

*Зимно училище за специализанти по кардиология  
Банско 2013*



## **Лекарствени взаимодействия**

**доц. Георги Момеков, дф  
Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология  
Фармацевтичен факултет, МУ-София**

# Вместо въведение

## Лекарствени взаимодействия

- синергизъм/адитивни ефекти;
  - антагонизъм;
  - модифициране на ефекта/идиосинкразии
- 
- Честота?
  - Клинична значимост?
  - Регулаторна значимост?
  - Значимост за индустрията?



## **Фактори, които увеличават потенциала за сериозни лекарствени взаимодействия – идентифициране на рискови популации**

- **Полимедикаментозна терапия**
- **Бъбречна или чернодробна недостатъчност**
- **Лекарства с тесен терапевтичен прозорец**
- **Продължителна фармакотерапия (ТВ, HIV-1)**
- **Недохранване (дефицит на протеини)/ хронична имуносупресия**
- **Консумация на алкохол**
- **Тютюнопушене**
- **Хранителни добавки**
- **Генетична предразположеност (“лоши” метаболизатори)**

6'6"

five criminals . one line up . no coincidence

6'0"

5'6"

5'0"

4'6"

4'0"



Малка  
терапевтична  
ширина  
*Digoxin*  
*Lithium*  
*Gentamicin*  
*Warfarin....*

“Стръмна” крива  
доза-ефект  
*Verapamil*  
*Levodopa*  
*Сулфанилурейни*  
*АДС*

Сатурационна  
ФК  
*Phenytoin*  
*Theophylline*

Зависимост на  
пациента от  
терапевтичната  
ефективност  
*Имуносупресори*  
*Глюкокортикоиди*  
*Контрацептиви*  
*Антиепилептични*  
*Антиаритмични*

Usual Suits

# Нива и механизми на взаимодействията между лекарствата

- Фармакокинетични т.е. са свързани с изменение на резорбцията, разпределението и елиминирането на взаимодействащите вещества
- Фармако(токсико)-динамични - засилване, модулиране или антагонизиране на характерните за лекарството фармакологични или токсикологични ефекти.

**I. Фармацевтична фаза**

Лекарство (доза)



Разпадане на лекарствената форма

Освобождаване на активно лекарствено вещество



“Фармацевтична наличност”

(готово за резорбция)



**II. Фармакокинетична фаза**

Резорбция

Разпределение

Метаболизъм

Екскреция



“Биологична наличност”



**III. Фармакодинамична фаза**

Взаимодействие лекарство - рецептор



Ефект в прицелния орган (тъкан)

# Фармакодинамични взаимодействия

- Антагонистични (химичен, функционален, конкурентен и алостеричен антагонизъм)
- Адитивни и синергистични взаимодействия
- Повлияване на електролитния баланс
- “Криптофармакологични свойства”

# Проблемни класове

- Антихистамини, невролептици, ТЦА, пиперазинови вазодилататори
- Рецепторен промискуитет (H<sub>1</sub>, M, 5HT, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>канални)



- Седация, атропиноподобни ефекти,
- аритмии, гърчове, изключително
- опасни при предозиране, ЛВ
- Torsade de pointes
- Хормонални ефекти
- Седация
- Серотонинов синдром



# Лек. взаимодействия на ниво резорбция

- Най-често се касае за **НАМАЛЕНА** скорост на резорбция, но понякога ЛВ водят до значително намаляване на БИОНАЛИЧНОСТТА
- Клиничната значимост зависи от това дали лекарството се прилага продължително време (т.е. скоростта на резорбция не е съществена)
- Забавената резорбция може да е с клинично значение ако се касае за ЛС с кратък плазмен полуживот или в случаите, при които бързото постигане на терапевтични нива е важно (Sumatriptan, Tramadol....Sildenafil)
- Този тип взаимодействия обикновено са преодолими чрез осигуряване на достатъчен интервал между приемите на съответните ЛП (напр. 2-3 часа)

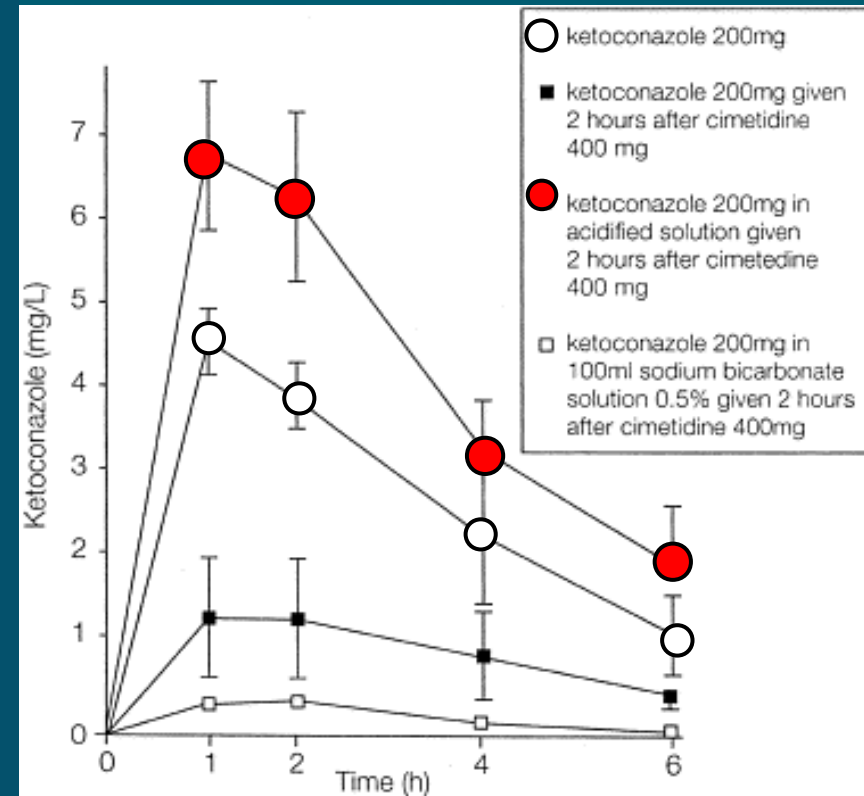
# .... Лек. взаимодействия на ниво резорбция

## Промени в гастроинтестиналното рН (силно преекспонирани!!!!)

- Промяна в скоростта и степента на резорбция на ЛВ – слаби бази и особено слаби киселини

$$\log \frac{[\text{protonated form}]}{[\text{Nonrotonated form}]} = \text{pK}_a - \text{pH}$$

- Инхибитори на протонната помпа, H<sub>2</sub>-блокери и антиациди намаляват **драстично** бионаличността на **ketoconazole**, **itraconazole**, но не и на **fluconazole**.
- Pantoprazole 40 mg X 2 ↓ AUC на **dabigatran** с 28%, а C<sub>max</sub> с 45%.



(Van der Meer et al., 1980)

# ....Лек. взаимодействия на ниво резорбция

## Комплексообразуване (подценявани)

- Лекарства и храни съдържащи дву- и тривалентни метални йони (Al, Bi, Ca, Mg, Fe, Zn) образуват хелатни комплекси и намаляват резорбцията на **флуорохинолоните**, тетрациклините, линкозаноидите флуоридите и на бисфосфонатите.
- **Acarbose** драстично намалява бионаличността на **digoxin**, поради което е препоръчително прилагането им да става през интервал > 6 h
- **Cholestyramine, colestipol** намаляват бионаличността на **ТЦА, propranolol, digoxin, warfarin, levothyroxine** и др.

## Малабсорбция, стеаторея

- **Orlistat** намалява резорбцията и бионаличността на липофилни лекарства в т.ч. **ciclosporin, warfarin, amiodarone, levothyroxine**

# ....Лек. взаимодействия на ниво резорбция

## Промени в чревната моторика (рядко са клинично значими)

- Опиоиди и холинолитици\*\*\* забавят изпразването на стомаха и могат да променят скоростта на резорбция на конкурентно прилагани лекарства
- Metoclopramide, domperidone ускоряват резорбцията на триптани, аналгетици, propranolol, mefloquine, lithium, ciclosporin и др.  
*\*\*\*H<sub>1</sub>-блокери, ТЦА, фенотиазини*

## Повлияване на чревната флора (рядко са клинично значими)

- При около 10% от пациентите е налице биотрансформация на digoxin от интестиналната флора, което може да бъде повлияно от широкоспектърни антибиотици
- Дисбактериозата може да смуги ентерохепаталния кръговрат на естрогените, съдържащи се в комбинираните контрацептивни продукти с потенциално компрометиране на терапевтичния им ефект

# ....Лек. взаимодействия на ниво резорбция

**Промени в активния транспорт на ниво ГИТ (конкуренция за едни и същи транспортни механизми)** – 5-Флуорурацил се конкурира с  $\alpha$ -Метилдопа (Dopregyt), L-DOPA, с аминокиселини

**Повлияване активността на Р-глюкопротеина в интестинума** – промяна в абсорбцията на дигоксин (не претърпява метаболизъм) при комбинация с рифампицин. Установено, че прилагането на рифампицин – индуктор на Р-глюкопротеина, води до намаляване на  $C_{max}$  и AUC на дигоксин при пациенти (Vide infra).

# Лек. взаимодействия на ниво разпределение

## Промени в степента на свързване с плазмените протеини (рядко са клинично значими)

- Конкуренция за свързване с плазмените протеини
- Асоциационна константа – мярка за афинитета на свързване
- *Голям свързващ афинитет* – сулфонамиди; диазепам; салицилати;
- *По-слаб свързващ афинитет* – сулфанилурейни антидиабетни; перорални антикоагуланти; пеницилинови антибиотици
  
- Албумин – киселини, алфа-1 кисел глобулин – слаби бази (lidocaine, quinidine, ephedrine)....
- Опиоиди и холинолитици\*\*\* забавят изпразването на стомаха и могат да променят скоростта на резорбция на конкурентно прилагани лекарства

????

| <b>Процент на свързване</b> | <b>Лекарство</b>  |
|-----------------------------|---|
| <b>100-98 %</b>             | <b>ибупрофен, диазепам, глибенкламид, дигитоксин</b>  |
| <b>98-95 %</b>              | <b>индометацин, клоксацилин, фуросемид, толбутамид, варфарин, налидиксова киселина</b>  |
| <b>85-75 %</b>              | <b>ацетилсалицилова киселина, тиопентал, алпренолол, дифенхидрамин, еритромицин, гентамицин, линкомицин</b>   |
| <b>75-70 %</b>              | <b>бензилпеницилин, карбеницилин, сулфаметоксазол, нитрофурантоин, хлоротиазид, пентобарбитал, фенобарбитал, хлороквин, лидокаин, пиндолол, тетрациклин</b> |

# Клинична значимост

- Indomethacine измества Warfarine --> ↑ пл. конц. --> ↑ антикоагулантен ефект --> ↑ риск от стомашно-чревни кръвоизливи
- Сулфонамиди изместват сулфанилурейни антидиабетни - ↑ риск от хипогликемия
- Салицилати, индометацин, фенилбутазон изместват кортикостероиди - ↑ НЛР на кортикостероидите
- **Всъщност изместването на ЛВ от плазмените протеини временно повишава свободните плазмени концентрации, което бързо се неутрализира от уринна екскреция и/или метаболизъм (от които свързаното лекарство е защитено)**





# Лек. взаимодействия на ниво метаболизъм

I Фаза - окисление/ редукция/ хидролиза; II Фаза - Конюгация

*Последствия от лекарствения метаболизъм*

- Неактивни продукти
- Активни метаболити
- Ново действие
- Токсични метаболити

**Лекарствени взаимодействия на ниво чернодробен метаболизъм**

- Много по-често се дължат на взаимодействие с ензимите от I фаза на лекарствения метаболизъм, отколкото с тези от II фаза
- Обикновено се дължат на взаимодействие с цитохром P450 ензимите, при някои от които е описан генетичен полиморфизъм

- **Спартеин/дебризокинова непоносимост** - CYP2D6 – “лоши” метаболизатори (1% при азиатци и 6% при европейската раса) – НЛР и токсичност при стандартни дози на haloperidol, metoprolol, timolol, flecainide, nortriptylin
- **CYP 2C19** – “лоши” метаболизатори (8-23% при азиатци и 3-6% при европейската раса) – mephenytoin, diazepam, citalopram, omeprazole
- **CYP 2C9** – “лоши” метаболизатори (30%) – забавен метаболизъм и токсичност при употреба на warfarin, tolbutamide, losartan

# ....Лек. взаимодействия на ниво метаболизъм - *Цитохром P450 ензими*

- Суперфамилия от хем-съдържащи ензими, отговорни за фаза I окислителни метаболитни реакции
- Фамилия, която обезврежда хим. съединения (най-често)
- Разположени са в мембраните на ЕПР в черния дроб, СЧТ, мозъка, бял дроб, бъбреци

## Номенклатура

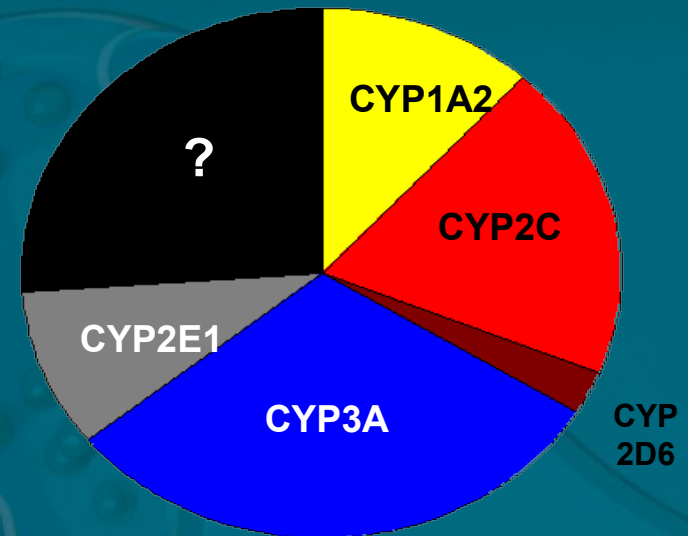
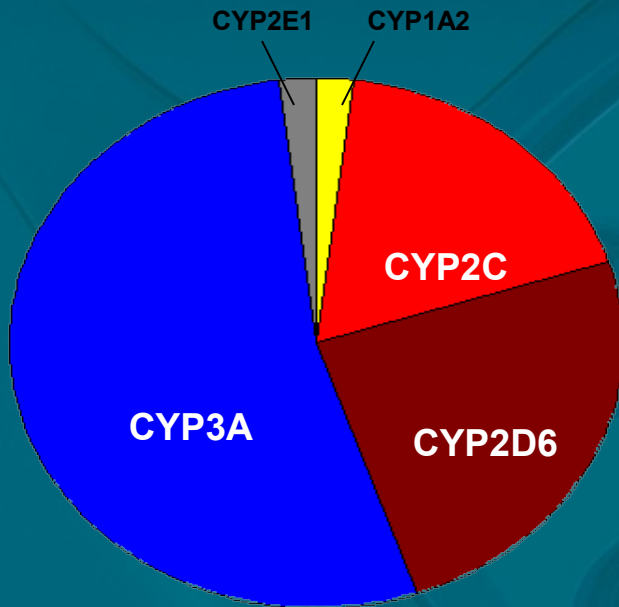


# .....Лек. взаимодействия на ниво метаболизъм

## Цитохром P450 изоформи

Значимост на P450s за лекарствения метаболизъм

Относително количество на P450s в черния дроб



CYP1A2

CYP3A4 (75%) – хепатална и ентерална форма

CYP2C

CYP2D6

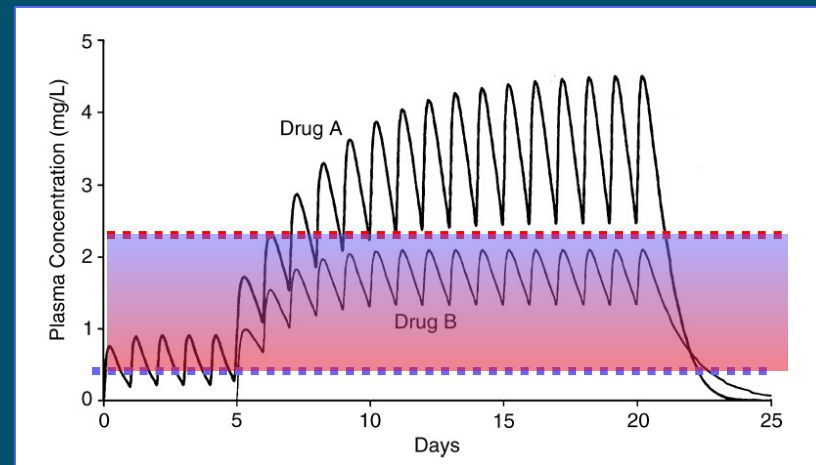
CYP 2E1 (алкохол, парацетамол, изониазид)

CYP субстрати

CYP индуктори

CYP инхибитори

# .....Лек. взаимодействия на ниво метаболизъм– индукция и инхибиция



# Основни типове СYP индуктори

- **Фенобарбиталов** – повишава метаболизма на голям брой субстрати, като води до пролиферация на ендоплазматичния ретикулум и СYP в хепатоцитите.
- **Полициклични ароматни въглеводороди** (например: бенз[а]пирен, фурани и диоксини).
- **Клофибратен тип** – пролиферация на пероксизомите, както и индукция на отделни изоформи на цитохром P450, свързани с метаболизма на мастните киселини.
- **Стероиден тип** (индуцира се от прегненолон 16 $\alpha$ -карбонитрил, дексаметазон) – включва се активиране на транскрипцията, повишаване нивото на mRNA, а така също и нейното посттранскрипционно стабилизиране (те са свързани предимно с индуцирането на СYP3A). Към този тип индуктори могат да бъдат отнесени – стероидни продукти, макролиди и др.
- **Алкохолен тип индукция** (СYP2E1) – най-вероятно неговият механизъм е на посттранскрипционно ниво, свързан с протектиране на ензима от разграждането му. При диабета тази изоформа е също индуцирана – най-вероятно чрез стабилизиране на mRNA нивата, а не чрез протеинов синтез. СYP2E1 се индуцира още от изониазид, ацетон, гладуване и неконтролиран диабет.
- **Индукцията се явява адаптивен отговор на организма към въздействието на околната среда**

## *Някои известни цитохром P450 индуктори*

- Барбитурати (3A, 2C)
- Carbamazepine (3A, 2C19)
- Phenytoin (3A)
- Rifampicin (2C19, 2C9, 3A)
- Жълт кантарион (3A)
- никотин, полициклични ВВ, сем. Кръстоцветни (1A2)
- Omeprazole (1A2)
- Ethanol (2E1) – хронично прилагане
- Isoniazid (2E1)

# Инхибиция на цитохром P450

Инхибицията е свързана с намаляване на цитохром P450-медиацияния метаболизъм.

Лекарства, които се метаболизират от съответен CYP изоензим, са обикновено потенциални инхибитори на този ензим.

Някои лекарства инхибират някои CYP450 изоензими, без да са субстрати на тези изоензими.

Например:

Хинидин е потенциален инхибитор на CYP2D6, но се метаболизира от CYP3A4.

# Някои известни цитохром P450 инхибитори

- **Антимикотици – азоли (CYP 3A)**
- **Макролиди (CYP3A)**
- **HIV-протеазни инхибитори (CYP3A)**
- **SSRI (CYP3A)**
- **Алкохол (CYP2E1) – при остро прилагане**
- **Сок от грейпфрут (CYP1A, CYP3A, CYP2C, CYP2D6)**



# СУРЗА

- Отговорен за метаболизма на (субстрати):
  - Повечето калциеви антагонисти
  - Повечето бензодиазепини
  - Повечето HIV-протеазни инхибитори
  - Повечето HMG-CoA-редуктазни инхибитори
  - Циклоспорин
  - Повечето неседативни антихистамини
  - Rivaroxaban
  - Apixaban
  - Ticlopidin\*
- Наличен в СЧТ и черния дроб

## СУРЗА Индуктори

- Carbamazepine
- Rifampin
- Rifabutin
- Жълт кантарион

## СУРЗА Инхибитори

- Ketoconazole
- Itraconazole
- Fluconazole
- Cimetidine
- Clarithromycin
- Erythromycin
- Troleandomycin
- Сок от грейпфрут



## CYP2C9

- 1% от Кавказците и Афро-Американците – “Лоши” М
- Метаболизира предимно:
  - Повечето НСПВС (вкл. COX-2)
  - **S-warfarin (активната форма)**
  - **S-acenocoumarol**
  - Phenytoin
- Инхибира се от:
  - Fluconazole
  - Celecoxib
  - Piroxicam

## CYP2C19

- 20–30% от Азиатците и 3–5% от Кавказците – “лоши” М
- Метаболизира:
  - Diazepam
  - Phenytoin
  - Omeprazole
- Инхибира се от:
  - Omeprazole
  - Isoniazid
  - Ketoconazole

## CYP2D6

- Полиморфизъм
- Катализира основно метаболизма на:
  - Codeine
  - Повечето  $\beta$ -блокери
  - Много от трицикличните антидепресанти
- Инхибира се от:
  - Fluoxetine
  - Haloperidol
  - Paroxetine
  - Quinidine

## CYP1A2

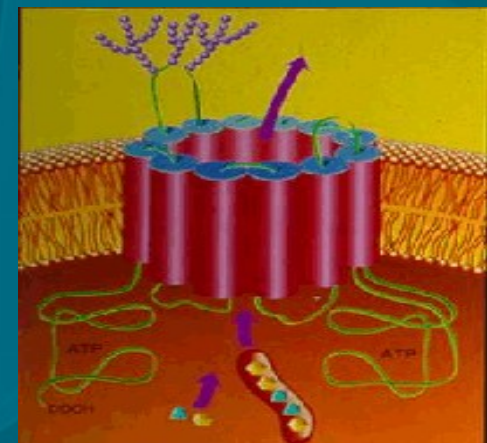
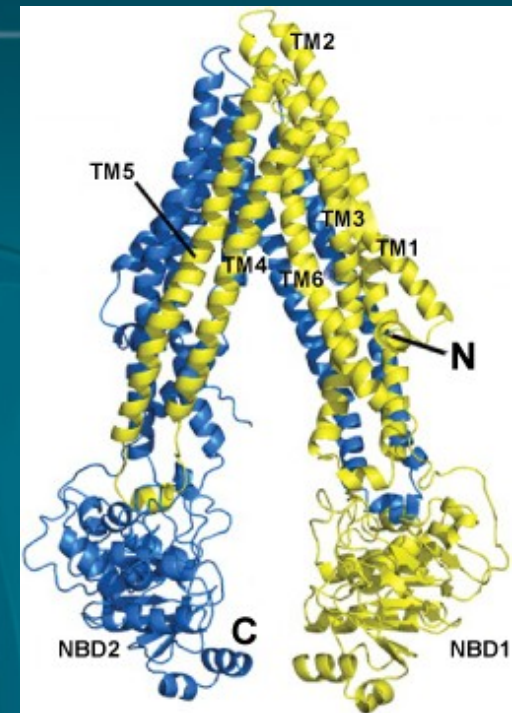
- Индуцира се от тютюнопушене, полициклични ВВ, представители от сем. Кръстоцветни
- Катализира метаболизма на:
  - **Theophylline**
  - Imipramine
  - Propranolol
  - Clozapine
- Инхибира се от:
  - **Повечето флуорохинолони**
  - Fluvoxamine
  - Cimetidine

## CYP2E1

- Субстрати – алкохол, парацетамол, изониазид, органични разтворители
- Индуцира се от **алкохол** при хронично прилагане
- Инхибира се от **алкохол** при остро прилагане

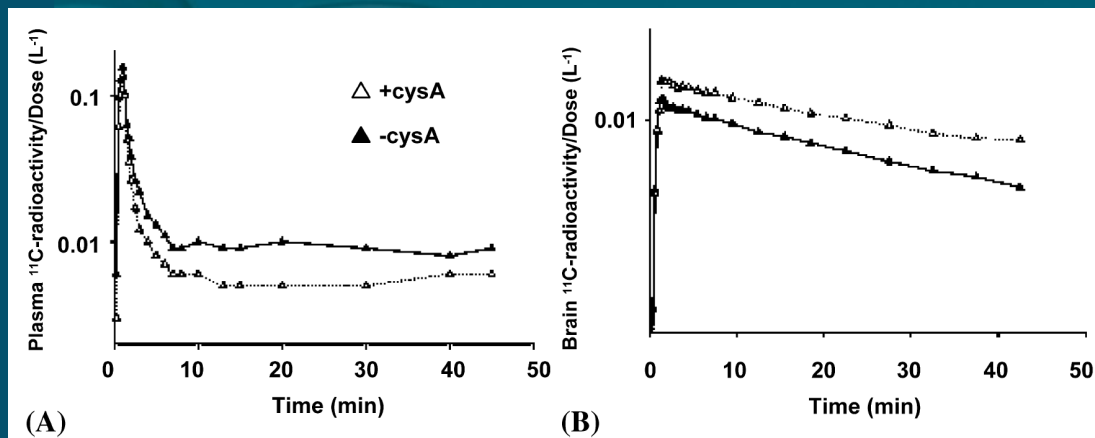
# ФК взаимодействия на ниво ABC-транспортери

- P-gp е мембранен транспортер експресиран в интестиналните епителни клетки. Една от основните му функции е унилатерален трансмембранен ефлукс на ендогенни субстрати, лекарства, както и други ксенобиотици извън епителните клетки – обратно в лумена на червата.
- Изключително важен за КМБ
- Редица лекарствени продукти, модулират функциите на P-gp, като повишавайки или инхибирайки активността му, могат значително да модифицират бионаличността на лекарствените продукти-субстрати.



# ФК взаимодействия на ниво АВС-транспортери

- Много от лекарствата субстрати на CYP3A4 са субстрати и на Pgp, като напр. ketoconazole, itraconazole, amprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, diltiazem, H2-блокери и някои антихистамини, verapamil, макролиди,
- Dabigatran, дигиталисови гликозиди.



**Figure 9** Effect of cyclosporin A on the brain (A) and plasma (B) concentration of  $^{11}\text{C}$  verapamil in healthy volunteers. (A)  $^{11}\text{C}$ -Verapamil ( $\sim 0.2$  mCi/kg) was administered to healthy volunteers intravenously, approximately one minute before and after one-hour infusion of cyclosporin A (2.5 mg/kg/h). (B) PET images of a normal human brain after  $^{11}\text{C}$ -verapamil administration in the absence or presence of cyclosporin A. Images shown are in SUV summed over a period of 5 to 25 minutes, which is an index of regional radioactivity uptake normalized to the administered dose and weight of the subject. *Abbreviations:* PET, positron emission tomography; SUV, standardized uptake value.

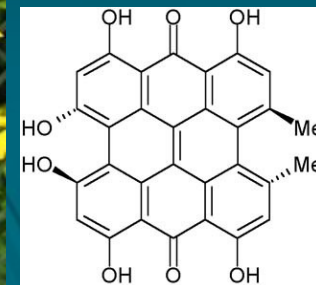
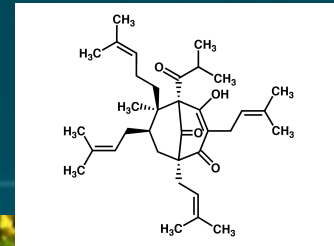
# ФК взаимодействия на ниво екскреция

- Лекарствени средства, които увеличават диурезата (диуретици), ще ускорят излъчването на прилагани в същото време медикаменти.
- Прилагането на лекарствени средства, увреждащи бъбречната функция (аминогликозиди), може да забавят екскрецията и да повишат токсичността на други лекарства – дигоксин, хинидин, прокаинамид, циклофосфамид (за тях бъбречната екскреция е основен път на елиминиране).
- Алкализирането на урината с  $\text{NaHCO}_3$ , диуретици – карбоанхидразни инхибитори (Ацетазоламид), антиацидни средства, растителна храна - ↓ тубулната реабсорбция на салицилати, барбитурати, дифенилхидантоин, сулфонамиди, антикоагуланти, пеницилин, цефалоспорици, стрептомицин, налидиксова киселина (слаби киселини) ↑ екскреция ↓ ефектите им
- $\text{NH}_4\text{Cl}$  намалява рН на урината - ↑ екскрецията на лекарства слаби бази (морфин, амфетамини)

# Активна тубулна секреция

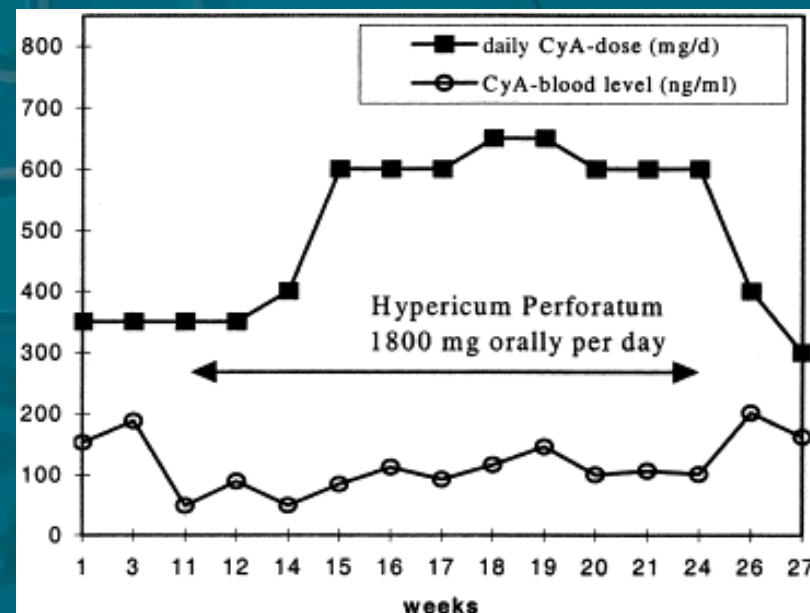
- НСПВЛ – потискат екскрецията на PAS
- Probenesid – компетитивен инхибитор на транспорта на органични киселини в бъбречните тубули
  - Неколкократно повишава плазмените нива на НСПВЛ
  - Токсичност и или намалена урикозурична активност на probenesid
- Methotrexate и литиевите соли имат намален ренален клирънс при комбиниране с НСПВЛ, вероятно поради фармакодинамичните им свойства

# Hypericum perforatum



- Широко използваните хранителни добавки и ЛП на основата на екстракти от жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) съдържат хиперицини и хиперфорин - мощни индуктори на CYP3A4

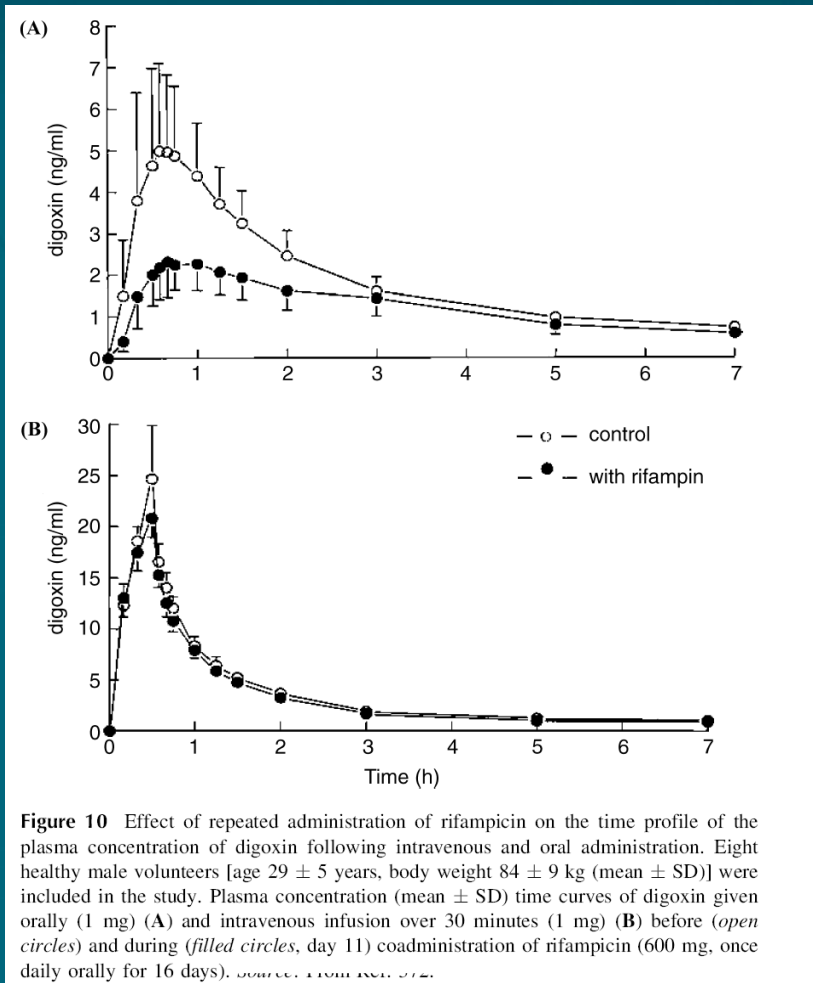
- Това е свързано със съществен риск от компрометиране на терапевтичния ефект на редица лекарства като rivaroxaban, dabigatran, HIV-протеазни инхибитори, имunosупресори (cyclosporin, tacrolimus), естрогени, трициклични антидепресанти, dextrometorphan, калциеви антагонисти, някои бензодиазепини, бета-блокери и антихистамини





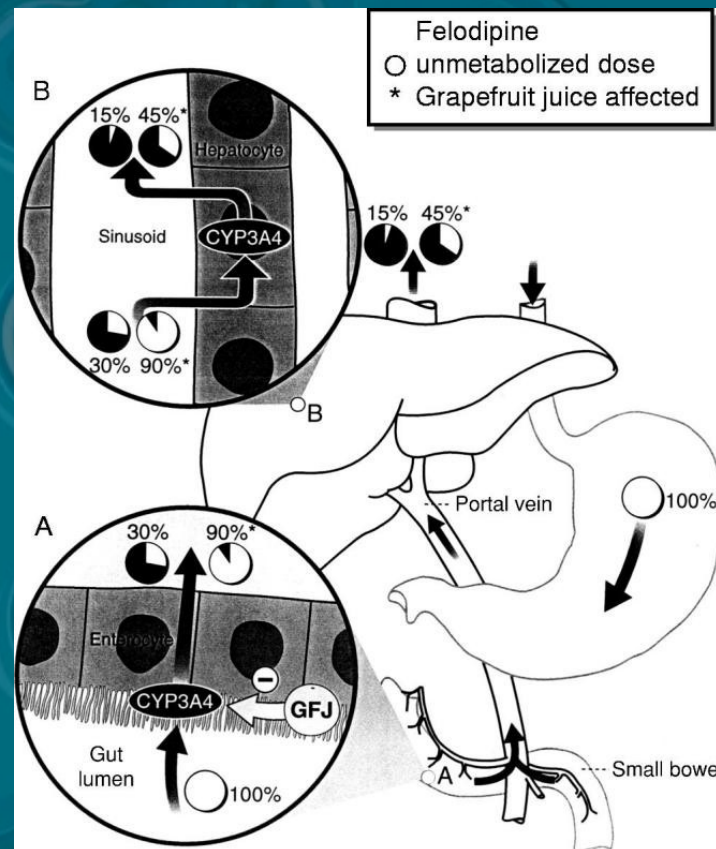
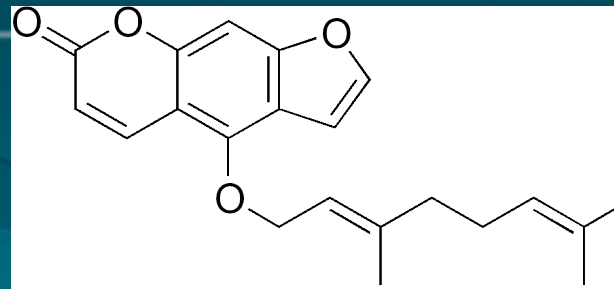
# Rifampicin

- CYP3A4 индуктор
- P-gp- индуктор
- Компрометиране на ефектите на перорални антикоагуланти, контрацептиви, калциеви антагонисти, циклоспорин, такролимус, теофилин, digoxin, HIV-протеазни инхибитори



# Грейпфрут

- В плодовете на грейпфрута и в съответните продукти се съдържат фуранокумарини и други фенолни съединения, които са мощни инхибитори на CYP3A4 и могат да повишат плазмените нива и токсичността на редица лекарства и особено на калциеви антагонисти, бензодиазепини, имunosупресори, статини и много др.
- Чаша грейпфрутов сок съдържа достатъчно количество бергамотин и нарингенин за да повиши значително бионаличността на ЛВ субстрати на CYP3A4



| Calcium channel antagonist | Dose (mg) | GFJ (mL) | AUC (value relative to control) | Cmax (value relative to control) | Bio-availability (%) |
|----------------------------|-----------|----------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------|
|----------------------------|-----------|----------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------|



### Dihydropyridine

|                |    |          |                  |           |         |  |      |
|----------------|----|----------|------------------|-----------|---------|--|------|
| Amlodipine     | 5  | 250      | 1.14             | 1.15      | 64      | Josefsson et al., 1996   |      |
|                | 10 | 240      | 1.08             | 1.07      |         | Vincent et al., 2000   |      |
| Azelnidipine   | 8  | 250      | 3.28             | 2.49      | NA      | Hirashima et al., 2006   |      |
| Efonidipine    | 40 | 250      | 1.67             | 1.55      | NA      | Yajima et al., 2003  |      |
| Felodipine     | 5  | 200, 250 | 2.51–2.88        | 2.23–4.00 | 15      | Bailey et al., 1991  |      |
|                | 10 | 200, 240 | 1.72–2.16        | 2.38–3.25 |         | Edgar et al., 1992<br>Lown et al., 1997<br>Lundahl et al., 1997, 1998<br>Dresser et al., 2000a |      |
| Manidipine     | 40 | 250      |                  |           | NA      | Uno et al., 2006   |      |
| (S)-manidipine |    |          | 2.37             | 2.40      |         |  |      |
| (R)-manidipine |    |          | 3.03             | 3.39      |         |  |      |
| Nicardipine    | 40 | 300      |                  |           | 15–45   | Guengerich et al., 1991<br>Uno et al., 2000  |      |
|                |    |          | (+)-nicardipine  | 1.43      |         |  | —    |
|                |    |          | (-)-nicardipine  | 1.84      |         |  | —    |
| Nifedipine     | 10 | 200      | 1.47–1.58        | 1.04–1.16 | 43      | Waller et al., 1984<br>Rashid et al., 1993, 1995<br>Sigusch et al., 1994<br>Azuma et al., 1998 |      |
|                | 20 | 200, 250 | 1.09–2.02        | 1.27–2.00 |         |  |      |
| Nisoldipine    | 10 | 250      | 4.55             | 3.06      | 3.7–8.4 | Friedel and Sorkin, 1988<br>Bailey et al., 1993<br>Azuma et al., 1998                          |      |
|                | 20 | 250      | 1.76             | 3.50      |         |  |      |
| Nitrendipine   | 20 | 150      |                  |           | 5–30    | Krol et al., 1987<br>Mikus et al., 1987<br>Soons et al., 1989, 1991                            |      |
|                |    |          | (S)-nitrendipine | 2.22      |         |  | 2.01 |
|                |    |          | (R)-nitrendipine | 2.36      |         |  | 2.15 |

# Макролидни антибиотици

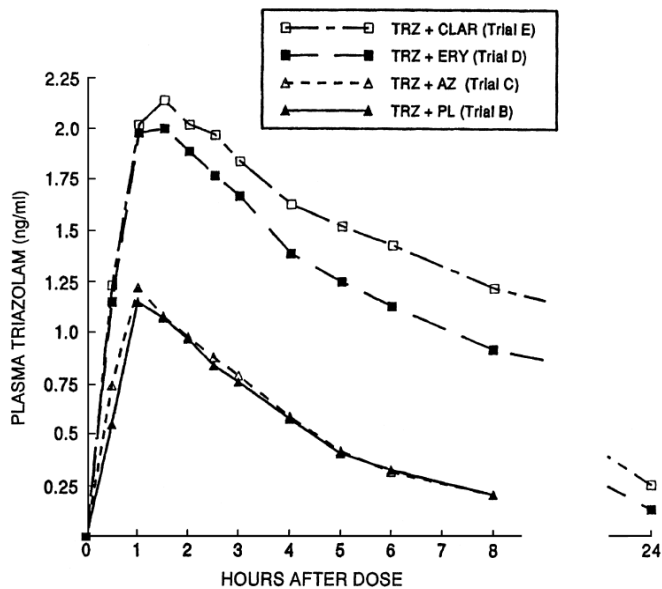


Figure 5 Mean plasma TRZ concentrations following a single 0.125-mg oral dose of TRZ administered in Trials B, C, D, and E, as described in the text and in Fig. 4. Abbreviations: TRZ, triazolam; CLAR, clarithromycin; ERY, erythromycin; AZ, azithromycin; PL, placebo.

Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, et al. Inhibition of triazolam clearance by macrolide antimicrobial agents: in vitro correlates and dynamic consequences. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64:278–285.

- Erythromycin, Clarythromycin, но не и Azithromycin
- СУРЗА4 инхибитори - клинично значими лекарствени взаимодействия с мидазолам, алпразолам, триазолам, перорални антикоагуланти, калциеви антагонисти, циклоспорин, такролимус, теофилин
- Р<sub>gp</sub> инхибитори – повишаване на нивата на digoxin
- Удължават Q-T интервала\*  
\*Shaffer D et al. *Clin Infect Dis.* 2002;35:197-200

# Противогъбичкови азоли

- **Ketoconazole**, Itraconazole, Miconazole
- CYP3A4 инхибитори - клинично значими лекарствени взаимодействия с перорални антикоагуланти, калциеви антагонисти, циклоспорин, такролимус, теофилин
- Удължават Q-T интервала
- Хормонални ефекти – повлияване на биосинтеза на андрогените и глюкокортикоидите
- **Fluconazole, Voriconazole** (CYP3A4; CYP2C9\*) – взаимодействия с warfarin, acenocoumarol\*

# Флуорохинолони

- Инхибитори на CytP450
- Инхибиране на интестиналната микрофлора
- Свързване с плазмените протеини
- Клинично значими лекарствени взаимодействия с theophylline\*\*, НСПВЛ\*\*, warfarin (без moxifloxacin)

*\*\*Ciprofloxacin е алостеричен антагонист на GABA<sub>A</sub> рецепторите*

# Вместо заключение

- Пунктуалното познаване на всички ЛВ е невъзможно
- Модификация на режима на дозиране – мониториране за прояви на токсичност и НЛР или на субтерапевтични ефекти
- Превключване към алтернативни средства с намален риск от взаимодействие