

Wpływ glikoproteiny P oraz wybranych izoenzymów cytochromu P-450 na azolowe leki przeciwgrzybicze

The influence of P-glycoprotein and certain cytochrome P-450 isoenzymes on antimycotic azoles

Małgorzata Jeziorna¹, Adam Klimowicz¹, Stanisława Bielecka-Grzela²

¹Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Dermatologicznej Katedry Chorób Skórnych i Wenerycznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, kierownik Pracowni: dr hab. n. med. Adam Klimowicz, prof. PAM

²Samodzielna Pracownia Dermatologii Estetycznej Katedry Chorób Skórnych i Wenerycznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, kierownik Pracowni: dr hab. n. med. Stanisława Bielecka-Grzela, prof. PAM

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 6: 533–538

Streszczenie

Podawane ogólnie azolowe leki przeciwgrzybicze są obecnie szeroko stosowane zarówno w terapii grzybic powierzchownych, jak i układowych. Podobnie jak większość substancji leczniczych, również i te preparaty mogą powodować działania niepożądane oraz interakcje lekowe. W większości tych procesów kluczową rolę odgrywają białko transportujące – glikoproteina P, oraz enzymy metabolizujące cytochrom P-450. Mogą one być przyczyną interakcji o charakterze farmakokinetycznym, poprzez wpływ na procesy uwalniania substancji czynnej z postaci leku, wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu czy wydalania określonych substancji, oraz farmakodynamicznym, prowadząc do zmiany wyniku działania leku. Jednoczesne stosowanie dwóch lub więcej substancji leczniczych, które mogą być substratami, induktorami lub inhibitorami glikoproteiny P, oraz izoenzymów cytochromu P-450 może wpływać na zmianę stężenia leków, a tym samym prowadzić do zmienionego efektu ich działania klinicznego. Azolowe leki przeciwgrzybicze należą do grupy substratów, induktorów oraz inhibitorów enzymów cytochromu P-450, głównie jego izoenzymu CYP3A4. Glikoproteina P bierze również udział w procesie wchłaniania, dystrybucji oraz eliminacji azoli. Leki z tej grupy mogą być jednocześnie inhibitorami tego białka. W niniejszym artykule przedstawiono najistotniejsze interakcje zachodzące przy udziale glikoproteiny P oraz izoenzymów cytochromu P-450, w jakich mogą brać udział azolowe leki przeciwgrzybicze, zmieniając zarówno siłę działania przeciwgrzybiczego azoli, jak i stężenie wielu podawanych leków.

Słowa kluczowe: azolowe leki przeciwgrzybicze, glikoproteina P, CYP3A4.

Abstract

Systemic antifungal drugs are widely used to treat superficial dermatomycosis as well as invasive fungal infections. Similarly to other therapeutic agents, these compounds may also cause adverse effects and drug-drug interactions. In the majority of these processes transmembrane transporter P-glycoprotein and cytochrome P-450 isoenzymes are involved. They may be responsible for pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions via either the influence on liberation, absorption, distribution, metabolism and excretion or on the modification of the treatment results. Co-administration of two or more drugs that may be substrates, inducers or inhibitors of P-glycoprotein and cytochrome P-450 isozymes can lead to alteration of the drug concentrations in biological fluids and – as a consequence – modification of clinical effects. Azole antifungals may act as substrates, inducers or inhibitors of cytochrome P-450 enzymes, mainly CYP3A4, as well as of P-glycoprotein, involved in absorption, distribution and elimination of these drugs. In this paper the most important interactions due to their application in humans are presented. They may affect not only the antifungal effect of azoles, but also the action of co-administered drugs.

Key words: azole antifungals, P-glycoprotein, CYP3A4.

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Adam Klimowicz, prof. PAM, Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Dermatologicznej Katedry Chorób Skórnych i Wenerycznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, ul. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin, tel. +48 91 466 16 28, faks +48 91 466 12 56, e-mail: adklim@sci.pam.szczecin.pl

Zwiększająca się w ostatnich latach liczba zakażeń grzybiczych stanowi ważny problem diagnostyczny oraz terapeutyczny. Wzrost liczby zachorowań dotyczy zarówno infekcji skóry, włosów, paznokci, jak i zagrażających życiu zakażeń narządowych u chorych z zaburzoną odpornością. W leczeniu grzybic stosowany jest obecnie szeroki zakres preparatów zarówno znanych od dawna, jak i ostatnio wprowadzonych do leczenia, o różnych mechanizmach działania. Nowa generacja leków antymikotycznych zastępuje starsze, takie jak gryzeofulwina i ketokonazol [1]. Największą grupą preparatów przeciwgrzybiczych są obecnie leki azolowe. Wykazują one działanie grzybostatyczne lub grzybobójcze. Mechanizm ich działania polega na wiązaniu z układem cytochromu P-450 oraz blokowaniu syntezy ergosterolu poprzez hamowanie hydroksylacji oraz demetylacji produktów występujących w procesie jego syntezy. Prowadzi to do uszkodzenia błony komórkowej grzyba [2]. Azole dzieli się na dwie grupy w zależności od liczby atomów azotu w pierścieniu azolowym – imidazole, zawierające dwa atomy azotu, i triazole, o trzech atomach tego pierwiastka [3]. Do imidazoli zalicza się m.in. ketokonazol, klotrimazol, bifonazol, mikonazol, natomiast do triazoli – flukonazol oraz itraconazol (ryc. 1).

Podobnie jak preparaty wprowadzone wcześniej do leczenia, również leki przeciwgrzybicze nowej generacji mogą powodować działania niepożądane oraz interakcje lekowe. Należy pamiętać, że do rozwoju zakażeń grzybiczych predysponują choroby podstawowe, np. cukrzyca, leczenie immunosupresyjne, antybiotykoterapia i steroidoterapia. Pacjentów leczonych z powodu grzybiczy powierzchownej lub układowej często poddaje się wielokierunkowej terapii, co może powodować interakcje o różnych skutkach. W przeciwieństwie do działań niepożądanych, które na ogół trudno przewidzieć, interakcje lekowych w wielu przypadkach można uniknąć [4].

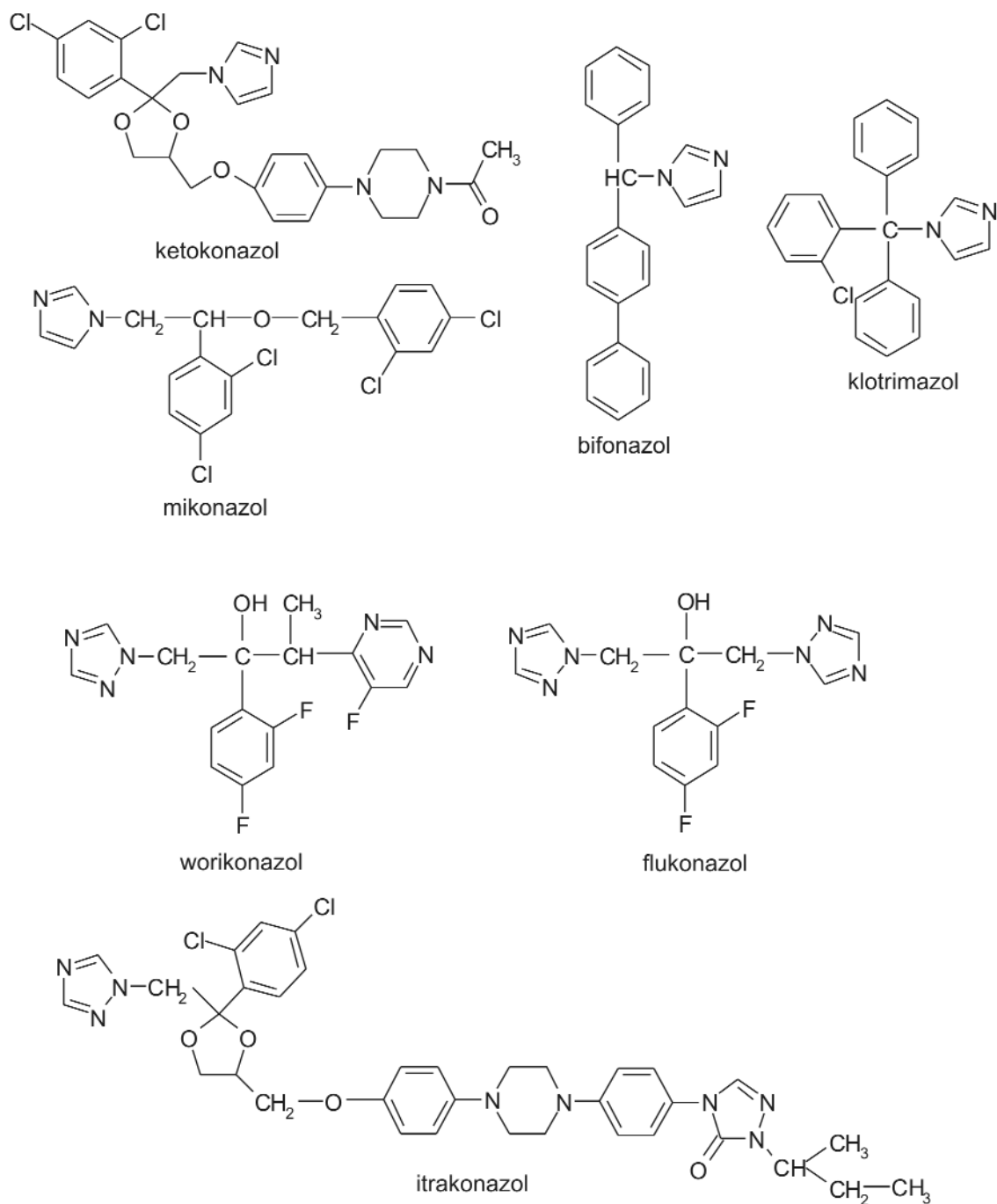
Wzajemne interakcje leków mogą mieć zarówno charakter farmakokinetyczny, jak i farmakodynamiczny. Oddziaływania farmakokinetyczne wpływają na procesy uwalniania substancji czynnej z postaci leku, wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu oraz wydalania określonych substancji i/lub ich metabolitów. Interakcje farmakodynamiczne prowadzą do zmiany wyniku działania leku. Do najczęstszych przyczyn zmienionego efektu klinicznego danego preparatu należą m.in.: zwiększona lub zmniejszona biodostępność leku podawanego pozanaczyniowo, konkurencyjne wiązanie substancji leczniczej z białkami osocza, zaburzona sekrecja i zmieniona biotransformacja. Większość tych procesów farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych w organizmie może być związana także z białkami transportującymi, do których zalicza się m.in. glikoproteinę P, oraz z enzymami odpowiadającymi za metabolizm danego leku, w tym izoenzymami cytochromu P-450.

Odpowiedzialne za oksydację większości leków enzymy cytochromu P-450 są umiejscowione w siateczce en-

doplazmatycznej retikulum wielu komórek, jednak największe ich stężenie stwierdzono w hepatocytach. Oksydacja ok. 90% leków zachodzi przy udziale sześciu głównych izoenzymów, tj. CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oraz CYP3A4 [5]. Stosowane preparaty farmaceutyczne mogą być substratami wspomnianych enzymów, ale mogą również wywierać wpływ na ich działanie jako induktory lub inhibitory. Wzajemne interakcje lekowe zależą więc od aktywności enzymów względem tych preparatów [6]. Istotny wpływ na izoenzymy cytochromu P-450 mogą mieć również inne substancje chemiczne, pokarmy (np. sok grejpfrutowy), czynniki środowiskowe (np. palenie papierosów) oraz czynniki genetyczne (polimorfizm genetyczny wpływający na ekspresję poszczególnych genów kodujących określone izoenzymy).

Azolowe leki przeciwgrzybicze są również metabolizowane przy udziale tych enzymów. Ketokonazol jest substratem, a także najsilniejszym inhibitorem izoenzymu CYP3A4. Również itraconazol jest metabolizowany przez CYP3A4. Flukonazol oraz worikonazol są metabolizowane przez izoenzymy CYP2C19, CYP2C9 oraz CYP3A4, natomiast jedynie 2% dawki posakonazolu ulega oksydacji katalizowanej przez enzymy cytochromu P-450, pozostała część jest metabolizowana poprzez sprzężanie z kwasem glukuronowym [7].

Obok biotransformacji interakcje leków mogą zachodzić również na poziomie transportu substancji przez błony komórkowe. Jednym z najlepiej poznanych czynników wpływających na transport leków jest glikoproteina P [8]. Należy ona do rodziny białek ABC (*ATP Binding Cassette*), wykorzystujących energię adenosynotrifosforanu (ATP) do transportu substancji przez błony komórkowe. Obecność glikoproteiny P w komórkach śródbłonna bariery krew–mózg zapobiega neurotoksycznemu działaniu leków. W komórkach kanalików żółciowych oraz w rąbku szczołeczkowym cewek proksymalnych nerek uczestniczy ona w eliminacji substancji leczniczych. Glikoproteina P reguluje ponadto penetrację związków przez błonę komórkową do komórek docelowych dla leków [9–11]. Wśród inhibitorów oraz induktorów tego białka jest wiele związków o różnym działaniu farmakologicznym (tab. 1.). W liniach komórkowych z nadekspresją glikoproteiny P itraconazol oraz ketokonazol hamowały funkcję glikoproteiny P w 50% [14]. Aktywność tego transportera może być również uwarunkowana genetycznie. U ludzi ze zmutowaną formą glikoproteiny P, np. u homozygot 3435TT genu *MDR1*, jej ekspresja w przewodzie pokarmowym jest mniejsza w porównaniu z osobami heterozygotycznymi oraz homozygotycznymi niezmutowanymi [15]. Mniejsza aktywność tego białka, odpowiedzialnego za zwrotne wydalanie leków do światła jelita oraz eliminację nerkową, powoduje zwiększenie stężenia niektórych leków podawanych doustnie. Substratami glikoproteiny P jest większość leków będących jednocześnie substratami CYP3A4, w tym również wymienione wcześniej azolowe leki przeciwgrzybicze [16]. Oba te białka wydają się więc działać



Ryc. 1. Wzory chemiczne wybranych azolowych leków przeciwgrzybiczych

synergistycznie w regulacji procesu absorpcji i dystrybucji leków. Należy dodać, że nawet niewielkie dawki podanych doustnie inhibitorów CYP3A4 lub glikoproteiny P mogą spowodować wystąpienie działań niepożądanych w obrębie jelit w większym stopniu niż w obrębie wątroby [17].

Wchłanianie substancji leczniczej z przewodu pokarmowego zależy od jej właściwości fizykochemicznych, warunków panujących w przewodzie pokarmowym, m.in. pH soku żołądkowego, objętości oraz kaloryczności posiłku. Azolowe leki przeciwgrzybicze są słabymi zasadami, rozpuszczającymi się wolniej w środowisku zasadowym. Istot-

Tab. 1. Wybrane substraty, inhibitory i induktory glikoproteiny P istotne z dermatologicznego punktu widzenia (wg [6, 12, 13])

Glikoproteina P		
substraty	inhibitory	induktory
aldosteron	amiodaron	amiodaron
amitryptylina	atorwastatyna	cetyryzyna
chloramfenikol	chloramfenikol	cyklosporyna A
chlorochina	chlorochina	deksametazon
cymetydyna	chlorpromazyna	diltiazem
cyklosporyna A	cyklosporyna A	erytromycyna
cyprofloksacyna	diltiazem	insulina
deksametazon	erytromycyna	morfina
digoksyna	fluorouracyl	nifedipina
diltiazem	hydrokortyzon	prednizolon
erytromycyna	itakonazol	rifampicyna
flukonazol	ketokonazol	ritonawir
fluorouracyl	klotrimazol	takrolimus
hydrokortyzon	loratadyna	tamoksifen
itakonazol	lidokaina	werapamil
loperamid	metadon	
metadon	metotreksat	
metotreksat	midazolam	
midazolam	ritonawir	
morfina	sok grejpfrutowy	
ofloksacyna	tamoksifen	
prednizolon	takrolimus	
ritonawir	terfenadyna	
takrolimus	trimetoprim	
terfenadyna	werapamil	
tetracyklina	ziele dziurawca	
werapamil		
ziele dziurawca		

ny wpływ na absorpcję itakonazolu oraz ketokonazolu ma pH soku żołądkowego. Nie należy związków tych podawać z lekami podwyższającymi pH soku żołądkowego, takimi jak blokery receptora H₂, inhibitory pompy protonowej czy sukralfat. W razie konieczności łącznego stosowania tych preparatów należy je podawać co najmniej 2 godz. po przyjęciu ketokonazolu lub itakonazolu [18]. Wchłanianie tych leków można również zwiększyć, przyjmując je łącznie z napojami zakwaszającymi, takimi jak

coca-cola, lub z posiłkiem wysokotłuszczowym. Zaobserwowano, że pH soku żołądkowego nie wywiera wpływu na rozpuszczalność oraz wchłanianie flukonazolu oraz worikonazolu [7]. Na biodostępność flukonazolu nie wpływa pokarm, zmiana pH oraz czas przebywania leku w żołądku, natomiast w przypadku worikonazolu posiłek wysokotłuszczowy obniża jego biodostępność [19].

Azolowe leki przeciwgrzybicze mogą również wchodzić w interakcje z wieloma pokarmami. Wśród pacjentów coraz powszechniejsze staje się jednoczesne stosowanie preparatów ziołowych, suplementów diety, środków leczniczych proponowanych przez medycynę alternatywną. Spośród pokarmów największą dotychczas liczbę interakcji odnotowano w stosunku do soku grejpfrutowego. Bioflawonoidy zawarte w tym soku, takie jak naringenina oraz kwercetyna, hamują izoenzym CYP3A4, co znacznie zwiększa stężenie przyjmowanych jednocześnie leków z grupy azoli. Efekt ten jest najsilniejszy, gdy sok spożywa się 30–60 min przed przyjęciem leku [20]. Stosunkowo często stosowany wyciąg z ziela dziurawca może powodować zmniejszoną biodostępność wielu leków, m.in. azolowych leków przeciwgrzybiczych, poprzez indukcję zarówno glikoproteiny P, jak i izoenzymu CYP3A4 [21]. Do innych substancji ziołowych wpływających na CYP3A4 lub glikoproteinę P należą także: czosnek, żeń-szeń, oset mleczny oraz tarczycza bajkalska [6].

W przypadku azoli, które są metabolizowane przy udziale cytochromu P-450, wszystkie związki aktywujące bądź blokujące te izoenzymy mogą oddziaływać na stężenie leku przeciwgrzybiczego. Zmniejszenie stężenia ketokonazolu o ok. 80% obserwowano w trakcie jednoczesnej terapii rifampicyną, izoniazidem, fenytoiną i karbamazepiną. Było to spowodowane indukcją izoenzymów cytochromu P-450, która powodowała przyspieszony metabolizm ketokonazolu [22]. Z kolei zwiększenie stężenia azolowych leków przeciwgrzybiczych w surowicy mogą powodować leki będące inhibitorami glikoproteiny P, takie jak: werapamil, erytromycyna czy chlorpromazyna.

Jak wspomniano wcześniej, ketokonazol oraz itakonazol są również silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4. Ich jednoczesne podawanie z lekami, będącymi substratami tego izoenzymu, może prowadzić do wielu interakcji lekowych, często groźnych w skutkach. Substancjami metabolizowanymi przez CYP3A4 są m.in.: terfenadyna, fenytoina, cizapryd, warfaryna i cyklosporyna (tab. 2.). Hamowanie metabolizmu terfenadyny jest jedną z najgroźniejszych w skutkach interakcją tych azoli. Jednoczesne podanie tych leków powodowało wydłużenie odcinka QT średnio o 82 ms [23]. Prowadzi to do groźnych zaburzeń czynności serca. Podobne objawy mogą wystąpić w przypadku interakcji z cizaprydem oraz astemizolem. Azolowe leki przeciwgrzybicze hamują również metabolizm cyklosporyny oraz takrolimusu przez CYP3A4 [24]. W przypadku jednoczesnego podawania ketokonazolu i cyklosporyny zanotowano zwiększone stężenie cyklosporyny w osoczu, co powoduje jej działanie nefrotoksyczne.

Przy jednoczesnym stosowaniu obu tych leków należy bezwzględnie monitorować stężenie cyklosporyny we krwi. U pacjentów po transplantacji narządów wzajemne interakcje cyklosporyny i stosowanych często osłonowo azolowych leków przeciwgrzybiczych wykorzystuje się w celu obniżenia kosztów terapii. Podczas przyjmowania itraconazolu możliwa była redukcja o ok. 48% dziennej dawki cyklosporyny [25]. W przypadku takrolimusu jednoczesne podawanie itraconazolu umożliwia również redukcję dawki takrolimusu z 16 do 6 mg dziennie [26]. Ketokonazol i itraconazol wpływają także na metabolizm benzodiazepin. Leki, takie jak midazolam i triazolam, podlegają reakcji oksydacji katalizowanej przez CYP3A4. Hamowanie tych reakcji przez ketokonazol i itraconazol prowadzi do niemal 4-krotnego zwiększenia stężenia benzodiazepin w surowicy oraz 2–3-krotnego wydłużenia ich czasu półtrwania, a tym samym nadmiernej lub wydłużonej sedacji pacjentów [24]. W przypadku konieczności jednoczesnej terapii azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi oraz benzodiazepinami należy rozważyć zastosowanie benzodiazepin krótko działających. Stosowanie azolowych leków przeciwgrzybiczych oraz inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w szczególności atorwastatyny, lowastatyny oraz simwastatyny, prowadzi również do zahamowania ich metabolizmu oraz zwiększenia stężenia, co może prowadzić do miopatii. Odnotowano kilka przypadków rhabdomyolizy u pacjentów leczonych jednocześnie itraconazolem i simwastatyną lub lowastatyną. Itraconazol ma jednak bardzo niewielki wpływ na metabolizm prawastatyny, innego inhibitora HMG-CoA [27]. Podczas jednoczesnego stosowania itraconazolu i nifedypiny obserwowano działania niepożądane, takie jak obrzęki obwodowe oraz hipotensja. Objawy te były spowodowane zwiększonym stężeniem nifedypiny w osoczu, której metabolizm został zahamowany przez itraconazol. W przypadku pacjentów leczonych antagonistami kanału wapniowego oraz azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi zaleca się monitorowanie w kierunku wystąpienia działań niepożądanych.

Mniej znaną interakcją azoli jest hamowanie metabolizmu bardzo szeroko stosowanych leków steroidowych. Powszechnie wiadomo, że leki z grupy azoli hamują bezpośrednio syntezę kortyzolu w nadnerczach. Jest to jednak możliwe tylko w przypadku przewlekłej terapii dużymi dawkami azoli. Wykazano również, że itraconazol przyjmowany w niewielkich dawkach hamuje metabolizm podawanego doustnie lub dożylnie metyloprednizolonu i deksametazonu. Po podaniu doustnym metyloprednizolonu, po wcześniejszym dawkowaniu przez 4 dni itraconazolu w dawce 200 mg dziennie, stwierdzono znamienne wyższą biodostępność tego steroidu oraz 2-krotne wydłużenie czasu półtrwania w porównaniu z grupą, która otrzymała pojedynczą dawkę metyloprednizolonu [28].

Substratami enzymu CYP3A4 jest również wiele substancji z grupy opiatów. Poprzez CYP3A4 jest metabolizowana np. kokaina do norkokainy, a także metadon i tetra-

Tab. 2. Wybrane substraty, inhibitory i induktory izoenzymu CYP3A4 istotne z dermatologicznego punktu widzenia (wg [6, 12, 13])

Izoenzym CYP3A4		
substraty	inhibitory	induktory
amiodaron	cyklosporyna A	dapson
amitryptylina	diltiazem	deksametazon
chlorochina	erytromycyna	fenobarbital
cyklosporyna A	flukonazol	fenytoina
dapson	itraconazol	karbamazepina
deksametazon	ketokonazol	prednizolon
diazepam	klarytromycyna	rifampicyna
diltiazem	klotrimazol	ziele dziurawca
erytromycyna	kofeina	
karbamazepina	lidokaina	
klarytromycyna	omeprazol	
lidokaina	ritonawir	
loratadyna	sok grejpfrutowy	
midazolam	tamoksifen	
nifedypina	werapamil	
ritonawir		
takrolimus		

hydrokanabinol, będący aktywnym składnikiem marihuany [6]. Podanie kokainy łącznie z ketokonazolem może zwiększyć jej działanie toksyczne.

Ketokonazol oraz itraconazol, będące substratami dla glikoproteiny P, mogą być również jej inhibitorami. Zmniejszając jej aktywność, mogą zwiększać biodostępność innych leków, takich jak: glikozydy naparstnicy, β -adrenolityki i antybiotyki makrolidowe. Powoduje to wzrost stężenia tych leków do poziomów toksycznych, a tym samym wystąpienie wielu działań niepożądanych. Szczególnie groźne może okazać się to w przypadku stosowania digoksyny, która wymaga ścisłego monitorowania jej stężenia w surowicy. Związek ten jest wydalany przez nerki w postaci niezmięnionej przy udziale glikoproteiny P. Itraconazol redukuje klirens nerkowy digoksyny o ok. 20%. Zwiększenie stężenia digoksyny w surowicy do poziomów toksycznych może powodować zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca [27].

Flukonazol jest lekiem hamującym głównie izoenzym CYP2C9, natomiast duże dawki (powyżej 800 mg) mogą hamować CYP3A4. Ze względu na wydalanie przez nerki nie powinien być on podawany łącznie z lekami nefrotoksycznymi [3]. Hamując biotransformację związków metabolizowanych przez CYP2C9, flukonazol zwiększa stężenie fenytoiny, często do poziomu toksycznego. Izoenzym CYP2C9 jest również odpowiedzialny za hydroksylację war-

faryny. Flukonazol hamuje metabolizm S-warfaryny do 70%, co zwiększa wskaźnik INR do 38% [29]. Wymaga to częstszego monitorowania czasu protrombinowego podczas terapii pochodnymi kumaryny i flukonazolem. Flukonazol utrudnia ponadto kontrolę cukrzycy u chorych leczonych pochodnymi sulfonilomocznika, zwiększając stężenie tolbutamidu, glipizydu oraz glibenklamidu w surowicy. U pacjentów leczonych flukonazolem i lekiem z grupy pochodnych sulfonilomocznika znacznie częściej mogą występować objawy hipoglikemii. Flukonazol oraz worikonazol, hamując enzym CYP2C9, zwiększają również stężenie w osoczu stosowanego stosunkowo często leku – ibuprofenu, wydłużając jego czas półtrwania o ok. 43% [30].

Podsumowując, działanie azolowych leków przeciwgrzybiczych zależy od wielu różnorodnych czynników, takich jak uwalnianie z postaci leku, wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie i działanie farmakodynamiczne. Wiele istotnych interakcji z udziałem leków z tej grupy może być spowodowanych działaniem białek transportujących, np. glikoproteiny P, oraz enzymów odpowiedzialnych za metabolizm, w tym izoenzymów cytochromu P-450. Znajomość interakcji leków jest szczególnie ważna w przypadku koniecznej polipragmazji. Interakcje te mogą zmieniać stężenie, a tym samym siłę działania zarówno azoli, jak i innych podawanych jednocześnie leków. Mogą one być również przyczyną działań niepożądanych, których można uniknąć poprzez dobór odpowiednich środków leczniczych.

Piśmiennictwo

- Nowicki R. Bezpieczeństwo doustnych leków przeciwgrzybiczych stosowanych w leczeniu grzybic powierzchniowych. *Zakażenia* 2004; (1): 31-6.
- Budak A. Farmakoterapia grzybic powierzchniowych i narządowych. *Farm Pol* 2007; 63: 304-12.
- Passowicz-Muszyńska E, Jankowska R, Weryńska B. Nowe leki przeciwgrzybicze stosowane w terapii grzybic głębokich. *Mikol Lek* 2007; 14: 137-41.
- Tey HL, Tian EL, Tan AW. Drug interactions in dermatological practice. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 541-50.
- Shapiro LE, Shear NH. Drug interactions/P450. *Curr Probl Dermatol* 2001; 5: 141-52.
- Pal D, Mitra AK. CYP3A4 and MDR mediated interactions in drug therapy. *Clin Res Regul Affairs* 2006; 23: 125-63.
- Gubbins PO. Drug-drug interactions of antifungal agents of importance in dermatology. *Curr Med Liter Dermatol* 2008; 13: 1-13.
- Jakoniuk D. Rola transportu błonowego w zjawisku oporności wielolekowej. *Post Biol Komórki* 2004; 31: 703-15.
- Prandota J. Farmakogenetyka w gastroenterologii klinicznej i hepatologii. *Pediat Pol* 2005; 80: 791-809.
- Ho RH, Kim RB. Transporters and drug therapy: Implications for drug disposition and disease. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 260-77.
- Kaczmarek M, Kurzawski M, Drożdżik M. Transportery leków. *Probl Ter Monitorowanej* 2008; 19: 49-58.
- Balaysac D, Authier N, Cayre A, Coudore F. Does inhibition of P-glycoprotein lead to drug-drug interactions? *Toxicol Lett* 2005; 156: 319-29.
- Zhou SF, Xue CC, YuXQ, et al. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 687-710.
- Wang E, Lew K, Casciano CN, et al. Interaction of common azole antifungals with P glycoprotein. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 160-5.
- Drożdżik M, Drożdżik A, Myśliwiec K. Rola glikoproteiny P w transporcie leków. *Farm Pol* 2003; 59: 115-8.
- Zhou SF. Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4. *Curr Drug Metab* 2008; 9: 310-22.
- Tachibana T, Kato M, Watanabe T, et al. Method for predicting the risk of drug-drug interactions involving inhibition of intestinal CYP 3A4 and P-glycoprotein. *Xenobiotica* 2009; 39: 430-43.
- Maleszka R. Leki przeciwgrzybicze stosowane w dermatologii. *Dermatologica* 2002; (2): 61-6.
- Piotrowicz J, Zachwieja Z. Leki przeciwgrzybicze. W: *Leki i pożywienie – interakcje*. Zachwieja Z. (red.). MedPharm Polska, Wrocław 2008; 322-6.
- Singer MI, Shapiro LE, Shear NH. Cytochrome P-450 3A: interactions with dermatologic therapies. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 765-71.
- Szakács G, Váradi A, Ozvegy-Laczka C, Sarkadi B. The role of ABC transporters in drug absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADME-Tox). *Drug Discov Today* 2008; 13: 379-93.
- Tucker RM, Denning DW, Hanson LH, et al. Interactions of azoles with rifampin, phenytoin and carbamazepine: in vitro and clinical observations. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 165-74.
- Owens RC Jr. QT prolongation with antimicrobial agents: understanding the significance. *Drugs* 2004; 64: 1091-124.
- Gregg CR. Drug interactions and anti-infective therapies. *Am J Med* 1999; 106: 227-36.
- Florea NR, Capitano B, Nightingale CH, et al. Beneficial pharmacokinetic interaction between cyclosporine and itraconazole in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2003; 35: 2873-7.
- Kramer MR, Merin E, Rudis E, et al. Dose adjustment and cost of itraconazole prophylaxis in lung transplant recipients receiving cyclosporine and tacrolimus (FK506). *Transplant Proc* 1997; 29: 2657-9.
- Stroli Benedetti M, Bani M. Metabolism-based drug interactions involving oral azole antifungals in humans. *Drug Metab Rev* 1999; 31: 665-717.
- Lebryn-Vignes B, Corbrion Areher V, Diquet B, et al. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of prednisolone and methylprednisolone and cortisol secretion in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 443-50.
- Black DJ, Kunze KL, Wienkers LC. Warfarin-fluconazole. II. A metabolically based drug interaction: in vivo studies. *Drug Metab Dispos* 1996; 24: 422-8.
- Hynninen VV, Olkkola KT, Leino K, et al. Effects of the antifungals voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of S (+)- and R (-)-ibuprofen. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1967-72.