

# Antibiotikumok és gyógyszer-interakciók

Székely Éva

Szent László Kórház

SE Infektológiai Tanszéki Csoport

Hatások és ellenhatások - konferencia a gyógyszer-interakciókról  
Europa Hotels & Congress Center, Budapest – 2009. október 13.

## Emergency Department Visits for Antibiotic-Associated Adverse Events

- ⇨ 142.500 vizit/év szisztémás antibiotikum okozta mellékhatás miatt
- ⇨ Az ED-n jelentkezők között a mellékhatások 19,3%-a antibiotikum miatt alakul ki
- ▲ Következtetések:
  - ⇨ Az antibiotikum okozta gyógyszer-mellékhatások jelentősen alulértékeltek
  - ⇨ A felesleges antibiotikum rendelések minimális csökkenése is nagyban redukálná az „azonnali”, direkt mellékhatások kialakulását

Shehab N. Clin Infect Dis 2008;47:735.

## A cisaprid esete az USA-ban

- ▲ 1993. július-1999. május
  - ⇨ 270 kamrai aritmia cisapridot szedő betegek körében
  - ⇨ 70 haláleset
- ▲ 2000. január 14.
  - ⇨ Figyelmeztetés: kontraindikált gyógyszer-együttadások
- ▲ 2000. július
  - ⇨ A gyógyszer forgalmazásának visszavonása
- ▲ Retrospektív vizsgálat
  - ⇨ 141.119 betegből 4.414 kapott kontraindikált gyógyszert
  - ⇨ 91% antimikrobás szer volt (clarithromycin, erythromycin, fluconazol)

Jones JK JAMA 2001;286:1607.

## Agenda

- ▲ A mindennapi, területi gyakorlatban leghasználtabb, Magyarországon elérhető antibiotikumok
  - ⇨ Béta-laktámok
  - ⇨ Makrolidok
  - ⇨ Fluorokinolonok

## Agenda

- ▲ A mindennapi, területi gyakorlatban leghasználtabb, Magyarországon elérhető antibiotikumok
  - ⇨ Béta-laktámok
  - ⇨ Makrolidok
  - ⇨ Fluorokinolonok
- ▲ Nem lesz szó, bár interakció tekintetében speciális betegcsoportokon a legjelentősebbek
  - ⇨ Azol csoportba tartozó antifungális szerek
  - ⇨ Anti-retrovirális szerek

## Béta-laktámok

- ▲ Legrégibbi és legbiztonságosabb gyógyszer-csoport mind a toxicitás, mind a mellékhatások, mind az interakciók tekintetében

## Béta-laktámok

- ▲ Legrégebbi és legbiztonságosabb gyógyszer csoport mind a toxicitás, mind a mellékhatások, mind az interakciók tekintetében
- ▲ Elsősorban eliminációs interakciók
  - ⊕ probenid gátolja a legtöbb béta-laktám eliminációját
    - meropenem AUC 55%-kal nő
  - ⊕ nagy dózis penicillin gátolja a pl. a metotrexat eliminációját
    - aspirin, NSAID (indomethacin)

## Béta-laktámok

- ▲ Felszívódás
  - ⊕ az észter formájú származékok felszívódása pH függő
    - H<sub>2</sub>-blokkolók, antacidák 20-40%-kal csökkenthetik a pl. cefuroxim-axetil biológiai elérhetőségét
- ▲ Egyéb farmakokinetikai interakció érdeemben nincs
  - (cefamandol, cefoperazone gátolja az acetaldehid-dehidrogenázt = disulfiram hatás)

## Béta-laktámok

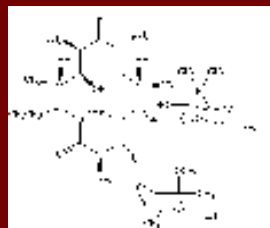
- ▲ A bélfóra megváltoztatása
  - ⊕ ösztrogén recirkuláció gátlása
    - orális fogamzásgátlók (1% nem kívánt terhesség)
  - ⊕ K vitamin szintetizálás csökkentése
    - warfarin
- ▲ Farmakodinámiai interakció
  - ⊕ szinergén hatás az aminoglikozidokkal
- ▲ Kémiai (in vitro és in vivo) interakció
  - ⊕ penicillinek hatástalanítják az aminoglikozidokat
    - infúziós palack, veseelégtelenség

## EBV + aminopenicillin



## Makrolidok

- ▲ A 14 szénatomos gyűrűjű makrolidok a legtöbb interakciót adó antibiotikumok



- ⊕ erythromycin
- ⊕ clarithromycin
- ⊕ (roxithromycin dirithromycin)

## Makrolidok

- ▲ Erős inhibitorai a CYP3A4 enzimnek, gátolják az összes szubsztrát metabolizmusát
- ⊕ benzodiazepinek
  - pl. midazepam koncentráció akár 6-szoros lehet: arányos hatásfokozódással
- ⊕ sztatinek
  - pl. simvastatin AUC 4-8-szorosra nőhet: a rhabdomyolysis kialakulásának veszélye nő

## CYP3A4 folyt.

- ⊕ Ca-csatorna-blokkolók
  - megnövekedett hatás: vérnyomás esés
  - megnövekedett mellékhatás: pl. ödéma, flush, tachycardia
- ⊕ (sirolimus, tacrolimus, cyclosporin)
  - 2-5-szörös koncentráció: megnövekedett toxicitás)

## Makrolidek – QT<sub>c</sub> megnyúlás

- ⊕ antiaritmiás szerek
  - pl. kinidin, sotalolol, amiodaron
- ⊕ triciklikus antidepresszánsok, antipszichotikumok
  - pl. amitriptilin, haloperidol, respiridon
- ⊕ (prokinetikus szerek
  - cisaprid
- ⊕ antihisztaminok
  - terfenadin, astemizol)

## Makrolidek – QT<sub>c</sub> megnyúlás

- ▲ Az erythromycin maga is okoz QT<sub>c</sub> megnyúlást
- ▲ Az erythromycin maga is szubsztrátja a CYP3A4-nek

\*Ray WA N Engl J Med 2004;35:1089.

## Makrolidek – QT<sub>c</sub> megnyúlás

- ▲ Az erythromycin maga is okoz QT<sub>c</sub> megnyúlást
- ▲ Az erythromycin maga is szubsztrátja a CYP3A4-nek

ergo

- ⊕ egyéb enziminhibitorok (pl. diltiazem, verapamil, itraconazol) akár 5-szörsre emelhetik a hirtelen szívhalál kockázatát\*

\*Ray WA N Engl J Med 2004;35:1089.

## Makrolidek

- ▲ CYP1A2 gátlása
  - ⊕ szubsztrát: xantin származékok, pl. theophyllin
    - erythromycinnel együtt adva akár kamrai fibrilláció
    - clarithromycin esetében „csupán” 20%-os koncentráció növekedés – terápiás szérumszint?!
- ▲ Digoxin
  - ⊕ P-glikoprotein gátlás
    - renális elimináció csökkenés
  - ⊕ bélflóra változás
    - *Eubaktérium lentum* a betegek 10%-ban szignifikáns módon részt vesz a digoxin metabolizmusában

Digoxin intoxikáció miatti hospitalizáció 13-szor gyakoribb azoknál az időseknél, akik egy héten belül clarithromycint kaptak – szérumszint?!

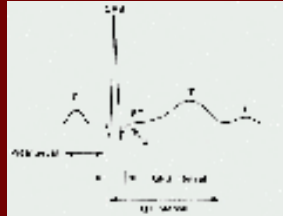
## Fluorokinolonok

- ▲ Felszívódás
  - ⊕ kationokkal kelátképződés
    - Fe, Mg, Al, Zn ciprofloxacinnal: 50-90%-os C<sub>max</sub> és AUC csökkenés (pk/pd!!!)
    - Ca: 20-40%
    - Bi: 10%
- ▲ CYP1A2 gátlás (ciprofloxacinnal)
  - ⊕ theophyllin

## Fluorokinolonok

### ▲ Farmakodinámiás interakció

- ⊕ QT<sub>c</sub> megnyúlás
  - Sz. Zs. 58 éves ffi



## Fluorokinolonok

### ▲ Farmakodinámiás interakció

- ⊕ QT<sub>c</sub> megnyúlás
  - antiaritmiás szerek
  - (cisaprid)
  - triciklikus antidepresszánsok
  - makrolidok
- ⊕ görcskészség fokozódás
  - fokális neurológiai betegségek

## Infekció és gyógyszer-metabolizmus

- ▲ Az infekció maga – a felszabaduló citokinek közvetítésével – gátolja a CYP rendszert
- ⊕ gyógyszerek hatásának megváltozása
- ⊕ antibiotikum gyógyszer-interakcióként közölt esetek „tévések”

## Az interakciók hatása, jelentősége

- ▲ Abszolút kontraindikált kombinációk
- ▲ Relatív kontraindikációk
- ▲ Javasolt kombinációk
  - ⊕ A hatás nagysága
  - ⊕ A gyógyszer terápiás indexe
  - ⊕ Egyéni érzékenység

▲ Pai MP, Momary KM, Rodvold KA: Antibiotic Drug Interactions Med Clin N Am 2006;90:1223-1255.

▲ Polk R, Qaqish RB: Drug interactions involving antimicrobial agents In: Antibiotic and Chemotherapy Ed.: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ. 2003. Churchill Livingstone