexed in Pubmed: [15301576](#).
107. Zaremski DG, Fischer SA, Santucci PA, et al. Impact of rifampin on serum amiodarone concentrations in a patient with congenital heart disease. *Pharmacotherapy*. 1999; 19(2): 249–251, indexed in Pubmed: [10030779](#).

Adres do korespondencji:

Łukasz J. Krzych

Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii SUM

ul. Medyków 14, 40–752 Katowice

e-mail: lkrzych@sum.edu.pl

Otrzymano: 1.04.2017 r.

Zaakceptowano: 20.08.2017 r