

# Interakcije med zdravili za zdravljenje astme in KOPB in drugimi zdravili

Jurij Trontelj

## 1 Uvod

Astma in kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) sta bolezni, kjer pride do vnetnega procesa spodnjih dihalnih poti. Astma je kronično vnetno stanje pljuč, za katero so značilne ponavljajoče reverzibilne obstrukcije bronhov. Za astmo trpi med 5 in 10 % ljudi. Delež obolenih in intenziteta obolenj se v zadnjih desetletjih večata. Pri astmi je vnetje posledica imunskega procesa, ki se začne, potem ko povzročitelji vnetja vstopijo v tkivo dihalnih poti. Astmatična pljuča so hipersenzitivna; odzovejo se na fizikalne ali kemijske dražljaje, ki v normalnih pljučih ne bi povzročili vnetnih sprememb in bronhokonstrikcije. Za astmo je torej značilna bronhokonstrikcija, ki je vsaj delno reverzibilna: s pomočjo farmakoterapije ali pa spontano. Bronhokonstrikcija povzroči piskajoče in težko dihanje ter kašljanje. Mehanizmi zožitve dihalnih poti pri astmi so kontrakcija gladkih mišic (spazem) v bronhih, edem in proliferacija sluznice bronhov in povečano izločanje sluzi. Največkrat zožanje dihalnih poti nastopi kot posledica stika z alergenom, zaradi virusne okužbe dihalnih poti, onesnaženega zraka, hladnega zraka ali čustvenega stresa (1). Astmatični napad je ponavadi sestavljen iz dveh faz. Prva faza je izpostavitve alergenu, ki izzove akutni bronhospazem. Druga, pozna faza pa je progresivno vnetje bronhov in bronhiolov z edemom sluznice, izločanjem sluzi in bronhospazmom. V tej fazi so najpomembnejše naslednje imunske celice: eozinofili, mastociti in Th2 limfociti. Te celice izločajo vnetne mediatorje kot so citokini, cisteinil-levkotrieni C4 in D4, različni kemotaksini in kemokini. Vsem je skupno to, da vzdržujejo vneto stanje pljuč in bronhospazem. Eozinofilni toksični proteini pa poškodujejo epitelij dihalnih poti.

Tudi KOPB je bolezensko stanje z zožanimi dihalnimi potmi. KOPB imajo bolniki s kroničnim bronhitisom in bolniki z emfizemom, največkrat pa gre za kombinacijo obeh bolezni. Za KOPB je značilen zmanjšan maksimalni pretok zraka pri izdihu in počasen forsiran izdih (FEV). Oboje se slabša počasi in je le minimalno reverzibilno z uporabo bronhodilatatorjev (2). Navzven se kaže KOPB predvsem s težkim dihanjem pri telesnem naporu in s kašljem z izkašljevanjem sluzi ali gnoja. Pri KOPB je mehanizem vnetja dihalnih poti popolnoma drugačen kot pri astmi, kjer je vnetni eozinofilni proces vezan na vse dihalne poti v pljučih, ne pa na pljučni parenhim. Pri KOPB je poglavitno nevtrofilno vnetje dihalnih poti, ki vodi do uničenja pljučnega parenhima, kar ima za posledico obstrukcijo dihalnih poti (3).

Pri pljučnem emfizemu pride do čezmerne razširitve dihalnih prostorov distalno do terminalnega bronhiola. Dihalni prostori se združujejo v večje prostore, ki imajo manjšo površino za izmenjavo plinov. Zaradi uničenja pljučnega parenhima se zmanjša tudi elastičnost pljuč in radialni vlek na male dihalne poti. Le-te se zožijo, njihove stene postanejo tanjše in atrofične; posledica je obstrukcija.

Kronični bronhitis je vnetno stanje, katerega glavna značilnost je povečana tvorba traheobronhialne sluzi. Ta se odstranjuje s kroničnim in ponavljajočim se kašljem in sicer večino dni v treh mesecih na leto, vsaj dve leti zapored. Povečan nastanek sluzi je posledica draženja sluznice z različnimi škodljivimi dejavniki, najpogosteje s cigaretnim dimom. Kajenje je najpomembnejši vzrok nastanka in razvoja KOPB, pospešuje pa ga še onesažen zrak (SO<sub>2</sub>), akutne respiratorne infekcije in genetski faktorji (3,4).

Farmakoterapija astme poteka po dveh poteh: z bronhodilatatorji (olajševalci) in s protivnetnimi zdravili (preprečevalci). Bronhodilatatorji so učinkoviti pri lajšanju bronhospazma v začetni fazi astmatičnega napada. Protivnetna zdravila pa zavirajo razvoj vnetja v začetni in v pozni fazi (4). Med bronhodilatatorje štejemo: beta2 adrenergične agoniste, antiholinergike ter teofilin. Med protivnetna zdravila pa štejemo glukokortikoide, teofilin, kromoglikat in nedokromil, antagonist levkotrienskih receptorjev in dolgodelujoče beta2 adrenergične antagoniste. Največkrat pride pri astmi v poštev kombinacija bronhodilatatorjev in protivnetnih zdravil, predvsem glukokortikoidov (5), če le astma doseže določen nivo resnosti: če se morajo bronhodilatatorji uporabiti vsaj trikrat tedensko ali če pride vsaj enkrat na teden do prebujanja zaradi astme.

Farmakoterapija KOPB je na prvi pogled enaka kot pri astmi, saj se uporabljajo ista zdravila, vendar po drugačni shemi kot pri astmi (tabela 1) (6).

Za bolnike z astmo in za bolnike s KOPB velja, da so pogostokrat izpostavljeni polimedikaciji – če že ne zaradi same pljučne bolezni, pa zaradi vseh ostalih pogostih bolezni današnje dobe: arterijske hipertenzije in ateroskleroze, sladkorne bolezni, hiperlipidemij in hiperholesterolemij, ulkusne bolezni ter revmatskih obolenj. Takrat je zelo povečano tveganje za pojav klinično pomembnih interakcij med zdravili. O teh govorimo takrat, ko je učinek enega zdravila spremenjen zaradi predhodno ali sočasno vzetega drugega zdravila, hrane ali pijače. Učinek je lahko povečan (sinergizem), lahko je zmanjšan

Tabela 1. Primerjava farmakoterapije astme in KOPB (6):

Zdravilo	Astma	KOPB
Hitro delujoči simpatikomimetiki beta2 <i>salbutamol, fenoterol</i>	načeloma po potrebi	po potrebi ali redno
Antiholinergiki: <i>ipratropij</i> (kratkodelujoči) <i>tiotropij</i> (dolgodelujoči)	nikoli brez sočasnega zdravljenja s simpatikomimetiki beta2	lahko v monoterapiji, veliko obeta dolgodelujoči antiholinergik
Dolgodelujoči simpatikomimetiki beta2 <i>salmeterol, formoterol</i>	le redno, pogosto v dosledni kombinaciji z inhalacijskimi glukokortikoidi	le redno, so zelo učinkoviti
<i>Teofilini</i> , zlasti <i>retardni</i>	redkeje, le pri težkih oblikah persistentne astme	pogosteje, načeloma v dodatku drugim bronhodilatatorjem, le pri težjih
Inhalacijski glukokortikoidi: <i>beklometazon, budezoniid</i> <i>flutikazon</i>	redno; so izbirna protivnetna zdravila za večino bolnikov z astmo	učinkoviti le pri delu bolnikov s težjo KOPB in pogostimi poslabšanji
Peroralni glukokortikoidi: <i>metilprednizolon</i>	pri astmi odvisni od sistemskih glukokortikoidov	nikoli za vzdrževalno zdravljenje

(antagonizem), lahko pa je nepričakovan (idiosinkratska reakcija). Interakcije so lahko farmakokinetične ali farmakodinamične. Farmakokinetične nastopijo takrat, ko pride do vpliva na procese sproščanja, absorpcije, distribucije in eliminacije zdravila (LADME). Posledica farmakokinetičnih interakcij je tako spremenjena koncentracija zdravilne učinkovine na njenem mestu delovanja. Farmakodinamične interakcije pa nastopijo takrat, ko je na mestu delovanja učinek enega zdravila spremenjen zaradi prisotnosti drugega zdravila. Včasih gre za enostavno tekmovanje za vezavna mesta npr. med salbutamolom (beta2 agonist) in propranololom (beta-blokator). Večkrat pa gre za bolj zapletene mehanizme, kjer pride do spremenjenih fizioloških pogojev v organizmu, npr. spremenjena koncentracija določenih ionov v ekstracelularni tekočini. Te vrste interakcij je težje razložiti in jih tudi težje napovedati (4).

## 2 Bronhodilatatorji

### Beta2 adrenergični agonisti

Beta2 adrenergični agonisti se vežejo na adrenergične receptorje na gladkih mišičnih celicah in izzovejo relaksacijo bronhiolov. Vežejo se tudi na mastocite ter monocite in zmanjšajo njihovo izločanje vnetnih mediatorjev, predvsem TNF alfa. Aktivirali naj bi tudi ciliarno gibanje

na pljučnem epiteliju in s tem pospešili odstranjevanje sluzi. Uporabljajo se tako pri astmi, kot tudi pri KOPB. Beta2 adrenergične agoniste ponavadi dajemo z inhalacijo v obliki aerosola. Kratko delujoča sta salbutamol (Ventolin, Glaxo Welcome) in terbutalin in deluje ta 4-6 ur. Dolgodelujoči, ki delujejo 12 ur, pa so salmeterol (Serevent Diskus, Glaxo Welcome), fenoterol (Berotec, Boehringer Ingelheim) in formoterol (Oxis Turbuhaler, AstraZeneca). Stranski učinki beta adrenergičnih agonistov so posledica njihovega sistemskega delovanja. Najpogostejši stranski učinek je tremor. Pojavi se lahko tudi toleranca na beta2-agoniste. Sočasna uporaba glukokortikoidov zmanjša pojav tolerance, ker slednji zmanjšajo regulacijo navzdol beta2 receptorjev. (4)

Pri beta2 adrenergičnih agonistih srečamo predvsem farmakodinamične interakcije. Njihov učinek lahko popolnoma izgine ob sočasni uporabi neselektivnih beta blokatorjev. Priporoča se uporaba kardioselektivnih beta blokatorjev, pa še ti lahko pri astmatikih včasih povzročajo težave (Tabela 2). Beta2 agonisti lahko spremenijo tudi delovanje drugih zdravil (Tabela 3). Najpomembnejši je vpliv na ekstracelularno koncentracijo kalija, kjer se učinki beta2 agonistov, glukokortikoidov, teofilina in diuretikov seštevajo in lahko povzročijo resno hipokaliemijo (9). Pri težki astmi se zato priporoča spremljanje plazemskih koncentracij kalija.

## Interakcije mad zdravili za zdravljenje astme in KOPB in drugimi zdravili

Tabela 2. Interakcije, kjer pride do zmanjšanja učinka beta2 agonistov. (++) klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

INTERAKCIJE BETA2 AGONISTOV					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Kako ukrepati	vir
Neselektivni beta blokatorji npr. propranolol (Propranolol tablete, Lek)	++	Zmanjša učinek endogenega adrenalina in noradrenalina ter tudi adrenergičnih beta2 agonistov	Izzove lahko resen, ogrožujoč bronhospazem	Uporabljati le kardioselektivne beta blokatorje npr. metoprolol, pa še s tem se lahko pojavijo težave. Celiprolol celo relaksira bronhe.	7,8

Tabela 3. Interakcije, kjer pride zaradi beta2 agonistov do spremembe učinkov drugih zdravil. (++) klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

INTERAKCIJE BETA2 AGONISTOV					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Kako ukrepati	vir
teofilin, (Teotard, Krka)	++	Beta2 agonisti lahko povzročajo hipokaliemijo, še posebej, če so aplicirani z nebulizatorjem ali intravensko. Ksantini tudi znižujejo koncentracijo K <sup>+</sup> (aditivno)	Tahikardija in hipokaliemija.*	Pri hudi astmi – spremljati nivoje K <sup>+</sup> .	10
teofilin (Teotard, Krka)	+	Neznan	Salbutamol ali izoprenalin lahko pospešita izločanje teofilina	Ni opredeljeno.	9
glukokortikoidi	++	Znižujejo nivoje K <sup>+</sup>	Tahikardija in hipokaliemija.*	Pri hudi astmi spremljati nivoje K <sup>+</sup> .	10
Diuretiki (ki ne varčujejo s K <sup>+</sup> )	++	Znižujejo nivoje K <sup>+</sup> , razen tistih, ki varčujejo s kalijem	Tahikardija in hipokaliemija.*	Pri hudi astmi spremljati nivoje K <sup>+</sup> .	10

\* Hipokaliemija lahko povzroči toksičnost digoksina (9).

### 2.1. Ksantini

Med ksantini se uporabljata za zdravljenje astme in KOPB predvsem teofilin in aminofilin in sicer zlasti v retardnih farmacevtskih oblikah. Podobno, vendar za spoznanje šibkeje kot beta2 agonisti, tudi teofilin relaksira bronhialno muskulaturo. Poleg tega pa preprečuje razvoj pozne faze astme. Uporablja se v kombinaciji z glukokortikoidi pri tistih astmatikih, kjer ne dosežemo želenega učinka z beta2 agonisti. Intravensko se daje pri akutnem hudem napadu astme (Status astmaticus). Teofilin se uporablja tudi za zdravljenje KOPB, kjer za razliko od steroidov znatno zmanjša markerje vnetja (11). Na centralni živčni sistem deluje stimulatorno, povečuje pozornost in stanje budnosti. Lahko povzroči celo tremor in konvulzije. Vsi ksantini stimulirajo srce (frekvenco in moč kontrakcij) in delujejo diuretično (povečajo GF in manjšajo TR). Zaradi močnega vpliva na srce, ČŽS in GIT (anoreksija, slabost, bruhanje) ima teofilin majhno terapevtsko okno. Resni

neželeni učinki (npr. aritmije in konvulzije) se lahko pojavijo, še preden opazimo manjše znake preseženih terapevtskih koncentracij (9). Če se ga daje intravensko, je treba spremljati plazemske koncentracije. Interakcije s teofilinom so predvsem farmakokinetične, kjer je metabolično izločanje teofilina spremenjeno zaradi sočasnega jemanja drugih zdravil. Teofilin se metabolizira s CYP450 (predvsem izoforma 1A2). Učinkovine, ki so induktorji CYP450, tako zmanjšujejo krvne koncentracije teofilina (tabela 4). Tipični induktorji so rifampicin, fenobarbiton, fenitoin, karbamazepin in cigaretni dim. Učinkovine, ki inhibirajo omenjeni encimski sistem (npr. cimetidin, norfloksacin, eritromicin), pa zavirajo metabolično razgradnjo teofilina in s tem večajo njegove plazemske koncentracije. Posledica tega je povečanje terapevtskih pa tudi toksičnih učinkov (tabela 5). Teofilin pa le redko vpliva na izločanje in delovanje drugih zdravil (tabela 6).

Tabela 4. Interakcije, kjer pride do zmanjšanja učinkov teofilina. (++) klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

INTERAKCIJE TEOFILINA					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Kako ukrepati	vir
rifampicin (African, Belupo)	++	Rifampicin inducira jetrni metabolizem teofilina.	Očistek teofilina se poveča za 25-82%	Povečati odmerek teofilina (velika variabilnost!)	20
fenitoin	++	Indukcija metabolizma teofilina.	Povečan očistek teofilina za 45%	1-2 uri razmika med obema zdraviloma	13
barbiturati, npr. fenobarbiton (Phenobarbiton tablete, Pliva)	++	Indukcija metabolizma teofilina.	Povečan očistek teofilina za 35%	Ustrezno povečati odmerek teofilina.	14
beta blokatorji, npr. propranolol (Propranolol tablete, Lek)	++ (predvsem zaradi bronho-spazma)	Farmakodinamične interakcije – beta blokatorji povzročijo bronhospazem pri astmatiku Farmakokinetične i.: propranolol inhibira metabolizem teofilina.	Bronhokonstrikcija in zmanjšan očistek teofilina za 30-50%	Izoginiti se uporabi neselektivnih beta blokatorjev pri pljučnih bolnikih	17
zdravila za hipotiroidizem levotiroksin (Eltroxin, Glaxo Welcome)	++	Poveča se jetrni metabolizem	Poveča se očistek teofilina	Povečati odmerke teofilina.	9
ritonavir (Kaletra, Abbott Lab.)	+	Ritonavir je inhibitor CYP3a4 pa tudi induktor CYP3a4 in 2C9, 2C19 ter UGT.	Zmanjšane koncentracije teofilina za 57%	Ustrezno povečati odmerek teofilina	18
aktivno oglje	+	Neznano: peroralno vzeto aktivno oglje pospeši izločanje intravensko apliciranega teofilina	Zmanjšan AUC teofilina za cca 45%	Ta interakcija zna biti zaželen pri predoziranju teofilina.	12
cigarete in pipe s tobakom ali kanabisom	+	Policiklični ogljikovodiki inducirajo CYP450	Poveča se očistek teofilina	Hudi kadilci potrebujejo 2x večje odmerke teofilina	22
karbamazepin (Tegretol, Pliva)	?	Indukcija metabolizma teofilina.	Zmanjšan razpolovni čas teofilina za 50%	Spremljati učinke zdravljenja s teofilinom.	15
aminoglutetimid (Mamomit, Pliva)	?	Aminoglutetimid inducira metabolizem teofilina	Povečan očistek teofilina do 40%	Povečati odmerek teofilina.	16
loperamid (Seldiar, Krka)	?	Zmanjšana peristaltika upočasni absorpcijo teofilina iz retardne oblike.	t <sub>max</sub> se podvoji, c <sub>max</sub> pade za 1/3	Ni opredeljeno.	19
šentjanževka ( <i>Hypericum perforatum</i> )	?	Inducira P450	Poveča očistek teofilina, lahko za 100%	Opozoriti paciente, naj prenehajo jemati droge s šentjanževko in opazovati nivoje teofilina.	21

## Interakcije mad zdravili za zdravljenje astme in KOPB in drugimi zdravili

Tabela 5. Interakcije, kjer pride do povečanja učinkov teofilina. (++) klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

<b>I N T E R A K C I J E TEOFILINA</b>					
<b>Učinkovina</b>	<b>Klinični pomen</b>	<b>Mehanizem</b>	<b>Posledica</b>	<b>Kako ukrepati</b>	<b>vir</b>
zileuton	++	Zileuton inhibira CYP3a in CYP1A2	Poveča AUC za 92%	Prilagoditi odmerek teofilina	46
ciprofloksacin (Ciprobay, Bayer Pharma) *	++	Inhibicija CYP450. Oba skupaj lahko povročata konvulzije še v terapevtskih konc. Teofilina.	Povečanje koncentracij teofilina za 30 do 478 %. Konvulzije in smrt.	Zmanjšati odmerek teofilina	38
enoksacin, clinafloksacin *	++	Inhibicija CYP450. V kombinaciji s teofilinom se povečajo možnosti za konvulzije.	Povečanje koncentracij teofilina. Konvulzije.	Zmanjšati odmerek teofilina	39, 40
pefloksacin (Abaktal, Lek) *	++	Inhibicija CYP450, obo skupaj lahko povročata konvulzije.	Konvulzije	Zmanjšati odmerek teofilina	9
norfloksacin (Nolicin, Krka) *	++	Inhibicija CYP450, obo skupaj lahko povročata konvulzije.	Konvulzije in povečane plazemske koncentracije teofilina za 64 do 171%	Zmanjšati odmerek teofilina	41
fluvoksamin	++	Fluvoksamin inhibira CYP1A2	Očistek teofilina zmanjšan za 62%	Prepoloviti dozo teofilina	42
cimetidin (pri nas ukinjen)	++	Cimetidin je znan inhibitor CYP	Povečane koncentracije teofilina za 30% in več.	Zmanjšati odmerek teofilina za 1/3 do 1/2	33
troleandomicin	++	Troleandomicin inhibira jetrne encime CYP450	Očistek teofilina se zmanjša za 50%	Zmanjšati odmerek teofilina za 25 do 50%	35, 9
dobutamin (Dobutamin Solvay, Solvay Pharmaceuticals GmbH)	++	Sinergistično povečanje koncentracije cAMP v miokardu.	Izrazita tahikardija in hipertenzija.	Previdno odmerjati dobutamin pri sočasem jemanju predvsem retardnih oblik teofilina.	24
tiabendazol	++	Tiabendazol naj bi zmanjšal jetrni metabolični očistek teofilina.	Več kot podvojene koncentracije teofilina.	Zmanjšati odmerek teofilina za 50% ali prekiniti zdravljenje s teofilinom za nekaj dni.	27
takrin	++	Takrin inhibira jetrni metabolizem teofilina.	50% manjši očistek teofilina.	Prilagoditi odmerek teofilina.	25
viloksazin (Vivalan, Zeneca)	++	Kompetitivno inhibira metabolizem teofilina	AUC se poveča za 47%	Spremljati zdravljenje s teofilinom	45
meksiletin	++	Meksiletin inhibira CYP1A2	Zmanjšan očistek teofilina za 45%	Razpoloviti odmerek teofilina.	36
disulfiram (Antabus)	++	Disulfiram inhibira CYP2E1 in 1A2	Očistek teofilina se zmanjša za 20-30%	Zmanjšati odmerek teofilina za do 50%	30, 31
Zdravila za hipertiroidizem: tiamzol (Athyrazol, Salus)	++	Zmanjša se jetrni metabolizem teofilina	Očistek teofilina zmanjšan za 20 %	Prilagoditi odmerek teofilina	43
eritromicin (Eritromicin, Belupo)	+	Ni čisto pojasnjen. Eritromicin inhibira jetrne encime, ki metabolizirajo teofilin.	Očistek teofilina se zmanjša za 22%	Zmanjšati odmerke teofilina za 1/4 pri bolnikih, ki imajo cp 15-20 mg/L	32

\* ofloksacin, prulifloksacin, fleroksacin, flumekin, gatifloksacin, gemifloksacin, levofloksacin (Tavanic, Aventis Pharma), lomefloksacin, nalidiksinska kislina, rufloksacin, sparfloksacin in trovafloksacin, kaže ne povzročajo interakcij s teofilinom (9).

INTERAKCIJE TEOFILINA					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Kako ukrepati	vir
aciklovir (Virolex, Krka)	+	Aciklovir naj bi inhibiral metabolizem teofilina.	AUC teofilina povečan za 45%	Prilagoditi odmerek teofilina	26
interferon alfa (Roferon, Hoffmann LaRoche)	+ **	Interferon alfa inhibira jetrne encime	Očistek teofilina se zmanjša za 33-81%	Prilagoditi odmerek teofilina.	34
Drugi ksantinski derivati npr. pentoksifilin (Pentilin, Krka) ali alopurinol (Alopurinol, Belupo)	+ / ?	Upočasnjeno izločanje teofilina, aditivni učinki na CŽS in srce	tahikardija, slabost, nespečnost, diareja	Spremljati zdravljenje	9
cefaklor (Ceclor MR, Eli Lilly)	? ***	Neznan	Toksični učinki teofilina	Pozornost na pojav toksičnih učinkov teofilina	28
glukokortikoidi	?	Neznan. Znano pa je aditivno delovanje na povečano izločanje kalija.	Včasih opaženi toksični učinki teofilina in hipokaliemija.	Prilagoditi odmerek teofilina.	29
propafenon (Ritmonorm, Abbott Lab.)	?	Propafenon naj bi inhibiral metabolizem teofilina.	Povečane koncentracije teofilina za 65%	Spremljati koncentracije teofilina pri uvedbi tega antiaritmika	37
tiklopidin (Tagren, Krka)	+	Zmanjšal naj bi se jetrni metabolizem teofilina	Očistek teofilina zmanjšan za 37 %	Prilagoditi odmerek teofilina	44

\*\* ni bilo poročil o toksičnih učinkih; interakciji so bolj izpostavljeni kadilci

\*\*\* le pri otrocih

Tabela 6. Interakcije, kjer pride do spremenjenih učinkov drugih zdravil zaradi sočasnega jemanja teofilina. (++) klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

INTERAKCIJE TEOFILINA					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Kako ukrepati	vir
fenitoin	++	Teofilin naj bi zmanjšal absorpcijo fenitoina.	Več kot za polovico zmanjšanje plazemskih koncentracij fenitoina.	Vzeti fenitoin ali teofilin z 1-2 urnim zamikom.	49
litij (Lithii carbonatis tablettae Lekarna Ljubljana)	+	Teofilin poveča ledvični očistek litija.	Relaps v depresijo ali manijo.	Spremljati nivoje litija.	48
eritromicin (Eritromicin, Belupo)	+	Teofilin naj bi zaviral absorpcijo eritromicina.	Koncentracije eritromicina se zmanjšajo za več kot 30 %	Povečati odmerek ali zamenjati antibiotik.	50
benzodiazepini	+	Predpostavlja se, da teofilin inducira metabolizem benzodiazepinov. Druga predpostavka – manjši učinek benzodiazepinov zaradi blokade adenozijskih receptorjev.	Nižje plazemske koncentracije alprazolama, zmanjšan sedativni učinek diazepam in klonazepam.	Spremljati učinkovitost zdravljenja z benzodiazepini.	47
Beta2 adrenergični agonisti	++	Aditivni učinek povečanega izločanja kalija.	Aritmije	Sočasna raba pri hudi astmi je sicer ugodna. Treba pa je spremljati koncentracijo kalija.	23



## 2.3. Antiholinergiki

Muskarinski antagonisti povzročijo po vezavi na M3-receptor sprostitve bronhialne konstrikcije, povzročene s parasimpatično stimulacijo gladkih mišičnih celic. Povečan tonus parasimpatika v pljučih nastopi pri astmi, povzročeni z iritirajočimi dejavniki, pa tudi pri alergični astmi. Antiholinergiki se pri astmi uporabljajo kot dodatna terapija ob beta2 agonistih in steroidih, ko ti sami niso dovolj učinkoviti (4). Uporabljajo se tudi kot bronhodilatatorji pri kroničnem bronhitisu in pri bronhospazmu, povzročenem z beta adrenergičnimi antagonisti. Zmanjšajo tudi produkcijo sluzi pri astmi in lahko povečajo mukociliarni očistek bronhialnih izločkov. Dajejo se le z inhalacijo. Učinek nastopi po 30 min in traja 3-5 ur. Najpomembnejši učinkovini iz te skupine sta ipratropijev bromid – kratkododelujoči antiholinergik (Berodual – v kombinaciji s fenoterolom, Boehringer Ingelheim) in tiotropijev bromid – dolgododelujoči antiholinergik (Spiriva, Boehringer Ingelheim). Ti zdravili imata malo neželenih stranskih učinkov in se na splošno dobro prenašata. Opisana je samo ena interakcija s kliničnim pomenom (tabela 7).

## 3 Protivnetna zdravila

### 3.1 Glukokortikoidi

Farmakološko zdravljenje astme je pri velikem številu astmatikov uspešno z uporabo protivnetnih zdravil, kot so glukokortikoidi in teofilin. Najmočnejši so glukokortikoidi (52). Glukokortikoidi opazno zmanjšajo število mastocitov, makrofagov, T-limfocitov in eozinofilcev v bronhialni steni v pljučih astmatikov. Pri bolnikih s KOPB pa imajo glukokortikoidi le majhen učinek na simptome in naj bi se uporabljali le redko, ob hudih poslabšanjih bolezni. Dolgoročno gledano ne zavrejo progresivnega slabšanja pljučne funkcije, a se kljub temu v nekaterih državah predpisujejo v enaki meri kot za bolnike z astmo (53). Pri večini astmatikov se da z večjimi odmerki inhaliranih glukokortikoidov v kombinaciji z dolgododelujočimi beta2 agonisti popolnoma izogniti sistemski aplikaciji glukokortikoidov in s tem velikemu številu neželenih učinkov. Res pa je, da tudi če so glukokortikoidi aplicirani lokalno, z inhaliranjem, vseeno pride do nezaželenne absorpcije v centralni krvni obtok, ker se največji del odmerka pogoltne, nekaj pa se ga absorbira v centralni krvni obtok tudi skozi pljuča. Že lokalno nastopi atrofija glasilk, kašelj, glivične infekcije ust in žrela. Sistemski neželeni učinki obsegajo celo vrsto motenj: gastrointestinalne razjede, hipokaliemijo, retencijo vode in motnje srčnega ritma, osteoporozo, glavkom, katarakto, akne, prerazporeditev maščob (Cushingov sindrom), alopecijo, amenorejo, sterilnost, psihične motnje, sladkorno bolezen, oportunistične infekcije in zmanjšanje telesne rasti pri otrocih. [4]

Tabela 7. Interakcija, kjer pride do spremenjenih učinkov drugih zdravil zaradi sočasnega jemanja antiholinergikov (++ klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen

INTERAKCIJE GLUKOKORTIKOIDOV					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrepi	viri
salbutamol (Ventolin, Glaxo W.)	+	Ipratropijev bromid povzroči midriazo in s tem delno zapre odtok očesne tekočine. Salbutamol pa poveča produkcijo te tekočine.	Akutni glavkom pri pacientih nagnjenih k glavkomu	Nadeti si masko pri uporabi nebulizatorja (pri inhalerju ni te nevarnosti)	51

Do zmanjšanja učinkov glukokortikoidov lahko pride predvsem zaradi pospešenega metabolizma, ki ga povzročijo induktorji CYP450, kot so npr. barbiturati, ali pa zaradi zmanjšane absorpcije zaradi antacidov ali holestiramina (tabela 8). Obratno pride do večjih učinkov glukokortikoidov pri sočasno vzetih zdravilih, ki inhibirajo CYP450. Taki so npr. azolski antimikotiki (tabela 9). Glukokortikoidi vplivajo tudi na delovanje drugih zdravil (tabela 10) predvsem zaradi svojih farmakoloških lastnosti: povišujejo krvni sladkor, povzročajo razjede v sluznici zgornjih delov GIT, delujejo imunosupresivno in izplavljajo kalij iz organizma.

### 3.2 Kromoglikat

Kromoglikat in njegov analog natrijev nedokromil naj bi stabilizirala membrane mastocitov, da ne bi tako hitro sprostili vnetnega mediatorja histamina ob stimulusu. To teorijo so kasneje ovrgli (4) in zdaj predpostavljajo, da kromoglikat ublaži premočne reflekse v senzoričnih C vlaknih in da naj bi inhibiral sproščanje citokinov iz aktiviranih T-celic. Kromoglikat se uporablja predvsem profilaktično in sicer je uspešen pri preprečevanju tako zgodnje kot tudi pozne faze astme. Zmanjša hiperreaktivnost bronhov. Uspešno preprečuje napade astme povzročene z antigeni, telesno aktivnostjo in z iritirajočimi snovmi. Vendar pa vsem astmatikom kromoglikat ne pomaga. Še največkrat je uspešen pri otrocih (4). Ne kromoglikat ne nedokromil ne vstopata v klinično pomembne interakcije z drugimi zdravili (9).

### 3.3 Anti-levkotrieni

Pri astmi je ena od pomembnih stopenj razvoja vnetne bronhokonstrikcije vezava LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> in LTE<sub>4</sub> levkotrienov na cisteinil-levkotrienske receptorje na gladkih mišičnih celicah bronhov. Montelukast in zafirlukast sta predstavnika inhibitorjev teh receptorjev. Zileuton pa je inhibitor sinteze teh levkotrienov, vendar pri nas ni registriran. Te učinkovine preprečujejo astmo povezano z aspirinom, astmo povzročeno s telovadbo in lajšajo tako zgodnjo kot tudi pozno fazo astme povzročene z alergeni (4). Uporabljajo se predvsem kot dopolnilna terapija pri blagi do zmerni astmi, ki se je ne da uspešno zdraviti samo z uporabo beta2 agonistov po potrebi. Pri taki astmi lahko inhibitorji levkotrienskih receptorjev relaksirajo bronhe in delujejo aditivno z beta2 agonisti. Vsi se dajejo peroralno. Pri nas sta registrirana montelukast (Singulair, MSD) in zafirlukast (Accolate, Astra Zeneca) in imata relativno malo neželenih učinkov. Ti so v glavnem glavobol in gastrointestinalne motnje. Pri nekaterih se je pojavil, najverjetneje kot posledica odtegnitve steroidov, Churg-Straussov sindrom (sistemski vaskulitis, eozinofilija, astma, sinusitis in rinitis) (4). Interakcije anti-levkotrienov nimajo velikega kliničnega pomena (tabeli 11 in 12),

Tabela 8. Interakcije, kjer pride do zmanjšanja učinka glukokortikoidov. (++) klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

INTERAKCIJE GLUKOKORTIKOIDOV					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Kako ukrepati	vir
Barbiturati, primidon, karbamazepin (Tegretol, Pliva)	++	Indukcija CYP450	40 do 209% povečan očistek glukokortikoidov	Povečati odmerek glukokortikoidov	56, 57 58
holestriramin (Sevit, Lek) ali kolestipol	++	Adsorpcija na holestriramin ali kolestipol v GIT	AUC se zmanjša do 97%	Ločiti jemanje obeh zdravil	59
rifampicin (Arficin, Belupo)	++	Povečan jetrni metabolizem prednizolona	60% manjši AUC prednizolona	Povečanje odmerka prednizolona	64
veliki odmerki Al- in Mg-hidroksida (Gastal, Pliva)	+	Adsorpcija peroralnega prednizolona na Mg ali Al hidroksid	Zmanjšana biološka uporabnost prednizolona.	Zagotoviti dovolj močne učinke	54
efedrin	+	Povečan metabolizem glukokortikoidov	40% večji očistek	Povečanje odmerka glukokortikoidov	63
Al in Mg trisilikat v antacidih	?	Adsorpcija peroralnega deksametazona na Mg ali Al trisilikat	Zmanjšana biološka uporabnost deksametazona.	Zagotoviti dovolj močne učinke	55

Tabela 9. Interakcije, kjer pride do povečanja učinkov glukokortikoidov. (++) klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

INTERAKCIJE GLUKOKORTIKOIDOV					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrepi	vir
ketokonazol (Oronazol, Krka)	++ razen pri inhaliranih glukokortikoidih	ketokonazol inhibira CYP3A4	Povečanje AUC glukokortikoidov za 135%	50% zmanjšanje odmerka glukokortikoidov	61
itakonazol (Sporanox, Janssen Cilag)	+	itakonazol inhibira CYP3A4	Akumulacija metilprednizolona, Cushingov sindrom	Spremljati koncentracije metilprednizolona.	60
makrolidni antibiotiki (troleandomicin, klaritromicin)	++ razen za prednizon*	Troleandomicin lahko zmanjša metabolizem metilprednizolona, klaritromicin pa metabolizem prednizolona	Zmanjšan očistek za 64%	Urnati odmerek ali zamenjati za prednizon	70
NSAIDs: naproksen in indometacin (Nalgezin, Krka)	++	Indometacin in naproksen izpodrivata glukokortikoide iz plazemskih proteinov.	Povečana frakcija nevezanih glukokortikoidov (apliciranih in endogenih)	Zmanjšati odmerek glukokortikoidov po potrebi.	62

\* Toda ob sočasnem jemanju induktorjev CYP3A4, npr. barbituratov, lahko vseeno pride do kopičenja prednizolona.



## Interakcije mad zdravili za zdravljenje astme in KOPB in drugimi zdravili

Tabela 10. Interakcije, kjer glukokortikoidi vplivajo na učinek drugih zdravil. (++) klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

<b>INTERAKCIJE GLUKOKORTIKOIDOV</b>					
<b>Učinkovina</b>	<b>Klinični pomen</b>	<b>Mehanizem</b>	<b>Posledica</b>	<b>Ukrepi</b>	<b>vir</b>
žive vakcine	++	Imunosupresivni učinek glukokortikoid-ov	Resna, celo življenjsko ogrožujoča infekcija	Aplikacija imunoglobulinov	71
amfotericin B (Amphocil, Torrex Pharma)	++	Amfotericin B poveča izločanje K z urinom. hidrokortizon povzroča tudi hipokaliemijo ter retencijo soli in vode.	Popuščanje srca. Povečanje srca.	Spremljanje plazemske koncentracije K in dodajanje K po potrebi.	65
salicilati	++	glukokortikoidi povečajo izločanje salicilatov iz telesa. Povečana tudi možnost krvavitev iz zgornjega GIT.	Ob zmanjšanju odmerka glukokortikoida lahko salicilati presežejo toksične konc. Krvavitve v GIT.	Spremljanje nivojev salicilatov ob uvedbi in zmanjšanju odmerkov glukokortikoidov.	66, 67
NSAIDs	++	Lokalno draženje in tudi zmanjšanje protektivnih snovi v zgornjem delu GIT.	Krvavitve, razjede zgornjega dela GIT.	Skrbno spremljati zdravljenje.	67
antidiabetiki	++	Farmakološki antagonizem – glukokortikoidi zvišujejo krvni sladkor	Ni učinka antidiabetikov	Povečati odmerek antidiabetikov	72
protimikrobne učinkovine	+	Imunosupresivni učinek glukokortikoid-ov	Izbruh infekcij zaradi mikroorg., ki so izven spektra aplicirane protimikrobne učinkovine. Akne, celulitis	Spremljanje zdravljenja	68
diuretiki	+	Oboji znižujejo koncentracijo kalija v plazmi	Hipokaliemija	Povečati vnos kalija	69
metronidazol (Efloran, Krka)	+	Prednizon inducira metabolizem metronidazola	AUC metronidazola se zmanjša za 31 %	Povečati odmerek metronidazola.	73
teofilin (Teotard, Krka)	?	Neznan	Posamezni primeri zmanjšanja ali povečanja plazemskih koncentracij teofilina in posledično toksičnih učinkov	Prilagoditi odmerek teofilina	74

Tabela 11. Interakcije, kjer pride do zmanjšanja učinka anti-levkotrienov. (++) klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

INTERAKCIJE ANTI-LEVKOTRIENOV					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrepi	vir
teofilin (Teotard, Krka)	- (redko)	?	30% nižji nivoji zafirlukasta,	Niso potrebni	75
eritromicin (Eritromicin, Belupo)	-	?	40% nižji nivoji zafirlukasta,	Niso opredeljeni	75
Terfenadin	-	?	54% manjši AUC zafirlukasta	Niso opredeljeni	75

Tabela 12. Interakcije, kjer pride do povečanja učinkov anti-levkotrienov. (++) klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

INTERAKCIJE ANTI-LEVKOTRIENOV					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrepi	vir
acetilsalicilna kislina (Aspirin, Bayer Pharma)	?	?	45% višji nivoji zafirlukasta	Niso opredeljeni	75

Tabela 13. Interakcije, kjer anti-levkotrieni vplivajo na učinek drugih zdravil. (++) klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

INTERAKCIJE ANTI-LEVKOTRIENOV					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrepi	vir
varfarin (Marivarin, Krka)	++	Zafirlukast inhibira CYP2C9 in s tem poveča AUC S-varfarina za 63%. Zileuton inhibira metabolizem R-varfarina.	Zafirlukast podaljšanje protrombinski čas za 35%. Zileuton poveča AUC varfarina za 22%.	Skrbno spremljanje protrombinskega časa in zmanjšanje odmerka varfarina	75, 77
teofilin (Teotard, Krka)	++	Zileuton inhibira CYP1A2 in CYP3A	Očistek teofilina se zmanjša za 50%	Znižanje odmerka teofilina	75
propranolol, (Propranolol tablete, Lek)	++	Zileuton inhibira metabolizem propranolola	AUC propranolola se poveča za 104%. Bradikardija.	Prilagoditi odmerek propranolola	77

izjemi sta le interakciji s teofilinom in varfarinom, kjer zafirlukast in zileuton inhibirata metabolični očistek varfarina, s tem pa podaljšata protrombinski čas (tabela 13). Zileuton sicer zelo poveča AUC propranolola, vendar je slednji pri astmi tako ali tako kontraindiciran; z ostalimi beta blokatorji pa ne vstopa v interakcije.

## 4 Zaključek

Predvsem terapija astme, če že ne moremo tega povsem trditi za KOPB, je trenutno precej uspešna, kljub temu da ne v prvem ne v

drugem primeru bolezni ne moremo dokončno pozdraviti (11). Lahko pa jo lajšamo. V te namene se največkrat uporablja kombinacija različnih zdravil. Ta zdravila so močna in ne zelo specifična (predvsem glukokortikoidi, teofilin, beta2 agonisti). Vzeta skupaj in še v kombinaciji s številnimi drugimi zdravili zaradi medsebojnih interakcij lahko izkazujejo spremenjen terapevtski učinek in povzročijo pojav resnih neželenih učinkov. Odgovornost zanje bi po mnenju mnogih morala nositi zdravnik in tudi farmacevt, ki zdravila izda (76). Izobraževanje obeh je na tem področju zelo pomembno. Kljub vse

boljši informatizaciji zdravstvenega sistema, ki bo moral opozoriti na možne interakcije predpisanih zdravil, pa bo ostalo njihovo razumevanje in interpretiranje pacientu še vedno velikega pomena. Moramo se tudi zavedati, da se opisane interakcije lahko pri različnih bolnikih različno močno izrazijo. Individualiziran pristop k zdravljenju in izdajanju zdravil, ki bo upošteval vse posebnosti posameznega bolnika (tako genetske kot tudi druge) se zdi prava smer razvoja zdravstvene oskrbe.

## 5 Literatura

1. www.mercmedicus.com (dostopano 25.avg.05)
2. Chest medicine online, www.priory.com/chest.htm, (dostopano 26.avg.05)
3. Barnes P.J.: Mechanisms in COPD. *Chest* 2000; 117:10-14.
4. Rang H.P., Dale M.M. and Ritter J.M., *Pharmacology* (5th ed.), Churchill Livingstone, Edinburgh (2003), pp 343-351.
5. British thoracic society: British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58; Supplement 1.
6. Šuškovič S.: Ločevanje kronične obstruktivne pljučne bolezni od astme, *Zdrav. Vest.* 2004; 72: 157-61.
7. Kroner, Beverly A. *Common Drug Pathways and Interactions*. *Diabetes Spectr.* 2002; 15: 249-255.
8. Pujet J.C., Debreuil C., Fleury B., Provendier O., Abella M.L.: Effects of celiprolol, a cardioselective beta-blocker, on respirator function in asthmatic patients. *Eur. Resp. J.* 1992; 5: 1145-50.
9. I. Stokely: *Stokely's Drug Interaction*, sixth edition, Nottingham, UK, 2003.
10. Committee on Safety of Medicines/Medicines Control Agency.  $\beta$ -Agonists, xanthines and hypokalaemia. *Current Problems* 1990; 28.
11. Caramori G., Adcock I.: *Pharmacology of Asthma and COPD*. *Pulm. Pharmacol. Therap.* 2003; 16: 247-277.
12. Berlinger W.G., Spector R., Goldberg M.J., Johnson G.F., Quee C.K., Berg M.J.: Enhancement of theophylline clearance by oral activated charcoal. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1983; 33, 351-4.
13. Sklar S.J., Wagner J.C.: Enhanced theophylline clearance secondary to phenytoin therapy. *Drug.Intell. Clin. Pharm* 1985; 19, 34-6.
14. Dahlqvist R., Steiner E., Koike Y., von Bahr C., Lind M., Billing B.: Induction of theophylline metabolism by pentobarbital. *Ther. Drug. Monit* 1989; 11, 408-10.
15. Rosenberry K.R., Defusco C.J., Mansmann H.C., McGeady S.J.: Reduced theophylline half-life induced by carbamazepine therapy. *J. Pediatr.* 1983; 102, 472-4.
16. Lønning P.E., Kvinnsland S., Bakke O.M.: Effect of aminoglutethimide on antipyrine, theophylline and digitoxin disposition in breast cancer. *Clin. Pharmacol. Ther* 1984; 36, 796-802.
17. Minton N.A., Turner J., Henry J.A.: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions between theophylline and propranolol during dynamic exercise. *Br. J. Clin.Pharmacol* (1995) 40, 521P.
18. Hsu A., Granneman G.R., Witt G., Cavanaugh J.H., Leonard J.: Assessment of multiple doses of ritonavir on the pharmacokinetics of theophylline. 11th Int Conf AIDS, Vancouver 1996; 1, 89.
19. Bryson J.C., Dukes G.E., Kirby M.G., Heizer W.D., Powell J.R.: Effect of altering small bowel transit time on sustained release theophylline absorption. *J. Clin. Pharmacol* 1989; 29, 733-8.
20. Robson R.A., Miners J.O., Wing L.M.H., Birkett D.J.: Theophylline-rifampicin interaction: non-selective induction of theophylline metabolic pathways. *Br. J. Clin. Pharmacol* 1984; 18, 445-8.
21. Committee on Safety of Medicines/Medicines Control Agency. Reminder: St John's wort (*Hypericum perforatum*) interactions. *Current Problems* 2000; 26, 6-7.
22. Hunt S.N., Jusko W.J., Yurchak A.M. Effect of smoking on theophylline disposition. *Clin. Pharmacol. Ther* 1976; 19, 546-51.
23. Committee on Safety of Medicines.  $\beta_2$  agonists, xanthines and hypokalaemia. *Current Problems* 1990; 28.
24. Baraka A., Darwish R., Rizkallah P.: Excessive dobutamine-induced tachycardia in the asthmatic cardiac patient: possible potentiation by theophylline therapy. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth* 1993; 7, 641-4.
25. deVries T.M., Siedlik P., Smithers J.A., Brown R.R., Reece P.A., Posvar E.L., Sedman A.J., Koup J.R., Fargue S.T.: Effect of multiple-dose tacrine administration on single-dose pharmacokinetics of digoxin, diazepam, and theophylline. *Pharm. Res.* 1993; 10 (10 Suppl), S-333.
26. Maeda Y., Konishi T., Omoda K., Takeda Y., Fukuhara S., Fukuzawa M., Ohune T., Tsuya T., Tsukia S.: Inhibition of theophylline metabolism by aciclovir. *Biol. Pharm. Bull* 1996; 19, 1591-5.
27. Lew G., Murray W.E., Lane J.R., Haeger E.: Theophylline-thiabendazole drug interaction. *Clin. Pharm.* 1989; 8, 225-7.
28. Hammond D., Abate M.A.: Theophylline toxicity, acute illness, and cefaclor administration. *DICP. Ann. Pharmacother* 1989; 23, 339-40.
29. Elvey S.M., Sacchar C.L., Rocci M.L., Mansmann H.C., Martyne D.M., Kester M.B.: The effect of corticosteroids on theophylline metabolism in asthmatic children. *Ann. Allergy* 1986; 56, 520.
30. Loi C.-M., Day J.D., Jue S.G., Costello P., Vestal R.E.: The effect of disulfiram on theophylline disposition. *Clin. Pharmacol. Ther* 1987; 41, 165.
31. Fry R.F., Branch R.A.: Effect of chronic disulfiram administration on the activities of CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and N-acetyltransferase in healthy human subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002 Feb;53(2):155-62.
32. Reisz G., Pingleton S.K., Melethil S., Ryan P.B.: The effect of erythromycin on theophylline pharmacokinetics in chronic bronchitis. *Am. Rev. Respir. Dis* 1983; 127, 581-4.
33. Bauman J.H., Kimelblatt B.J., Carraccio T.R., Silverman H.M., Simon G.I., Beck G.J.: Cimetidine-theophylline interaction. Report of four patients. *Ann. Allergy* 1982; 48, 100-102.
34. Williams S.J., Baird-Lambert J.A., Farrell G.C.: Inhibition of theophylline metabolism by interferon. *Lancet* 1987; ii, 939-41.
35. Naline E., Sanceaume M., Pays M., Advenier C.: Application of theophylline metabolite assays to the exploration of liver microsome oxidative function in man. *Fundam. Clin. Pharmacol* 1988; 2, 341-51.
36. Loi C.-M., Wei X., Vestal R.E.: Inhibition of theophylline metabolism by mexiletine in young male and female nonsmokers. *Clin. Pharmacol. Ther* 1991; 49, 571-80.
37. Lee B.L., Dohrmann M.L.: Theophylline toxicity after propafenone treatment: evidence for drug interaction. *Clin. Pharmacol. Ther* 1992; 51, 353-5.
38. Rybak M.J., Bowles S.K., Chandraseker P.H., Edwards D.J.: Increased theophylline concentrations secondary to ciprofloxacin. *Drug. Intell. Clin. Pharm* 1987; 21, 879-81.
39. Davies B.I., Maesen F.P.V., Teengs J.P.: Serum and sputum concentrations of enoxacin after single oral dosing in a clinical and bacteriological study. *J. Antimicrob. Chemother* 1984; 14 (Suppl C), 83
40. Matuschka P.R., Vissing RS.: Clinafloxacin-theophylline drug interaction. *Ann. Pharmacother.* 1995; 29, 378-80.
41. Grasela T.H., Dreis M.W.: An evaluation of the quinolone-theophylline interaction using the Food and Drug Administration spontaneous reporting system. *Arch. Intern. Med* 1992; 152, 617-621.

42. Committee on Safety of Medicines/Medicines Control Agency. Fluvoxamine increases plasma theophylline levels. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1994; 20, 12.
43. Pokrajac M., Simić D., Varagić V.M.: Pharmacokinetics of theophylline in hyperthyroid and hypothyroid patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1987; 33, 483-6.
44. Colli A., Buccino G., Cocciolo M., Parravicini R., Elli G.M., Scaltrini G.: Ticlopidine-theophylline interaction. *Clin. Pharmacol. Ther* 1987; 41, 358-62.
45. Perault M.C., Griesemann E., Bouquet S., Lavoisy J., Vandell B.: A study of the interaction of viloxazine with theophylline. *Ther. Drug. Monit.* 1989; 11, 520-2.
46. Granneman G.R., Braeckman R.A., Locke C.S., Cavanaugh J.H., Dubé L.M., Awni W.M.: Effect of zileuton on theophylline pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* 1995; 29 (Suppl 2), 77-83.
47. Niemand D., Martinell S., Arvidsson S., Svedmyr N., Ekström-Jodal B.: Aminophylline inhibition of diazepam sedation: is adenosine blockade of GABA-receptors the mechanism? *Lancet* 1984; i, 463-4.
48. Perry P.J., Calloway R.A., Cook B.L., Smith R.E.: Theophylline precipitated alterations of lithium clearance. *Acta. Psychiatr. Scand* 1984; 69, 528-37.
49. Taylor J.W., Hendeles L., Weinberger M., Lyon L.W., Wyatt R., Riegelman S.: The interaction of phenytoin and theophylline. *Drug. Intell. Clin. Pharm.* 1980; 14, 638.
50. Pasic J., Jackson S.H.D., Johnston A., Peverel-Cooper C.A., Turner P., Downey K., Chaput de Saintonge D.M.: The interaction between chronic oral slow-release theophylline and single-dose intravenous erythromycin. *Xenobiotica* 1987; 17, 493-7.
51. Shah P., Dhurjon L., Metcalfe T., Gibson J.M.: Acute angle closure glaucoma associated with nebulised ipratropium bromide and salbutamol. *BMJ* (1992) 304, 40-1.
52. Salmeron S., Guerin J.C., Godard P., Renon D., Henry-Amar M., Duroux P., Taytard A.: High doses of inhaled corticosteroids in unstable chronic asthma. A multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989 140(1):167-71
53. Caramori G., Adcock I.: Pharmacology of airway inflammation in asthma and COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16(5):247-77.
54. Uribe M., Casian C., Rojas S., Sierra J.G., Go V.L.: Decreased bioavailability of prednisone due to antacids in patients with chronic active liver disease and healthy volunteers. *Gastroenterology*, 1981; 80(4):661-5.
55. Naggar V.F., Gouda M.W., Khalil S.A.: Effect of concomitant administration of magnesium trisilicate on GI absorption of dexamethasone in humans. *J. Pharm. Sci.* 1978; 67, 1029-30.
56. Bartoszek M., Bremner A.M., Szeffer S.J.: Prednisolone and methylprednisolone kinetics in children receiving anticonvulsant therapy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1987; 42, 424-32.
57. Stjernholm M.R., Katz H.F.: Effects of dipehnyhydantoin, phenobarbital, and diazepam on the metabolism of methylprednisolone and its sodium succinate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1975; 41, 887-93.
58. Olivesi A.: Modified elimination of prednisolone in epileptic patients on carbamazepine monotherapy, and in women using low-dose oral contraceptives. *Biomed. Pharmacother.* 1986; 40, 301-8.
59. Johansson C., Adamsson U., Stierner U., Lindsten T.: Interaction of cholestyramine on the uptake of hydrocortisone in the gastrointestinal tract. *Acta. Med. Scand.* 1978; 204, 502-12.
60. Varis T., Kivistö K.T., Neuvonen P.J.: The effect of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral prednisolone. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 56, 57-60.
61. Falcoz C., Lawlor C., Hefting N.R., Borgstein N.G., Smeets F.W.M., Wemer J., Jonkman J.H.G., House F.: Effects of CYP3A4 inhibition by ketoconazole on systemic activity of inhaled fluticasone propionate and budesonide. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (Suppl 25), 175S-176S.
62. Rae S.A., Williams I.A., English J., Baylis E.M.: Alteration of plasma prednisolone levels by indomethacin and naproxen. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1982; 14, 459-61.
63. Brooks S.M., Sholiton L.J., Werk E.E., Altenau P.: The effects of ephedrine and theophylline on dexamethasone metabolism in bronchial asthma. *J. Clin. Pharmacol.* 1977; 17, 308.
64. Bergrem H., Refvem O.K.: Altered prednisolone pharmacokinetics in patients treated with rifampicin. *Acta. Med. Scand* 1983; 213, 339-43.
65. Chung D.K., Koenig M.G.: Reversible cardiac enlargement during treatment with amphotericin B and hydrocortisone. Report of three cases. *Am. Rev. Respir. Dis* 1971; 103, 831-41.
66. Graham G.G., Champion G.D., Day R.O., Paul P.D.: Patterns of plasma concentrations and urinary excretion of salicylate in rheumatoid arthritis. *Clin. Pharmacol. Ther* 1977; 22, 410-20.
67. Carson J.L., Strom B.L., Schinnar R, Sim E., Maislin G., Morse M.L.: Do corticosteroids really cause upper GI bleeding? *Clin. Res.* 1987; 35, 340A.
68. Paver K.: Complications from combined oral tetracycline and oral corticoid therapy on acne vulgaris. *Med. J. Aust.* 1970; 1, 509.
69. Manchon N.D., Bercoff E., Lemarchand P., Chassagne P, Senant J, Bourreille J.: Fréquence et gravité des interactions médicamenteuses dans une population âgée: étude prospective concernant 63 malades. *Rev. Med. Interne* 1989 10, 521-5.
70. LaForce C.F., Szeffer S.J., Miller M.F., Ebling W, Brenner M.: Inhibition of methylprednisolone elimination in the presence of erythromycin therapy. *J. Allergy. Clin. Immunol* 1983; 72, 34-9.
71. Joseph M.R.: Vaccination of patients on steroid therapy. *Med. J. Aust.* 1974; 2, 181.
72. David D.S., Cheigh J.S., Braun D.W., Fotino M., Stenzel K.H., Rubin A.L.: HLA-A28 and steroid-induced diabetes in renal transplant patients. *JAMA* 1980; 243, 532-3.
73. Eradiri O., Jamali F., Thomson A.B.R.: Interaction of metronidazole with phenobarbital, cimetidine, prednisone, and sulfasalazine in Crohn's disease. *Biopharm. Drug. Dispos.* 1988; 9, 219-27.
74. Eradiri O., Jamali F., Thomson A.B.R.: Interaction of metronidazole with phenobarbital, cimetidine, prednisone, and sulfasalazine in Crohn's disease. *Biopharm. Drug. Dispos.* 1988; 9, 219-27.
75. Fergusson R.J., Scott C.M., Rafferty P., Gaddie J.: Effect of prednisolone on theophylline pharmacokinetics in patients with chronic airflow obstruction. *Thorax.* 1987 42, 195-8.
76. Accolate (Zafirlukast). AstraZeneca. Summary of product characteristics, October 2001.
77. Vivian J.C. Liability for drug-drug interaction. *U. S. Pharm.* 1996; 21:93-95.
77. [http://www.rxlist.com/cgi/generic/zileuton\\_ad.htm](http://www.rxlist.com/cgi/generic/zileuton_ad.htm), dostopano 12.sept.2005