

ARTYKUŁ POGŁĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 15.12.2024 • Zaakceptowano/Accepted: 17.12.2024

© Akademia Medycyny

Interakcje leków przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych u pacjenta hospitalizowanego w OIT – aspekty wyłącznie praktyczne

Interactions of antibacterial and antifungal drugs in a patient hospitalized in the ICU – only practical aspects



Jarosław Woron^{1,2}, Tomasz Drygalski^{1,5}, Jarosław Gupał³, Joanna Zorska¹

¹ Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii

² Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

³ Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie

⁴ Pharma Consult, Pharmacotherapy Safety Team, Zakopane

⁵ Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii UJ CM Kraków

Streszczenie

Antybiotyko- i farmakoterapia infekcji grzybiczych to codzienność leczenia farmakologicznego w OIT. Dane z rejestrów powikłań indukowanych przez leki wskazują, że działania niepożądane często powiązane ze zdarzeniami niepożądanymi dotyczą stosowania tych właśnie leków w politerapii. W pracy przedstawiliśmy najczęstsze interakcje z jakimi spotykamy się u pacjentów hospitalizowanych w OIT. *Anestezjologia i Ratownictwo 2024; 18: 261-270. doi:10.53139/AIR.20241832*

Słowa kluczowe: antybiotyki, interakcje leków, OIT niepożądane działania leków

Abstract

Antibiotic therapy and pharmacotherapy for fungal infections are the everyday pharmacological treatment in the ICU. Data from the registers of complications induced by drugs indicate that adverse effects often associated with adverse events concern the use of these drugs in polytherapy. In this paper, we presented the most common interactions that we encounter in patients hospitalized in the ICU. *Anestezjologia i Ratownictwo 2024; 18: 261-270. doi:10.53139/AIR.20241832*

Keywords: antibiotics, drug interactions, ICU adverse drug reactions

Antybiotyko- i farmakoterapia infekcji grzybiczych to codzienność leczenia farmakologicznego w OIT. Dane z rejestrów powikłań indukowanych przez leki wskazują, że działania niepożądane często powiązane ze zdarzeniami niepożądanymi dotyczą stosowania tych właśnie leków w politerapii. W pracy

przedstawiliśmy najczęstsze interakcje z jakimi spotykamy się u pacjentów hospitalizowanych w OIT. W tabeli I zebrano najistotniejsze czynniki, które dotyczą przyczyn występowania interakcji w praktyce klinicznej.

W praktyce klinicznej najczęściej spotykamy 4

Tabela I. Przyczyny interakcji leków

Table I. Causes of drug interactions

Przyczyna wystąpienia interakcji	Z czego wynika
automatyzm preskrypcji	stosowanie leków niezbędnych w leczeniu pacjenta bez określenia ryzyka potencjalnych działań niepożądanych w tym interakcji leków
nieświadomość znaczenia interakcji w praktyce klinicznej	w mojej praktyce nie obserwuję problemów wynikających z polifarmakoterapii więc nie stanowi to dla mnie problemu
lekceważenie znaczenia interakcji	twierdzenie, że interakcje nie mają znaczenia w praktyce, a gdyby trzeba było zastanawiać się nad ryzykiem interakcji to nie można byłoby leczyć pacjenta
posługiwanie się wyłącznie programami multimedialnymi do oceny ryzyka interakcji	programy multimedialne nie określają wszystkich interakcji o znaczeniu klinicznym, szczególnie gdy pacjent stosuje jednocześnie kilka leków. Programy te nie zawierają najczęściej istotnego parametru rozstrzygającego o znaczeniu klinicznym interakcji jakim jest aktualnie stosowana dawka leków, które mogą indukować interakcje
bezrefleksyjne stosowanie standardów terapeutycznych u pacjenta z wielochorobowością	standardy postępowania terapeutycznego odnoszą się najczęściej do jednej patologii nie zawierając odpowiedzi na pytanie jak łączyć leki wynikające ze standardów u pacjenta z wielochorobowością
brak depreskrypcji	w przypadku pojawienia się nowych elementów w obrazie choroby pacjenta należy zawsze rozważyć czy nie stanowią one przeciwwskazań do stosowania poszczególnych leków
stosowanie leków zbędnych	pacjenci stosują leki dla których nie ma aktualnie wskazań, a każdy dodatkowy lek to wzrost ryzyka występowania działań niepożądanych

Tabela II. Najczęstsze typy interakcji leków

Table II. Most common types of drug interactions

Rodzaj interakcji	Z czego wynikają
farmakodynamiczne	wynikają z mechanizmu działania leków, najczęściej w praktyce obserwujemy antagonizm farmakodynamiczny pomiędzy jednocześnie stosowanymi lekami
farmakokinetyczne	wynikające z losów leków w ustroju, najczęściej dotyczą procesów wchłaniania, metabolizmu oraz eliminacji szczególnie jeżeli zachodzi ona drogą nerkową, są to częste interakcje u pacjenta hospitalizowanego w OIT
sumowanie działań niepożądanych	leki, które w praktyce mogą uzupełniać swój profil terapeutyczny mogą równocześnie charakteryzować się podobnym profilem działań niepożądanych, który w przypadku jednoczesowego stosowania mogą potencjalizować działania niepożądane, także interakcje o tym mechanizmie powstawania są częste u pacjentów hospitalizowanych w OIT
interakcje lek-choroba	choroby występujące u pacjenta mogą modyfikować profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny stosowanych leków, typowymi przykładami takich interakcji mogą być choroby wątroby, nerek czy cukrzyca, szczególnie typu II

główne typy interakcji, które zebrano i scharakteryzowano w tabeli II [1,2].

Interakcje antybiotyków beta-laktamowych

W porównaniu do innych klas, leki beta-laktamowe są zazwyczaj bezpieczne i dobrze tolerowane. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są reakcje alergiczne, których częstość waha się od 0,7 do

10%. Reakcje te mogą wystąpić przy każdej postaci dawkowania penicylin to głównie wysypki plamistogrudekowe, podczas gdy doniesienia o anafilaksji pojawiają się u 0,004 do 0,015% pacjentów. Oprócz reakcji alergicznych, beta-laktamy mogą wywoływać inne działania niepożądane.

Penicylina i piperacylina wykazują efekt przeciwpłytkowy, stąd też należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesowego stosowania z lekami przeciwpłytkowymi lub takimi, które jako działania

niepożądane mogą upośledzać funkcję płytek krwi np. leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI. W przypadku stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym wzrasta ryzyko sumowania hepatotoksyczności z innymi jednoczasowo stosowanymi lekami.

Z kolei antybiotyki cefalosporynowe wykazują związek z rzadkimi jednak istotnymi klinicznie przypadkami depresji szpiku kostnego i mogą sumować to działanie niepożądane z innymi lekami wywołującymi działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego.

Ceftriaksone może powodować pseudokamicę dróg żółciowych ze względu na wysokie powinowactwo do wapnia żółciowego.

Cefepim koreluje z encefalopatią i niedrgawkowym stanem padaczkowym, szczególnie u pacjentów z dysfunkcją nerek. Należy w terapii unikać kojarzenia cefepimu z innymi lekami, które jako działanie niepożądane mogą indukować encefalopatię lub obniżyć próg drgawkowy. Z kolei imipenem może obniżyć próg drgawkowy, szczególnie u pacjentów z uszkodzeniami ośrodkowego układu nerwowego, niewydolnością nerek, a także w sytuacji gdy pacjent w politerapii otrzymuje ciprofloksacynę, bupropion, tramadol oraz inne leki o działaniu serotonergicznym.

Większość antybiotyków beta-laktamowych jest eliminowanych drogą nerkową. Z tego też powodu nie należy w tym samym punkcie czasowym podawać tych beta-laktamów z furosemidem, który z uwagi na specyficzny profil farmakokinetyczny tzw. „efekt wahadła” może przyspieszyć eliminację nerkową antybiotyków. W praktyce należy pamiętać, że ceftriaksone wykazuje dominujący klirens wątrobowy. Z kolei w przypadku podawania albumin powinny one być separowane czasowo, jeżeli jednoczasowo podawane są antybiotyki o dużym stopniu wiązania z albuminami.

Cefiderokol indukuje CYP3A4, czego konsekwencją jest nasilenie jednoczasowo stosowanych leków, których metabolizm odbywa się przy udziale tego właśnie izoenzymu cytochromu P450, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia ich skuteczności. Podany jednoczasowo z paracetamolem zwiększa ryzyko wystąpienia hepatopatii. W tabeli III zebrano najczęściej stosowane leki w OIT, których skuteczność może być ograniczana przez cefiderokol.

Coraz częściej w terapiach złożonych stosowany jest aztreonam, który nie indukuje istotnych klinicznie interakcji w politerapii.

W przypadku stosowania meropenemu należy

pamiętać, że może on zmniejszać stężenie w surowicy kwasu walproinowego, z kolei imipenem wykazuje zdolność do obniżania progu drgawkowego, a zatem może sumować działania niepożądane z innymi jednoczasowo stosowanymi lekami [2-5].

Tabela III. Leki metabolizowane przez CYP3A4, najczęściej stosowane w OIT, których skuteczność może być zredukowana przez cefiderokol

Table III. Drugs metabolized by CYP3A4, most frequently used in ICU, whose efficacy may be reduced by cefiderocol

Amiodaron
Aripiprazol
Atorwastatyna
Benzodiazepiny
Buprenorfina
Amlodypina, lacydypina, lerkandypina
Karbamazepina
Cyklosporyna
Ciprofloksacyna
Cyklofosfamid
Digoksyna
Doksycyklina
Deksametazon
Fentanyl
Haloperidol
Flukonazol
Ketamina
Klozapina
Klindamycyna
Klopidogrel
Klarytromycyna
Kwetiapina
Lidokaina
Metylprednizolon
Ondansetron
Oksykodon
Omeprazol
Paracetamol
Sertralina
Takrolimus
Tamoksifen
Walproinian
Wenlafaksyna
Niebenzodiazepinowe leki nasenne

Interakcje fosfomicyny

Fosfomicyna może nasilać działanie leków przeciwwkrzepowych. W przypadku stosowania trometamolu fosfomicyny należy unikać jednoczesnego podawania leków propulsywnych (metoklopramid, itopryd) ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia fosfomicyny w osoczu i moczu. Inne leki przyspieszające perystaltykę przewodu pokarmowego mogą wykazywać podobne działanie [2,4].

Interakcje klindamycyny

Klindamycyna cechuje się niewielką liczbą istotnych klinicznie interakcji. Ze względu na antagonizm działania nie należy stosować jednocześnie klindamycyny i antybiotyków makrolidowych. Należy unikać łączenia systemowo stosowanych leków przeciwbakteryjnych, w tym także klindamycyny, z preparatem BCG do podawania dopęcherzowego w leczeniu raka tego narządu ze względu na możliwe osłabienie działania tego immunomodulatora. Immunogenność szczepienia BCG może być osłabiona w trakcie ogólnoustrojowej antybiotykoterapii, w tym także klindamycyną. Klindamycyna nasila działanie leków zwiotczających mięśnie szkieletowe powodujących reakcje na poziomie płytki nerwowo-mięśniowej. Działanie klindamycyny może zostać osłabione przez jednocześnie stosowanie silnych induktorów izoenzymu CYP3A4 do których należą wyciągi z dziurawca zwyczajnego, enzalutamid, fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, deksametazon, ryfabutyna, ryfampicyna. Klindamycyna istotnie obniża stężenie aktywnego metabolitu mykofenolanów, czyli kwasu mykofenolowego, prawdopodobnie z powodu jego upośledzonego krążenia wątrobowo-jelitowego. Powoduje to zmniejszenie skuteczności immunosupresji. Zawarty w probiotykach *Lactobacillus* wykazuje wrażliwość na liczne leki przeciwbakteryjne, w tym na klindamycynę [1].

Interakcje erawacykliny

Równoczesne podawanie induktorów CYP3A4 z erawacykliną ogranicza ekspozycję na erawacyklinę oraz zwiększa klirens leku. W tabeli zebrano najczęściej stosowane w OIT leki będące induktorami CYP3A4. Erawacyklina jest substratem transporterów P-gp, OATP1B1 and OATP1B3. Dlatego w praktyce mogą także występować interakcje z lekami, które mają zdolność do hamowania aktywności P-glikoproteiny [2,3,6].

Tabela IV. Leki będące induktorami CYP3A4
Table IV. Drugs that are inducers of CYP3A4

Barbiturany Karbamazepina Omeprazol Ryfampicyna
--

Interakcje tygecykliny

Tygecyklina może wydłużać czas protrombinowy (PT) i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), u pacjentów otrzymujących jednocześnie tygecyklinę i leki przeciwzakrzepowe należy ściśle kontrolować wyniki istotnych testów koagulacji. Tygecyklina zwiększa stężenie w surowicy jednocześnie podawanych: cyklosporyny i takrolimusa [2,4,7].

Interakcje fluorochinolonów

Fluorochinolony (FQ), są lekami przeciwbakteryjnymi, które u pacjenta hospitalizowanego w OIT mogą indukować największą liczbę interakcji, najczęściej farmakokinetycznych lub związanych z sumowaniem działań niepożądanych. W praktyce warto pamiętać o interakcjach fluorochinolonów u pacjentów, którzy otrzymują polifarmakoterapię (5,8,9,10). Warto pamiętać, że największe ryzyko interakcji farmakokinetycznych występuje w trakcie stosowania ciprofloksacyny oraz norfloksacyny, najmniejsze w przypadku stosowania lewofloksacyny i moksyfloksacyny. Ciprofloksacyna i norfloksacyna wykazują zdolność do inhibicji aktywności izoenzymów CYP1A2 oraz CYP3A4. Najistotniejsze interakcje fluorochinolonów zebrano w tabeli V.

Wydłużenie odstępu QTc i zaburzenia rytmu serca

Bezwzględne ryzyko torsades de pointes związane z użyciem FQ jest niskie, co w praktyce odpowiada 160 dodatkowym zaburzeniom rytmu serca 1 000 000 terapii lekami z grupy FQ. Wzrasta znacząco w przypadku jednoczasowego podawania innych leków wykazujących zdolność do wydłużenia QTc w zapisie EKG, jak i w przypadku współwystępowania hipokaliemii oraz hipomagnezemia. W zakresie ryzyka występowania torsadogenności istnieje szczególne ryzyko związane ze stosowaniem moksyfloksacyny. Moksyfloksacyna zwiększa ryzyko torsadogenności 2-6 razy częściej niż cipro i lewofloksacyna. To działanie niepożądane wynika z wpływu FQ na kanały potasowe mięśnia sercowego [10].

Drgawki indukowane przez FQ

Z uwagi na aktywność ośrodkową FQ jednym z działań niepożądanych mogą być drgawki. Ryzyko

Tabela V. Najistotniejsze interakcje fluorochinolonów występujące w praktyce klinicznej

Table V. Most significant interactions of fluoroquinolones in clinical practice

Fluorochinolony	Jednocześnie stosowane leki	Praktyczne wnioski terapeutyczne
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Leki metabolizowane przez CYP3A4 o dużym potencjale interakcji z fluorochinolonami – ciprofloksacyna i norfloksacyna hamują metabolizm	Wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Leki metabolizowane przez CYP1A2 o dużym potencjale interakcji z fluorochinolonami – ciprofloksacyna i norfloksacyna hamują metabolizm	Wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, nie stosować jednocześnie z amiodaronem, duloksetyną, omeprazolem, tamoksyfenem, tyzanidyną
Ciprofloksacyna	diklofenak	Z uwagi na fakt, że diklofenak jest antagonistą receptora NMDA, wzrasta ryzyko wystąpienia drgawek, szczególnie u pacjentów w populacji geriatrycznej
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Teofilina	Wzrost toksyczności teofiliny, wzrost ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Metotreksat	Zwiększenie toksyczności metotreksatu
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Benzodiazepiny o klirensie CYP3A4 np. diazepam, klorazepan, midazolam	Nasilenie objawów niepożądanych benzodiazepin
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Doustna hormonalna antykoncepcja	Możliwe zmniejszenie skuteczności antykoncepcyjnej
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Furazydyna	Antagonizm farmakodynamiczny, nie stosować jednocześnie
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Leki z grupy antacida	Możliwe zmniejszenie wchłaniania fluorochinolonów z przewodu pokarmowego
Ciprofloksacyna	Leki obniżające próg drgawkowy np. leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI, SNRI, bupropion, tramadol, winpocetyna	Wzrost ryzyka wystąpienia drgawek
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Warfaryna	Nasilenie działania przeciwzakrzepowego, wzrost ryzyka krwawień
Ciprofloksacyna Norfloksacyna Lewofloksacyna Moksyfloksacyna	Glikokortykosteroidy	Wzrost ryzyka wystąpienia tendinopatii i kolagenotoksyczności

Tabela VI. Leki oraz stany kliniczne, które zwiększają ryzyko wystąpienia drgawek podczas stosowania FQ

Table VI. Drugs and clinical conditions that increase the risk of seizures when using FQ

Leki (grupy leków), które jako działanie niepożądane mogą indukować drgawki	Leki przeciwbakteryjne i przeciwgruźlicze, które mogą jako działanie niepożądane indukować drgawki	Stany kliniczne, które mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia drgawek
Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) Bupropion Tramadol Difenhydramina Doksyłamina Doksepina Amitryptylina Klompipramina Klozapina Glikokortykosteroidy stosowane systemowo Cyklosporyna Takrolimus Teofilina	Penicylina Cefalosporyny Aztreonam Fluorochinolony Izoniazyd	Choroby OUN Urazy głowy Infekcje OUN Zespół serotoninowy Zespoły z odstawienia – alkohol i substancje psychoaktywne Niewydolność nerek

występuje szczególnie w przypadku stosowania ciprofloksacyny z uwagi na fakt, że lek wykazuje aktywność agonisty w miejscu pikrotoksynowym receptora GABA. W tabeli VI zebrano leki oraz stany kliniczne, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek. Z obserwacji farmakoepidemiologicznych wynika, że drgawki są najczęściej konsekwencją interakcji farmakokinetycznych oraz interakcji związanych z sumowaniem działań niepożądanych jednocześnie stosowanych leków [8,9].

Z uwagi na efekt hamujący ciprofloksacyny w stosunku do izoenzymów CYP1A2 i CYP3A4 nie należy kojarzyć ciprofloksacyny z wymienionymi w tabeli VII lekami, ze względu na bardzo wysokie ryzyko powikłań wynikających z interakcji farmakokinetycznych [8,10].

Tabela VII. Leki z którymi nie należy kojarzyć ciprofloksacyny z uwagi na wysokie ryzyko wystąpienia powikłań

Table VII. Drugs that should not be combined with ciprofloxacin due to the high risk of complications

Amiodaron
Klarytromycyna
Duloksetyna
Escitalopram
Omeprazol
Propranolol
Teofilina
Werapamil

FQ stosowane jednocześnie z lekami z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, fentanylami oraz lekami antycholinergicznymi potencjalizują swoje działanie indukujące neuropatię obwodową.

Tabela VIII. Najistotniejsze interakcje klarytromycyny w praktyce klinicznej

Table VIII. The most important interactions of clarithromycin in clinical practice

Lek, grupa leków indukująca interakcje z klarytromycyną	Praktyczne wnioski kliniczne
atorwastatyna	Wzrost ryzyka wystąpienia hepatopatii i miopatii, ryzyko szczególnie wysokie w przypadku stosowania atorwastatyny – hamuje CYP3A4 oraz P-gp, dodatkowo wzrost ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca
Leki wydłużające QTc	Wzrost ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca
Azolowe leki przeciwgrzybicze np. flukonazol, itraconazol	Wzrost ryzyka wystąpienia hepatopatii
Losartan	Wzrost ryzyka wystąpienia hipotonii
Fentanyl	Nie łączyć, znaczne ryzyko wystąpienia depresji oddechowej
Antagoniści wapnia, pochodne 1,4- dihydropirydyny np. amlodypina, lerkandypina, nitrendypina	Nie łączyć, wzrost ryzyka wystąpienia ostrej niezapalnej niewydolności nerek
Omeprazol, lanzoprazol, rabeprazol	Wzrost ryzyka występowania działań niepożądanych, można stosować pantoprazol i dekslanzoprazol
kwetiapina	Nasilenie sedacji
Meloksykam	Wzrost ryzyka wystąpienia niewydolności nerek, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku
Inhibitory PDE-5- sildenafil, wardenafil, tadalafil	Wzrost ryzyka hipotensji
Apiksaban, dabigatran, rywaroksaban	Wzrost ryzyka krwawień, leki te są metabolizowane przez CYP3A4 (wyjątek dabigatran) i transportowane przez P-gp
Takrolimus, cyklosporyna A	Wzrost ryzyka wystąpienia nefrotoksyczności
Leki przeciwdepresyjne – citalopram, escitalopram, fluoksetyna, mitrazapina, paroksetyna, reboksetyna, sertralina, wortioksetyna, trazodon, wenlafaksyna	Wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych leków przeciwdepresyjnych
Zopiklon, zolpidem	Wzrost ryzyko wystąpienia parasomni non-REM
Morfina	Morfina jest inhibitorem P-gp, zwiększa ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych podczas stosowania klarytromycyny

Interakcje klarytromycyny

Klarytromycyna jest antybiotykiem o jednym z najwyższych ryzyk indukowania niekorzystnych interakcji pomiędzy jednocześnie stosowanymi lekami. Wynika to z jednej strony z hamowania aktywności zarówno CYP3A4 i P-glikoproteiny oraz z ryzyka indukowania torsadogenności z uwagi na wydłużanie QTc w zapisie EKG [4,6,9,10].

W wyniku interakcji farmakokinetycznych może również dochodzić do zmniejszenia skuteczności terapeutycznej klarytromycyny. Klarytromycyna jest transportowana przez P-glikoproteinę i metabolizowana przez CYP3A4, informacje o tych interakcjach zebrano w tabeli IX [5,6].

Tabela IX. Leki powodujące zmniejszenie skuteczności terapeutycznej klarytromycyny

Table IX. Drugs causing a decrease in the therapeutic efficacy of clarithromycin

Induktory CYP3A4	Induktory P-gp
Deksametazon Melatonina Fenobarbital Karbamazepina Omeprazol Prednizon Topiramata Tiopental	Deksametazon Morfina Neuroleptyki fenotiazynowe Ryfampicyna

Inne interakcje leków przeciwbakteryjnych stosowanych u pacjentów hospitalizowanych w OIT

W przypadku stosowania aminoglikozydów należy ostrożnie łączyć je z diuretykami pętlowymi. Z kolei sulfametoksazol z trimetoprimem może zwiększać ryzyko wystąpienia hiperkaliemii, a także może zwiększać ryzyko wystąpienia hepatopatii i uszkodzenia szpiku kostnego. Stosując wankomycynę. Wankomycyna z uwagi na swoje parametry PK/PD, a także wielkość cząsteczki i hydrofilność nie optymalnie penetruje do OUN, kości, stawów, skóry i tkanki podskórnej oraz do kompartmentu płucnego.

Interakcje linezolidu

Linezolid jest inhibitorem monoaminoooksydazy (MAO) i dlatego nie może być kojarzony z innymi

lekami o działaniu serotoninergicznym, ze względu na wzrost ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego. Jednoczesne stosowanie linezolidu z lekami serotoninergicznymi może także być związane z wystąpieniem hipotermii, która nierzadko jest traktowana jako gorączka. W tabeli X zebrano leki stosowane jednocześnie u pacjenta hospitalizowanego w OIT, które zwiększają ryzyko nadmiernej stymulacji serotoninergicznej.

Tabela X. Leki, które stosowane jednocześnie z linezolidem zwiększają ryzyko powikłań związanych z nadmierną stymulacją serotoninergiczną

Table X. Drugs that, when used concomitantly with linezolid, increase the risk of complications related to excessive serotonergic stimulation

Leki przeciwdepresyjne – głównie z grupy SSRI, SNRI, moklobemid
Tramadol, fentanyl, metadon
trójjodotyronina, tyroksyna
gabapentyna, pregabalina
kwas walproinowy
ondansetron
metoklopramid
neuroleptyki pochodne fenotiazyny
izoniazyd

Linezolid nie powinien być łączony z digoksyną. Takie skojarzenie leków prowadzi do zwiększenia stężenia obydwu leków. Stężenie linezolidu zmniejsza się w przypadku jednoczesnego stosowania z rifampicyną i tiopentalem. Nie zaleca się łączenia linezolidu z lekami, które jako działanie niepożądane mogą indukować małopłytkowość [5,7].

Interakcje metronidazolu

Metronidazol jest inhibitorem CYP3A4, dlatego też zwiększa stężenie leków metabolizowanych przez ten izoenzym – patrz tabela 3. Nasila działanie fenytoiny oraz nasila działanie zwiotczające bromku wekuronium. Zwiększa stężenie litu w surowicy i nasila jego działanie toksyczne. Fenytoina, fenobarbital i tiopental zmniejszają stężenie metronidazolu w surowicy. Podczas jednoczesnego stosowania z amiodaronem obserwowano wydłużenie odstępu QT oraz wystąpienie zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*; w przypadku stosowania amiodaronu w skojarzeniu z metronidazolem konieczne może być monitorowanie odstępu QT. Metronidazol zwiększa stężenie cyklospo-

ryny w surowicy. Zmniejsza klirens 5-fluorouracylu i przez to może zwiększać jego toksyczność.

Interakcje azolowych leków przeciwgrzybiczych

Interakcje w tej grupie leków mają głównie charakter farmakokinetyczny. W praktyce spotykamy się także z sumowaniem działań niepożądanych z innymi jednoczasowo stosowanymi lekami, których konsekwencją są hepatopatie. W tabeli XI zebrano informacje dotyczące profilu farmakokinetycznego poszczególnych azolowych leków przeciwgrzybiczych [4,7,9].

Interakcje echinokandyn Interakcje anidulafunginy

Lek nie jest metabolizowany w wątrobie; nie jest klinicznie istotnym substratem, induktorem ani inhibitorem izoenzymów cytochromu P-450. Brak danych dotyczących przenikania do płynu mózgowo-rdzeniowego i/lub przez barierę krew-mózg. Leku nie wolno mieszać lub podawać jednocześnie z innymi lekami lub elektrolitami, z wyjątkiem 0,9% roztw. NaCl i 5% roztw. glukozy.

Interakcje kaspofunginy

Lek jest wydalany z moczem (41%) i kałem (34%). $t_{1/2}$ ok. 12–15 dni. Farmakokinetyka jest nieliniowa. Niewydolność nerek lub łagodna niewydolność wątroby prowadzi do niewielkiego zwiększenia stężeń leku we krwi. Umiarkowana niewydolność wątroby powoduje znaczne zwiększenie stężeń leku we krwi

Interakcje mikafunginy

Mykafungina jest substratem dla CYP3A, jednakże *in vivo* hydroksylacja z udziałem CYP3A nie

jest głównym szlakiem jej metabolizmu. $t_{1/2}$ w fazie końcowej eliminacji wynosi ok. 10-17 h. Eliminacja odbywa się przede wszystkim w stanie niezmienionym, około 12% leku wydalane jest z moczem, 71% z kałem. Równoległe stosowanie mykafunginy i dezoksycholanu amfoterycyny B powoduje 30% zwiększenie ekspozycji na dezoksycholan amfoterycyny B; leki te powinno się podawać jednocześnie tylko wówczas, gdy korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko stosowania; należy dokładnie monitorować toksyczne działanie dezoksycholanu amfoterycyny B.

Interakcje rezafunginy

Rezafungina nie indukuje niekorzystnych interakcji z innymi jednoczasowo stosowanymi lekami. Lek może jako działanie niepożądane powodować hipokaliemię, hipomagnezemię i hipofosfatemię, co należy uwzględnić podczas stosowania innych leków, które mogą indukować zaburzenia jonowe. Jednym, z działań niepożądanych rezafunginy może być gorączka [9,10].

Interakcje leków stosowanych w leczeniu zakażeń, a mikrobiologizacja antybiotykoterapii

W praktyce coraz częściej obserwujemy zjawisko mikrobiologizacji decyzji o wyborze antybiotyku, co w praktyce polega na przenoszeniu wprost, często bezrefleksyjnie wyniku badania mikrobiologicznego na praktykę farmakoterapii chorób infekcyjnych. Im bardziej skomplikowany klinicznie pacjent tym większe jest ryzyko farmakoterapii nieprawidłowo dobranej. W tabeli XII zebrano argumenty, które wskazują na niewłaściwość takiego postępowania. Badanie mikrobiologiczne jest bardzo ważnym, natomiast jednym z wielu, ale nie jedynym kryterium wyboru antybiotyku.

Tabela XI. Profil farmakokinetyczny azolowych leków przeciwgrzybiczych

Table XI. Pharmacokinetic profile of azole antifungal drugs

Azolowy lek przeciwgrzybiczy	Izoenzymy metabolizujące lek	Izoenzymy cytochromu P450 hamowane przez lek
Flukonazol	CYP 3A4	CYP 3A4, 2C9,2C19
Itrakonazol	CYP 3A4	CYP 3A4, 2C9
Izawukonazol	CYP 3A4	CYP 3A4
Pozakonazol	NIE JEST METABOLIZOWANY PRZEZ CYP, SPRZĘGANIE UGT	CYP 3A4
Worikonazol	CYP 3A4, 2C9,2C19	CYP 3A4, 2C9,2C19

Tabela XII. Badanie mikrobiologiczne, a wybór antybiotyku w terapii zakażeń

Table XII. Microbiological examination and the choice of antibiotic in the treatment of infections

Ocena lekowności jest prowadzona w metodzie bez barierowej, która jest zasadniczo różna od specyfiki pacjenta, często z wielochorobowością oraz specyfiki miejsca infekcji
Badanie mikrobiologiczne nie odnosi się do cech pacjenta oraz dynamiki infekcji
Badanie mikrobiologiczne nie odnosi się do cech miejsca infekcji – penetracja antybiotyku w stanie zapalnym, przestrzenie płynowe, zmiany pH w miejscu infekcji, zaburzenia krążenia, które mogą powodować zmiany w dystrybucji leków przeciwbakteryjnych
Badanie mikrobiologiczne nie odnosi się do parametrów PK/PD antybiotyków dla których oceniano lekowność
Zalecenia mikrobiologiczne z rozszerzeniem na dawkowanie pacjenta, jednak bez opisu jego parametrów mających wpływ na dawkowanie prowadzi do „pułapki ChPL”, gdyż pacjent dla którego wybieramy optymalną farmakoterapię może być diametralnie różny od parametrów pacjenta populacyjnego opisanego w ChPL
Badanie mikrobiologiczne nie uwzględnia jednocześnie stosowanych innych niż antybiotyki leków – możliwe interakcje oraz nie odnosi się do profilu bezpieczeństwa, który może być modyfikowany cechami pacjenta
Pułapka niskiego MIC- antybiotyk jest nierzadko wybierany w oparciu o wartości MIC opisane w antybiogramie, błędna jest interpretacja, że najniższy MIC oznacza zawsze najoptymalniejszy wybór, bardzo istotne są parametry PK/PD antybiotyków

W Szpitalach spotykamy się z konsultacjami z zakresu antybiotykoterapii, które nie mogą odnosić się tylko do rekomendowania antybiotyków bez całości kontekstu farmakoterapii stosowanej u pacjenta. Farmakoterapia kontekstowa musi uwzględniać zarówno fenotyp lekowności izolowanych drobnoustrojów, które wywołują infekcje jednak równie istotne są cechy pacjenta, profil PK/PD antybiotyku, dynamikę stanu klinicznego, inne stosowane leki, płynoterapię metody pozaustrojowe i wiele innych. Każda konsultacja odnosząca się do leczenia pacjenta musi uwzględniać wszystkie przyjmowane aktualnie produkty lecznicze i suplementy diety (np. probiotyki), gdyż musimy zawsze ocenić ryzyko związane z interakcjami, wśród których coraz większego znaczenia praktycznego nabierają interakcje związane z sumowaniem działań niepożądanych jednocześnie stosowanych leków jak i interakcje lek-choroba, szczególnie istotne u pacjenta z wielochorobowością. Błędem jest również defragmentacja wielochorobowości, czyli sytuacja, kiedy infekcja jest traktowana bez kontekstu chorób

współistniejących. Problem został też zauważony w nowych standardach akredytacyjnych dla lecznictwa szpitalnego, gdzie w dziale KZ – kontrola zakażeń opisano konieczność kompleksowego podejścia do racjonalnego wyboru leku przeciwbakteryjnego.

ORCID:

J. Woron: 0000-0003-3688-1877

T. Drygalski: 0009-0005-2761-5579

J. Gupało: 0009-0001-2400-1724

J. Zorska: 0000-0002-4691-2414

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM

ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 424 88 81

✉ j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo/References

1. Fitzmaurice MG, Wong A, Akerberg H, et al. Evaluation of potential drug-drug interactions in adults in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis *Drug Saf*, 2019;42 (9):1035-44.
2. Uijtendaal EV, van Harssel LL, Hugenholtz GW, et al. Analysis of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit patients *Pharmacotherapy*, 2014;34(3):213-9.
3. Kane-Gill SL, Dasta JF, Buckley MS et al. Clinical practice guideline: safe medication use in the ICU *Crit Care Med*, 2017;45(9):e877-e915.
4. Kane-Gill SL, Kirisci L, Verrico MM, Rothschild JM. Analysis of risk factors for adverse drug events in critically ill patients *Crit Care Med*, 2012;40(3):823-8.

5. Wong A, Amato MG, Seger DL, et al. Evaluation of medication-related clinical decision support alert overrides in the intensive care unit *J Crit Care*, 2017;39:156-61.
6. Bakker T, Klopowska JE, de Keizer NF, et al. Improving medication safety in the intensive care by identifying relevant drug-drug interactions - results of a multicenter Delphi study *J Crit Care*, 2020;57:134-40.
7. Langan SM, Schmidt SA, Wing K, et al. The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for pharmacoepidemiology (RECORD-PE) *BMJ*, 2018;k3532:363.
8. van de Klundert N, Holman R, Dongelmans DA, de Keizer NF. Data Resource Profile: the Dutch National Intensive Care Evaluation (NICE) Registry of Admissions to Adult Intensive Care Units *Int J Epidemiol*, 2015;44(6):1850-h.
9. Sarma GP, Jacobs TW, Watts MD, et al. Unit testing, model validation, and biological simulation *F1000Res*, 2016;5:1946.
10. Horn JRHP. Disaster: failing to consider the time course of drug interactions *Pharm Times*, 2006;72:30.