Azolová antimykotika: mechanizmy lékových interakcí

Lucie Krausová[1], Jiří Grim[2], Petr Pávek[1]

[1]Katedra farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

[2]Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Léčba fungálních onemocnění prošla dlouhodobým vývojem a vzhledem k narůstající četnosti systémových mykóz s vysokou mortalitou je hledání optimálních léčiv i farmakoterapeutických postupů stále aktuální. Ve srovnání s minulostí máme v současné době k dispozici léky výrazně účinnější s menším rizikem nežádoucích účinků. Významný vývoj ve smyslu omezení nežádoucích účinků a zvýšení selektivity k patogenu zaznamenala také skupina azolových antimykotik. Přesto farmakoterapii systémových mykóz nadále komplikuje řada lékových interakcí, které se mohou vyskytnout až u 95 % hospitalizovaných pacientů léčených kombinací azolových antimykotik s dalšími látkami. Nejdůležitějším a nejlépe prostudovaným mechanizmem lékových interakcí azolových antimykotik je inhibice biotransformačních enzymů cytochromu P450 (CYP). Ovšem v minulých letech byly navíc studovány a popsány i další mechanizmy lékových interakcí těchto látek na úrovni farmakokinetiky. Jedná se především o inhibici membránových transportních proteinů, zejména P-glykoproteinu (P-gp), a ovlivnění exprese genů pro biotransformační enzymy prostřednictvím pregnanového X receptoru (PXR), především CYP3A4.

V tomto přehledovém článku se zaměříme na poslední dva zmíněné mechanizmy lékových interakcí azolových antimykotik, tedy ovlivnění transportních funkcí P-gp a modulace exprese enzymů I. i II. fáze biotransformace.

Klíčová slova: lékové interakce, azolová antimykotika, systémové mykózy, P-glykoprotein, PXR, CYP3A4.

Azole antimycotics: Mechanisms of drug-drug interactions

Altough the therapy of fungal infections has been developing for many years, searching of optimal drugs and pharmacotherapeutic approach is still desirable due to the increasing prevalence of systemic mycoses with high risk of mortality. In comparison with the past, currently we dispose of more efficacious drugs with lower adverse effects. Significant progress has been done in terms of reduction of adverse effects of azole antifungals and heightening of their specificity for pathogen. Nevertheless drug-drug interactions, which may occur in 95 % in patients treated with combination of azole antimycotics and other drugs, still complicate the pharmacotherapy of systemic mycoses.

The most important and best known mechanism of drug-drug interactions caused by azole antimycotics is the inhibition of metabolizing enzymes of cytochrome P450 (CYP) family. Moreover during several years additional mechanisms of pharmacokinetic drug-drug interactions have been studied and described for the drugs such as inhibition of membrane transport protein, namely P-glycoprotein (P-gp), and regulation of expression of metabolizing enzymes, especially CYP3A4 via pregnane X receptor (PXR).

In present review we focus on the last two mentioned mechanisms of drug-drug interactions caused by azole antimycotics, affecting the transport functions of P-gp and modulation of expression of enzymes involved in I. and II. phases of biotransformation.

Key words: drug-drug interactions, azole antimycotics, systemic mycoses, P-glycoprotein, PXR, CYP3A4.

Klin Farmakol Farm 2009; 23(2): 86–89

Úvod

Prudký rozvoj moderní medicíny umožňuje kompenzovat řadu závažných onemocnění a život ohrožujících stavů. Rozšíření terapeutických možností však s sebou nese i mnohá úskalí. Jedním z nich je náchylnost oslabeného organizmu k sekundárním invazivním mykotickým infekcím v případech imunosupresivní léčby, systémové chemoterapie, terapie solidních tumorů, podávání širokospektrých antibiotik, dlouhodobé hospitalizace zejména geriatrických pacientů, předčasného narození, katetrizace, dialýzy a dalších. Velkou hrozbu rozvoje systémových mykóz představují především alogenní transplantace krvetvorné tkáně a terapie akutní leukemie (1). V rámci střední Evropy se jedná převážně o oportunní infekce způsobené mikroorganizmy rodu *Candida a Aspergillus*.

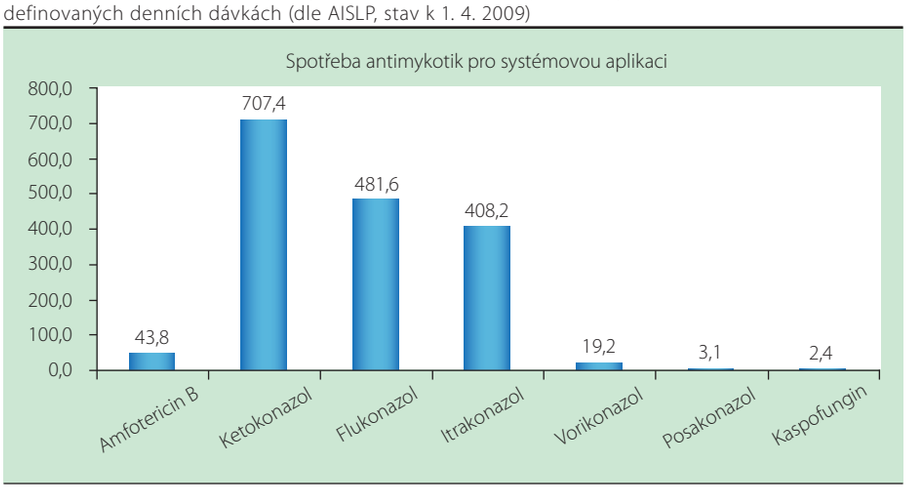
Mortalita u systémových mykóz je alarmující, pohybuje se v rozmezí 40–90 % (2). Jejich úspěšná a bezpečná terapie je tedy v popředí zájmu kliniků. V současné době jsou k dispozici pro systémovou farmakoterapii tři skupiny antifungálních látek; polyeny s hlavním představitelem amfotericinem B v několika technologických zpracováních, azolová antimykotika (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol) a nejnovější echinokandiny (kaspofungin, mikafungin a anidulafungin) (3).

Přestože azoly jsou v klinickém užívání již od 70. let 20. století, stále zastávají významnou úlohu v terapii lokálních i systémových mykóz (graf 1). Vývoj této skupiny však ještě není u konce. Potřeba rozšířit spektrum jejich antifungálního účinku, četné lékové interakce, rozvoj rezistence patogenu vůči jejich působení a nezanedbatelná toxicita těchto léčiv vedou k syntéze stále nových chemických struktur s vhodnějšími vlastnostmi. Za tímto účelem je nutné dostatečně objasnit chování stávajících látek v lidském organizmu, tedy jejich farmakodynamiku a farmakokinetiku (4).

Azolová antimykotika a lékové interakce

Azolová antimykotika jsou syntetické, převážně fungistatické látky se shodným základním mechanizmem účinku. Tím je inhibice aktivity enzymu fungální cytochrom P450-dependentní C-14α-demethylázy, která znemožňuje biosyntézu ergosterolu, nejvýznamnějšího strukturního sterolu buněčné membrány hub. Narušením syntézy ergosterolu dochází k poškození buněč-

Graf 1. Spotřeba antimykotik pro systémovou aplikaci. Graf představuje spotřebu za rok 2008 v tisících definovaných denních dávkách (dle AISLP, stav k 1. 4. 2009)



Tabulka 1. Aktuálně registrované léčivé přípravky obsahující azolová antimykotika k systémovému užití dostupné v ČR (AISLP, stav k 1. 4. 2009)

Účinná látka	Název přípravku
Ketokonazol	Nizoral *por tbl*
Itrakonazol	Cladostad 100 mg *por cps*, Prokanazol *por cps*, Sporanox *por cps*, Sporanox *por sol*, Sporanox i.v. *inf cnc sol*
Flukonazol	Diflucan 50 mg *por cps*, Diflucan 100 mg *por cps*, Diflucan 150 mg *por cps*, Diflucan 50 mg/5 ml *por plv sus*, Diflucan 200 mg/5 ml *por plv sus*, Diflucan i.v. *inf sol*, Fluconazol Ardez *inf sol*, Fluconazol Redibag Baxter 2 mg *inf sol*, Forcan 150 *por cps*, Mycomax 100 *por cps*, Mycomax 150 *por cps*, Mycomax inf *inf sol*, Mycomax sir *por sir*, Mycosyst 150 mg *por cps*, Mykohexal 100 *por cps*
Vorikonazol	Vfend 200 mg *inf plv sol*, Vfend 200 mg *por tbl*, Vfend 40 mg/ml *por plv sus*, Vfend 50 mg *por tbl*
Posakonazol	Noxafil 4 mg/ml *por sus*

né membrány patogenního agens, inhibici růstu a replikace. Klasifikace azolových antimykotik dle generací se liší v závislosti na informačním zdroji. Podle chemické struktury rozlišujeme starší imidazoly (klotrimazol, ketokonazol, mikonazol, ekonazol, oxikonazol, flutrimazol a fentikonazol) a novější triazoly (itrakonazol, flukonazol, vorikonazol a posakonazol). Triazolové sloučeniny jsou pomaleji metabolizovány a vykazují nižší efekt na syntézu sterolů lidského organizmu, jsou tedy vhodnější pro systémové užití. Všechny zmíněné struktury jsou v současnosti registrovány ke klinickému užití v České republice. Léčivé přípravky obsahující azolová antimykotika k systémové aplikaci, aktuálně dostupné na našem trhu, jsou shrnuty v tabulce 1.

Jak již bylo výše zmíněno, léčbu azolovými antimykotiky značně komplikují časté lékové interakce se spolupodanými léčivy. Množství interagujících látek je ohromující, čítá léčiva ze skupin H_1-antihistaminik, antineoplastik, steroidů, antimikrobních látek, antiretrovirálních látek, opioidů, dlouhodobě působících barbiturátů, kardiovaskulárních léčiv, psychotropních látek a orálních kontraceptiv. Nedávné studie naznačují možný výskyt závažných či středně závažných lékových interakcí až u 95 % hospitalizovaných pacientů léčených kombinací azolů s dalšími léčivy (5). Pravděpodobnost interakce stoupá s množstvím současně užívaných léčiv, riziko vzniku je významně vysoké u polymorbidních pacientů.

Principem farmakokinetických interakcí nezávisle na mechanizmu jejich vzniku je ovlivnění absorpce, biotransformace, distribuce nebo exkrece léčiva prostřednictvím spolupodané látky. Důsledkem takového ovlivnění může být na jedné straně selhání terapie, nebo naopak vystupňování nežádoucích účinků léčiva. Mechanizmy vzniku těchto interakcí stále nejsou plně a uspokojivě objasněny.

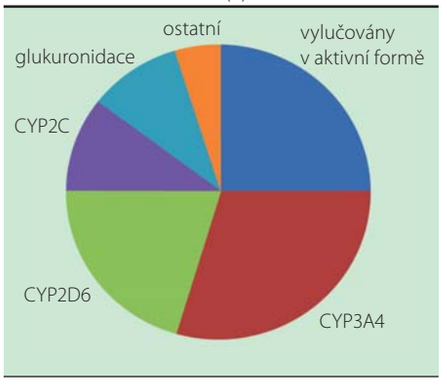
Vzhledem k tomu, že azolová antimykotika ve srovnání s ostatními antifungálními léčivy vykazují nejvyšší výskyt až velmi závažných lékových interakcí, řada pracovišť zavedla do své rutinní praxe monitorování plazmatických hladin těchto látek. Za tímto účelem se osvědčila vysokoúčinná kapalinová chromatografie, která v současnosti představuje nejrozšířenější instrumentální metodu pro monitorování koncentrací azolů. Na základě získaných měření je možno aktuálně upravit dávkování léčiva, a tím respektovat individuální potřeby pacienta (6). V mnoha případech je též doporučeno monitorování plazmatických hladin spolupodaného léčiva. Mezi léčiva, jejichž aplikace v kombinaci s azoly vyžaduje úpravu dávek, plazmatické monitorování, případně je přímo kontraindikována, patří imunosupresiva (cyklosporin, takrolimus, methylprednisolon), warfarin, digoxin, fenytoin, dihydropyridiny, perorální antidiabetika, statiny (simvastatin, atorvastatin, lovastatin), inhibitory HIV-proteáz (ritonavir, indinavir, saquinavir), benzodiazepiny (triazolam, midazolam), vinka alkaloidy a další (5).

Interakce azolových antimykotik s enzymem CYP3A4

Hlavní příčinou a nejdůležitějším mechanizmem lékových interakcí s azolovými antimykotiky je zřejmě vlastní mechanizmus působení těchto léčiv, tedy inhibice aktivity fungálního cytochromu P450, jež do jisté míry postihuje i biotransformační enzymy cytochromu P450 (CYP) hostitele. V závislosti na struktuře azolového antimykotika a jeho farmakokinetických parametrech dochází k interakcím s nejdůležitějšími (izo) enzymy lidského biotransformačního systému CYP. Tento ATP-dependentní monooxygenázový systém je zodpovědný za biotransformaci 60 % všech léčiv (7). Nejčastější formou, hojně zastoupenou zejména v játrech a gastrointestinálním traktu, je enzym CYP3A4, který se podílí na přeměně 30 % všech léčiv (7). Podíl jednotlivých enzymatických systémů na biotransformaci léčiv znázorňuje graf 2.

Inhibice CY3A4 prostřednictvím azolových antimykotik vede k interakcím s léky, které jsou tímto enzymem metabolizovány, i k nežádoucím účinkům těchto léčiv (gynekomastie, adrenokortikoidní insuficience) (8). Principem inhibice je vazba dusíkového atomu léčiva na hemové železo enzymu, čímž může být znemožněna biotransformace spolupodaného léčiva či narušena syntéza steroidních hormonů (8, 9). Selektivita azolů k fungálnímu cytochromu stoupá s jejich rozpustností ve vodě.

Graf 2. Podíl jednotlivých enzymatických systémů na biotransformaci léčiv (7)



Tabulka 2. Interakce systémových azolových antimykotik s cytochromy a P-gp. Míra a povaha inhibice CYP3A4 a P-gp (nebylo prokázáno, že je látka substrátem či inhibitorem)

	Interakce s CYP		Inhibice CYP3A		Interakce s P-gp	
Látka	**Substrát**	**Inhibitor**	**Potence**	**Typ**	**Substrát**	**Inhibitor**
Ketokonazol	CYP3A4	CYP3A4, CYP2C19	++++	kompetitivní, nekompetitivní	ano	+++
Flukonazol	CYP3A4	CYP2C9, CYP2C19	+	nekompetitivní, smíšená	ano	-
Itrakonazol	CYP3A4	CYP3A4	+++	kompetitivní	ano	++++
Vorikonazol	CYP3A4	CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19	++/+++	kompetitivní, nekompetitivní	-	-
Posakonazol	-	CYP3A4	+++	-	ano	++++

Potenciál jednotlivých systémových azolů ovlivňovat jednotlivé CYP shrnuje tabulka 2.

Interakce azolových antimykotik s P-glykoproteinem

Druhým studovaným a v odborné literatuře popsaným mechanizmem lékových interakcí azolových antimykotik je inhibice lékových transportérů buněčných membrán, zejména P-glykoproteinu (P-gp). P-gp je membránový efluxní transportér z rodiny ABC transportních proteinů, který se nachází např. v membránách enterocytů, v hepatocytech a endoteliích hematoencefalické bariéry (10). Je známo, že P-gp transportuje na těchto místech desítky léčiv, čímž ovlivňuje jejich farmakokinetiku. Potenciál jednotlivých systémových azolů ovlivňovat P-gp shrnuje tabulka 2.

Na modelu geneticky pozměněných epiteliálních buněčných liniích exprimujících nadbytek P-gp bylo prokázáno, že ketokonazol a itrakonazol signifikantně inhibují transepiteliální transport dioxinu *in vitro*. Mikonazol a klotrimazol na tomto experimentálním modelu jevil slabší inhibiční účinky k P-gp, flukonazol s P-gp neinteragoval (11, 12). Posakonazol je substrát i inhibitor P-gp (13). Podobně itrakonazol je zároveň substrát a silný inhibitor P-gp, transport itrakonazolu zprostředkovaný P-gp byl popsán přes hematoencefalickou bariéru myší (14). V několika klinických studiích byly popsány lékové interakce itrakonazolu se substráty P-gp, např. paroxetinem, fexofenadinem nebo morfinem (15–18). V jiné klinické studii itrakonazol snížil ledvinnou tubulární sekreci cimetidinu inhibicí P-gp (19). Podobně byla snížena renální *clearance* dioxinu v ledvinných tubulárních buňkách po podání itrakonazolu, což vedlo k signifikantnímu zvýšení plazmatických koncentrací dioxinu (20). Identická léková interakce byla pozorována v klinické studii sledující interakce chinidinu a itrakonazolu. Autoři této studie také konstatují, že inhibice renální tubulární sekrece zprostředkované P-gp itrakonazolem, snížila signifikantně renální *clearance* chinidinu (21).

Jinou lékovou interakci itrakonazolu na P-gp popsal Liljaet s kolegy, kteří zjistili závažnou interakci mezi itrakonazolem a celiprololem. Itrakonazol téměř dvakrát zvýšil plazmatickou koncentraci celiprololu po perorálním podání (22). Autoři konstatují, že tento efekt je pravděpodobně způsoben inhibicí střevního P-gp itrakonazolem.

Ovlivnění exprese genů pro biotransformační enzymy a transportéry jako mechanizmus lékových interakcí

Funkční modulace enzymové aktivity či transportérové kapacity není však jediným mechanizmem, jakým léčivo zasahuje do farmakokinetických procesů. Řada látek je schopna ovlivnit míru genové exprese některých enzymů a transportérů. Je známo, že pro expresi CYP3A4 je určující regulace transkripce na úrovni mRNA, a že tato transkripce je řízena prostřednictvím nukleárních receptorů (např. pregnanový X receptor, PXR; konstitutivní androstanový receptor, CAR; a glukokortikoidní receptor, GR) a některých transkripčních faktorů (např. hepatocyte nuclear factor 4α, HNF4α). Obdobným, i když méně objasněným mechanizmem, dochází také k regulaci exprese dalších genů, jako jsou geny pro P-gp či CYP2C9. Léčivo, které je ligandem výše zmíněných receptorů, může pozměnit rychlost biotransformace jak vlastní molekuly, tak spolupodaného léku zásahem do exprese biotransformačních enzymů CYP, některých konjugačních enzymů II. fáze biotransformace i lékových transportérů (viz tabulka 4).

Jako hlavní regulátor konstitutivní a indukovatelné transkripce genů podílejících se na absorpci, distribuci, I. i II. fázi biotransformace a exkreci xenobiotik je označován pregnanový X receptor (tabulka 4). Kromě významné úlohy v metabolizmu cizorodých látek se PXR účastní také regulace fyziologických a patofyziologických procesů, jakými jsou kostní, cholesterolová, lipidová, mine-

Tabulka 3. Cílové geny transkripční regulace PXR určující farmakokinetiku léčiv. Agonisté a antagonisté PXR. CYP, cytochrome P450; GST, glutatione S-transferase; MDR, multidrug resistance; MRP, multidrug resistance-associated protein; OATP, organic anion-transporting polypeptide; SULT, sulfotransferase; UGT, UDP-glucuronosyltransferase

Cílové geny regulace PXR	Agonisté PXR	Antagonisté PXR
I. fáze biotransformace	progesteron	ketokonazol
CYP3A4, 3A5, 3A7	kortikosteron	sulforafan isothiokyanát
CYP2C9, 2C19	rifampicin	kumestrol
CYP2B6	klotrimazol	
CYP2A6	fenobarbital	
	ritonavir	
II. fáze biotransformace	paklitaxel	
UGT1A1-4	nifedipin	
SULT2A1	dexametazon	
	hyperforin	
lékové transportéry	cyproteron acetát	
MDR1	cyklofosfamid	
MRP2	tamoxifen	
OATP1B1	troglitazon	
	nifedipin	
	spironolakton	

ralo- a glukokortikoidní homeostáza či zánětlivá odpověď (23). Je exprimován zejména v jaterní tkáni, v menší míře pak v tenkém a tlustém střevě, v žaludku a ledvinách (24). Obecně se předpokládá, že je v rámci buňky lokalizován v cytoplazmě, po navázání ligandu dimerizuje s retinoidním receptorem α (RXRα), poté se translokuje do jádra, kde nasedá na specifickou oblast promotoru cílového genu a aktivuje jeho transkripci (25, 26).

Substrátová specificita tohoto receptoru je velice široká, zahrnuje řadu zejména hydrofobních endo- a exogenních látek (tabulka 3). Azolová antimykotika klotrimazol a ketokonazol byly identifikovány jako jedny z prvních ligandů PXR, klotrimazol jako agonista a ketokonazol coby antagonista aktivovaného receptoru. V nedávné studii zabývající se účinkem ketokonazolu na transkripční regulaci nejdůležitějších biotransformačních enzymů byl popsán komplexní inhibiční účinek ketokonazolu na nejdůležitější nukleární receptory, mimo jiné i na PXR a CAR, který byl příčinou snížení *in vivo* exprese enzymu Cyp3a11, myšího ortologu lidského CYP3A4, i *in vitro* exprese CYP3A4 samotného (27). Lze očekávat, že tento poznatek bude studován v klinických studiích a tento nový mechanizmus ovlivnění biotransformační aktivity bude potvrzen v praxi na pacientech. Nedávno byla popsána schopnost oxikonazolu, ekonazolu a mikonazolu indukovat expresi CYP3A4 prostřednictvím PXR, u systémově podávaných azolů (itrakonazol, flukonazol a vorikonazol) tato vlastnost nebyla pozorována (28, nepublikovaná data).

Schopnost vázat se na CAR a down-regulovat transkripci CYP3A4 byla zaznamenána u klotrimazolu (29). Další práce popisuje vliv azolových antimykotik na interakci dexametazonu s glukokortikoidním receptorem, významným regulátorem řady fyziologických procesů (30). Vzhledem ke strukturní podobnosti azolových sloučenin je tedy na místě testování možných interakcí s nukleárními receptory a důsledek těchto interakcí na expresi biotransformačních enzymů a lékových transportérů.

Závěr

Z uvedeného vyplývá, že azolová antimykotika zasahují do farmakokinetiky spolupodaných léčiv několika způsoby. Kromě klasické cesty ovlivnění biotransformace inhibicí aktivity enzymů cytochromu P450 se ukazuje, že interakce azolových antimykotik s transportními proteiny a nukleárními receptory jsou dalšími mechanizmy dosud neobjasněných lékových interakcí. Zásah do transportní kapacity může vést nejen ke změnám v biotransformaci, ale také v absorpci, distribuci a exkreci spolupodaných léčiv.

Látky, které jsou ligandy PXR, mohou ovlivnit expresi a aktivitu řady biotransformačních enzymů a lékových transportérů, čímž i farmakokinetiku jejich substrátů, a navíc také některé fyziologické procesy a jejich rovnováhu. V současnosti se proto testují možnosti využití agonistů PXR pro antifibrotickou terapii, dále pro terapii primární biliární cirhózy, Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy (23). Zvažuje se role PXR v patogenezi jaterní steatózy, iatrogenní osteomalacie či v rezistenci nádorových buněk k chemoterapii a v odpovědi na oxidativní stres (23).

Pro klinika může být užitečné připomenutí, že k lékovým interakcím nedochází pouze na úrovni ovlivnění aktivity biotransformačních enzymů či lékových transportérů, ale také na úrovni transkripce příslušných genů. Zásah léčiva do rovnováhy organizmu prostřednictvím nukleárních receptorů je komplexní a jeho důsledky zatím nejsme schopni predikovat.

Literatura

1. Ráčil Z, Kocmanová I, Weinbergerová B, Winterová J, Bohatá Š, Mayer J. Léčba invazivních mykotických infekcí u onkologických nemocných. Farmakoterapie 2005; 9: 199–211.

2. Haber J, Čermák J, Indrák K, Klener P, Marešová V, Starý J, Ryska M, Švihovec J, Vorlíček J. Stanovisko odborných společností k indikaci a použití antimykotik se systémovým účinkem. Klin mikromol inf lék 2003; 9(6): 294–300.

3. Doležal M a Buchta V. Aktuální pohled na skupinu antimykotik. Praktické lékárenství 2006: 10–14.

4. Krcmery VC. Antifungal Chemotherapeutics. Med Princ Pract 2005; 14: 125–135

5. Bates DW, Yu DT. Clinical Impact of Drug-drug Interactions with Systemic Azole Antifungals. Drugs of Today. 2003; 39(10): 801–813.

6. Malášková L, Dastych M. Metody používané pro monitorování hladin azolových antimykotik. Postgraduální medicína 2008; 10: 38–40.

7. Suchopár J. Metabolismus léčiv, genetický polymorfismus a důsledky na dávkování a lékové interakce. PACE news. 2008; 3: 12–16.

8. Saad AH, DePestel DD, Carver PL. Factors Influencing the Magnitude and Clinical Significance of Drug Interactions Between Azole Antifungals and Select Immunosuppressants. Pharmacotherapy 2006; 26(12): 1730–1744.

9. Kousalová L, Baanová J, Anzenbacher P. Lékové interakce na úrovni cytochromů P450 – Část I. Interakce na úrovni CYP3A4. Klin Farmakol Farm 2003; 17: 151–157.

10. Pávek P, Fendrich Z, Staud F. Physiologic function of P-glycoprotein. Cesk Fysiol. 2002; 51(3): 99–107.

11. Sakaeda T, Iwaki K, Kakumoto M, Nishikawa M, Niwa T, Jin JS, Nakamura T, Nishiguchi K, Okamura N, Okumura K. Effect of Micafungin on Cytochrome P450 3A4 and Multidrug Resistance Protein 1 Activities, and its Comparison with Azole Antifungal drugs. J Pharm Pharmacol 2005; 57(6): 759–764.

12. Yasuda K, Lan LB, Sanglard D, Furuya K, Schuetz JD, Schuetz EG. Interaction of Cytochrome P450 3A Inhibitors with P-glycoprotein. J Pharmacol Exp Ther. 2002; 303(1): 323–332.

13. Nagappan V, Deresinski S. Reviews of Anti-infective Agents: Posaconazole: a Broad-spectrum Triazole Antifungal Agent. Clin Infect Dis. 2007; 45(12): 1610–1617.

14. Miyama T, Takanaga H, Matsuo H, Yamano K, Yamamoto K, Iga T, Naito M, Tsuruo T, Ishizuka H, Kawahara Y, Sawada Y. P-glycoprotein-mediated Transport of Itraconazole Across the Blood-brain Barrier. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42(7): 1738–1744.

15. Yasui-Furukori N, Saito M, Niioka T, Inoue Y, Sato Y, Kaneko S. Effect of Itraconazole on Pharmacokinetics of Paroxetine: the Role of Gut Transporters. Ther Drug Monit. 2007; 29(1): 45–48.

16. Heiskanen T, Backman JT, Neuvonen M, Kontinen VK, Neuvonen PJ, Kalso E. Itraconazole, a Potent Inhibitor of P-glycoprotein, Moderately Increases Plasma Concentrations of Oral Morphine. Acta Anaesthesiol Scand. 2008; 52(10): 1319–1326.

17. Shimizu M, Uno T, Sugawara K, Tateishi T. Effects of Itraconazole and Diltiazem on the Pharmacokinetics of Fexofenadine, a Substrate of P-glycoprotein. Br J Clin Pharmacol. 2006; 61(5): 538–544.

18. Angirasa AK, Koch AZ. P-glycoprotein as the Mediator of Itraconazole-Digoxin Interaction. J Am Podiatr Med Assoc. 2002; 92(8): 471–472.

19. Karyekar CS, Eddington ND, Briglia A, Gubbins PO, Dowling TC. Renal Interaction between Itraconazole and Cimetidine. J Clin Pharmacol. 2004; 44(8): 919–927.

20. Jalava KM, Partanen J, Neuvonen PJ. Itraconazole Decreases Renal Clearance of Digoxin.Ther Drug Monit. 1997; 19(6): 609–613.

21. Kaukonen KM, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Itraconazole Increases Plasma Concentrations of Quinidine. Clin Pharmacol Ther. 1997; 62(5): 510–517.

22. Lilja JJ, Backman JT, Laitila J, Luurila H, Neuvonen PJ. Itraconazole Increases but Grapefruit Juice Greatly Decreases Plasma Concentrations of Celiprolol. Clin Pharmacol Ther. 2003; 73(3): 192–198.

23. Ma X, Idle JR, Gonzalez FJ. The Pregnane X Receptor: From Bench to Bedside. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008; 4(7): 895–908.

24. Nishimura M, Naito S, Yokoi T. Tissue-specific mRNA Epression Profiles of Human Nuclear Receptor Subfamilies. Drug Metab Parmacokin. 2004; 19(2): 135–149.

25. Tirona RG, Kim RB. Nuclear Receptors and Drug Disposition Gene Regulation. J Pharmacol Sci. 2005; 94(6): 1169–1186.

26. Pávek P, Červený L, Mičuda S, Štaud F, Novotná-Čečková M, Fendrich Z. Nukleární receptory: xenosenzory zprostředkující odpověď organismu na xenobiotika a příčina některých lékových interakcí. Remedia. 2005; 15: 4–5.

27. Huang H, Wang H, Sinz M, Zoeckler M, Staudinger J, Redinbo MR, Teotico DG, Locker J, Kalpana GV, Mani S. Inhibition of Drug Metabolism by Blocking the Activation of Nuclear Receptors by Ketoconazole. Oncogene. 2007; 26(2): 258–268.

28. Svecova L, Vrzal R, Burysek L, Anzenbacherova E, Cerveny L, Grim J, Trejtnar F, Kunes J, Pour M, Staud F, Anzenbacher P, Dvorak Z, Pavek P. Azole Antimycotics Differentially Affect Rifampicin-induced Pregnane X Receptor (PXR)-mediated CYP3A4 Gene Expression. Drug Metab Dispos. 2008; 36(2): 339–348.

29. Moore LB, Parks DJ, Jones SA, Bledsoe RK, Consler TG, Stimmel JB, Goodwin B, Liddle C, Blanchard SG, Willson TM, Collins JL, Kliewer SA. Orphan Nuclear Receptors Constitutive Androstane Receptor and Pregnane X Receptor Share Xenobiotic and Steroid Ligands. J Biol Chem. 2000; 275(20): 15122–15127.

30. Duret C, Daujat-Chavanieu M, Pascussi JM, Pichard-Garcia L, Balaguer P, Fabre JM, Vilarem MJ, Maurel P, Gerbal-Chaloin S. Ketoconazole and Miconazole are Antagonists of the Human Glucocorticoid Receptor: Consequences on the Expression and Function of the Constitutive Androstane Receptor and the Pregnane X Receptor. Mol Pharmacol. 2006; 70(1): 329–339.

Mgr. Lucie Krausová
Katedra farmakologie a toxikologie,
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,
UK, Praha
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
Lucie.Svecova@faf.cuni.cz