



BEZPEČNÉ I NEBEZPEČNÉ INTERAKCE V PERIOPERAČNÍ A INTENZIVNÍ MEDICÍNĚ

2025

Jan Miroslav Hartinger,
Farmakologický ústav LF1 UK a
VFN Praha

INTERAKCE

Farmaceutické (inkompatibility)

- kompatibilita s nosným roztokem, compatibility v Y spojkách, vícecestné katétry...

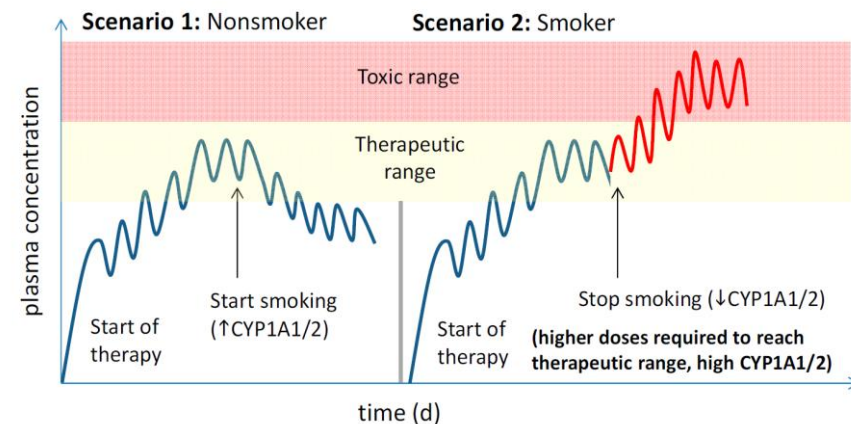
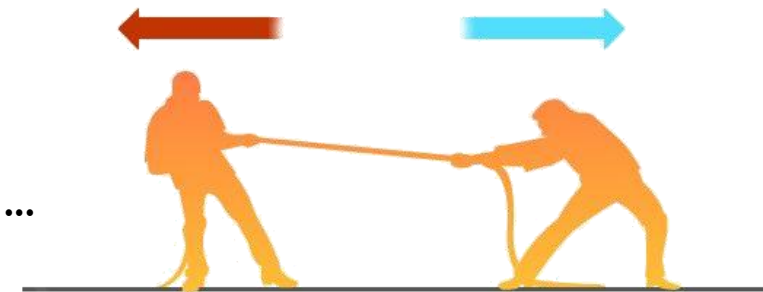
Farmakodynamické:

- antagonismus/synergie (inotropika, kombinovaná IS, ATB terapie, ...)
- potencie nežádoucích účinků: prodloužení QTc intervalu, změny iontogramu, ...
- odvoditelné z účinku léčiv

Farmakokinetické: ADME

- ovlivnění plazmatických hladin, nelze odvodit z mechanismu účinku
- nutno mít na paměti při nasazování i vysazování interagujícího léčiva
- měření hladin léčiv (TDM)...

	Acyklovir	Adrenalin	Amikacin	Amiodaron	Ampicilin	Ca glukonát	Cefotaxim	Ciprofloxacilin	Dobutamin	Dopamin	Fentanyl	Fenylefrin	Flukonazol	Furosemid	Gentamycin	Heparin	Inulin	MgSO ₄	Midazolam	Morfin	Noradrenalin	Piperacilin + taz	Propofol	NaHCO ₃	Vankomycin
Acyklovir																									
Adrenalin																									
Amikacin																									
Amiodaron																									
Ampicilin																									
Ca glukonát																									
Cefotaxim																									
Ciprofloxacilin																									
Dobutamin																									
Dopamin																									
Fentanyl																									
Fenylefrin																									
Flukonazol																									
Furosemid																									
Gentamycin																									
Heparin																									
Inulin																									
MgSO ₄																									
Midazolam																									
Morfin																									
Noradrenalin																									
Piperacilin + taz																									
Propofol																									
NaHCO ₃																									
Vankomycin																									

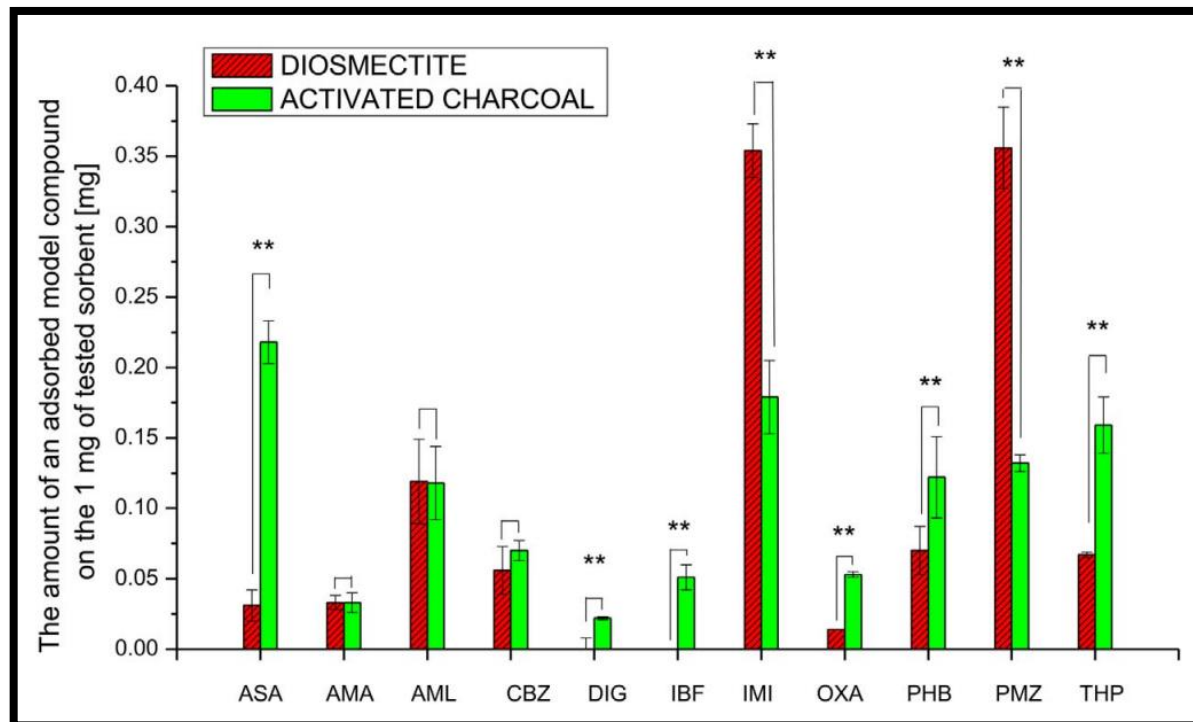


ABSORPCE:

DIOSMECTIT, AKTIVNÍ UHLÍ DO NGS...

Kyseliny se lépe adsorbují na uhlí

Zásady se lépe adsorbují na diosmectit

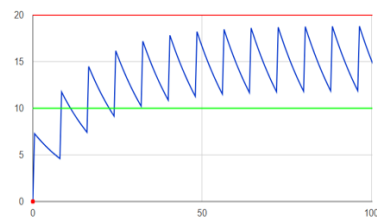
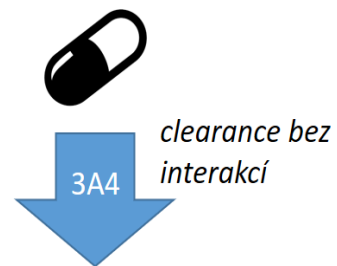


**Odstup min. 2
hodiny od
ostatních léků...**

Mináriková M, Fojtiková V, Vyskočilová E, Sedláček J, Šikut M, Borek-Dohalská L, Stiborová M, Martinková M. The capacity and effectiveness of diosmectite and charcoal in trapping the compounds causing the most frequent intoxications in acute medicine: A comparative study. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2017 Jun;52:214-220. doi: 10.1016/j.etap.2017.04.011. Epub 2017 Apr 17. PMID: 28445845.

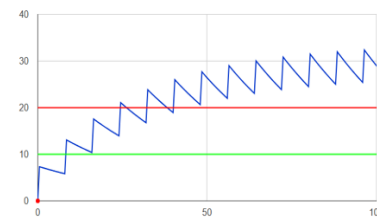
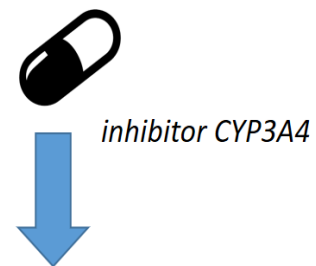
METABOLIZMUS MOŽNÉ SCÉNÁŘE

Substrát CYP3A4



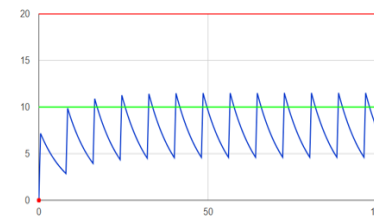
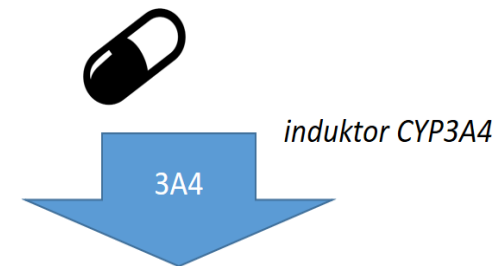
očekávaný průběh hladin

Substrát CYP3A4



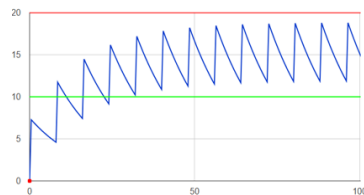
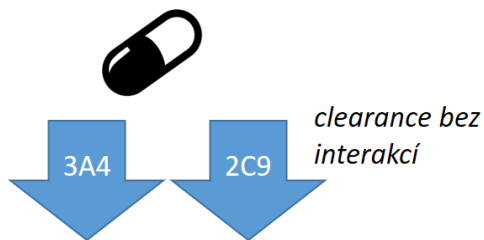
předávkování

Substrát CYP3A4



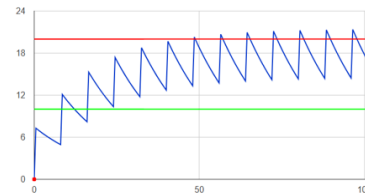
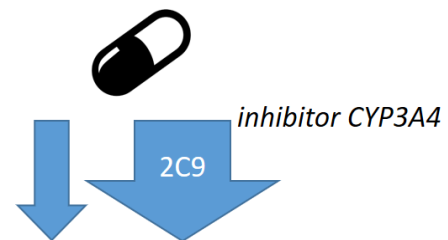
poddávkování

Substrát CYP3A4 & CYP2C9



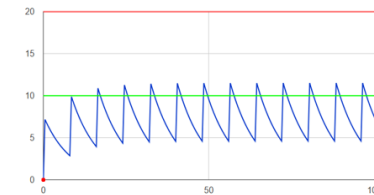
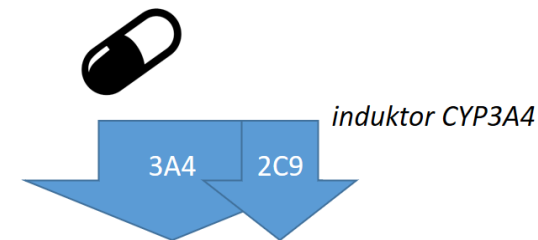
očekávaný průběh hladin

Substrát CYP3A4 & CYP2C9



*hladiny pouze mírně zvýšeny
(druhá eliminační cesta může
kompenzovat inhibici CYP 3A4)*

Substrát CYP3A4 & CYP2C9



poddávkování

INDUKTORY – VYMAŽOU LÉKY Z KRVE

Rifampicin, rifabutin

Fenytoin, fenobarbital, karbamazepin (neuralgie trigeminu)

Enzalutamid

Metamizol (!!!)

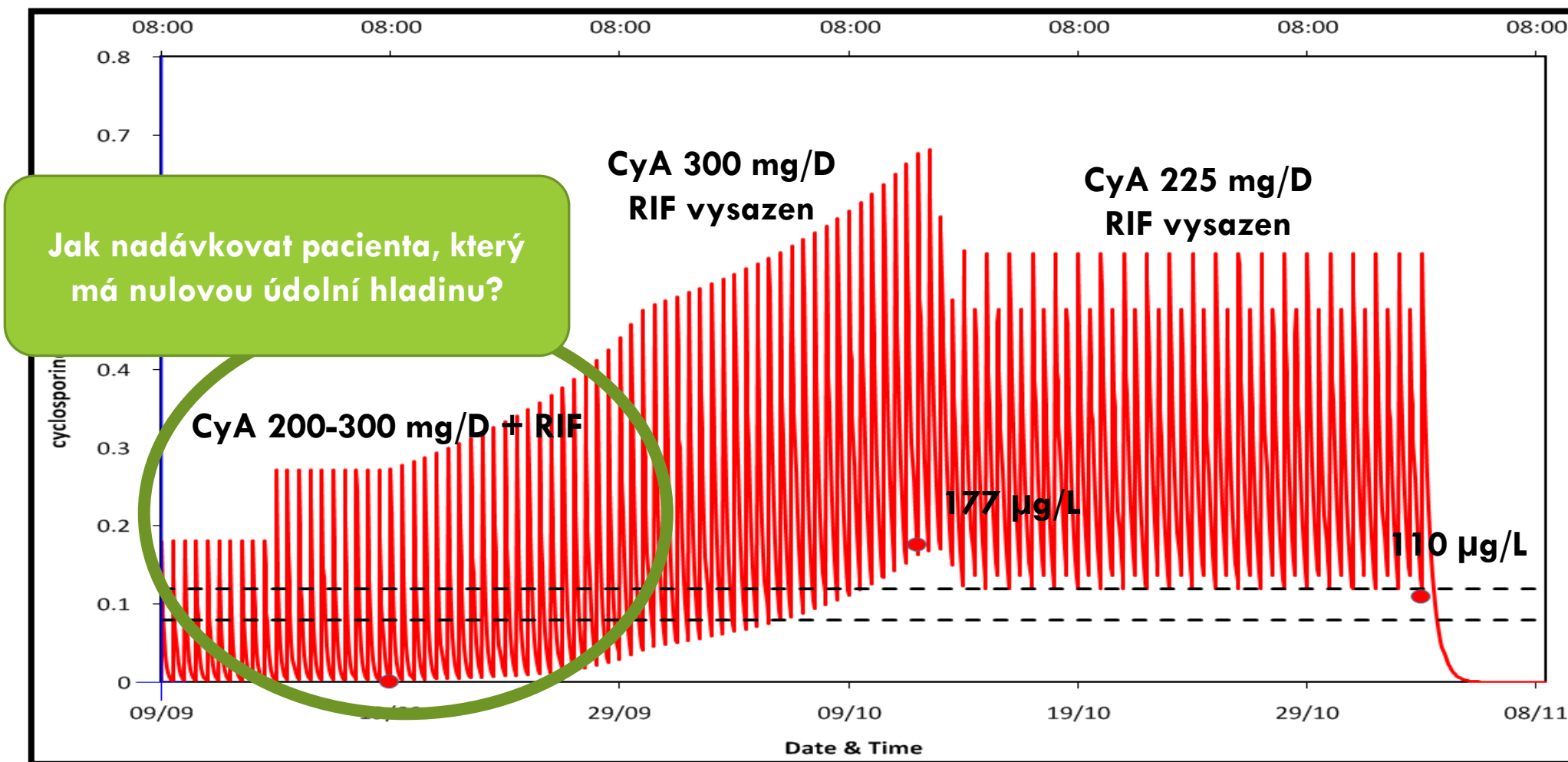


Pacient, 67 let, 100 kg

FSGS – relaps po vysazení KS při amputaci prstů na noze (DM)

DM, ICHS, HLP, AH, obesita

Terapie cyklosporinem (FSGS) a rifampicinem (rány na DK)



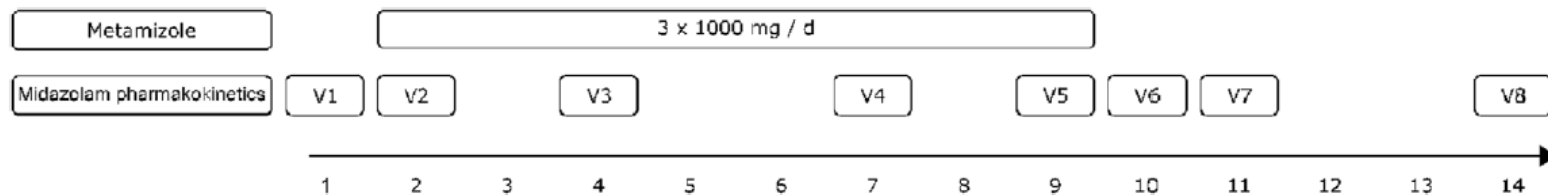


FIGURE 1 Study design of the single-centre, open-label, phase I trial in healthy volunteers receiving 3×1000 mg metamizole orally per day showing the time points for evaluation of CYP3A activity by midazolam. PK: pharmacokinetic profile of midazolam using $30 \mu\text{g}$ single doses of midazolam administered as orodispersible film 30 min after metamizole intake, V: trial visit.

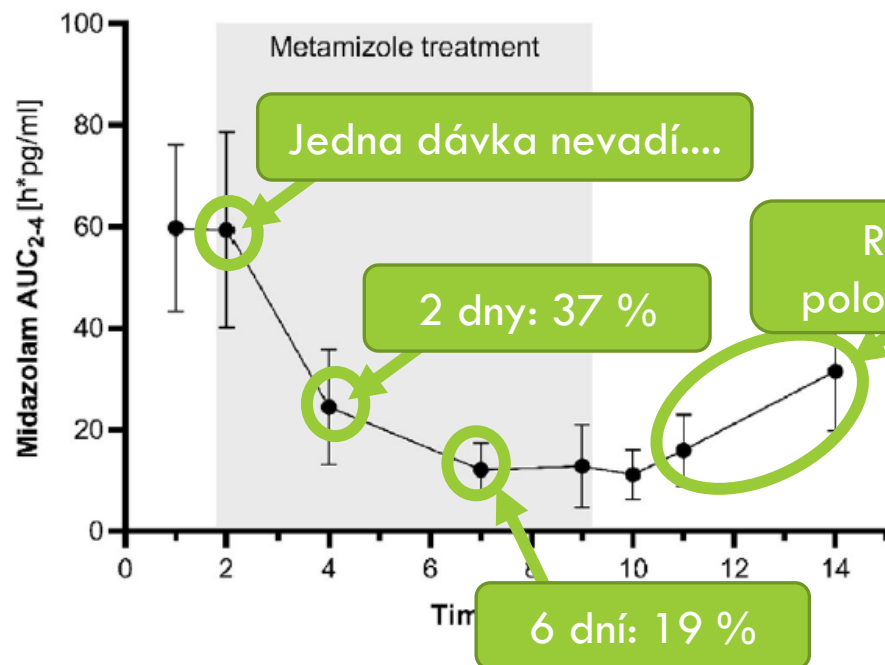


FIGURE 2 Effect of repetitive metamizole administration on midazolam area under the concentration-time curve from 2–4 h (AUC₂₋₄) in 12 healthy volunteers (3×1000 mg/day for 8 days). Data are shown as means with standard deviation.

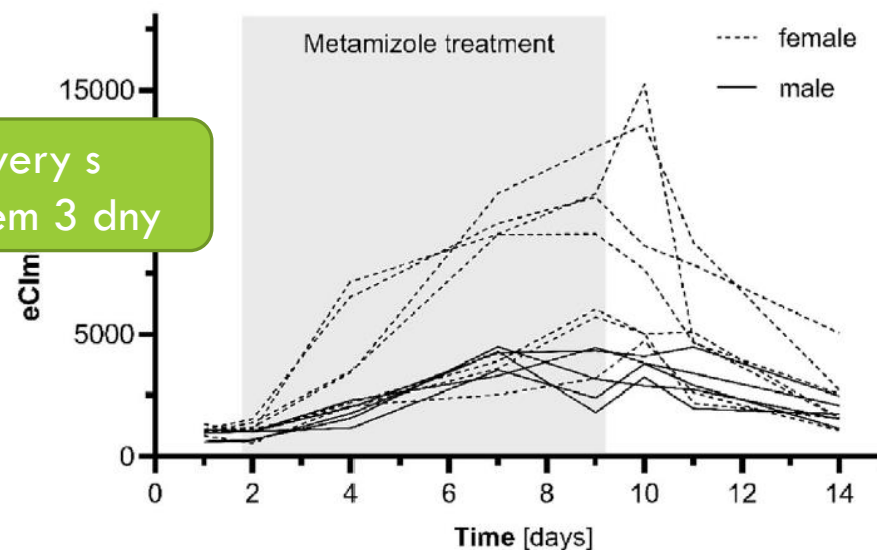
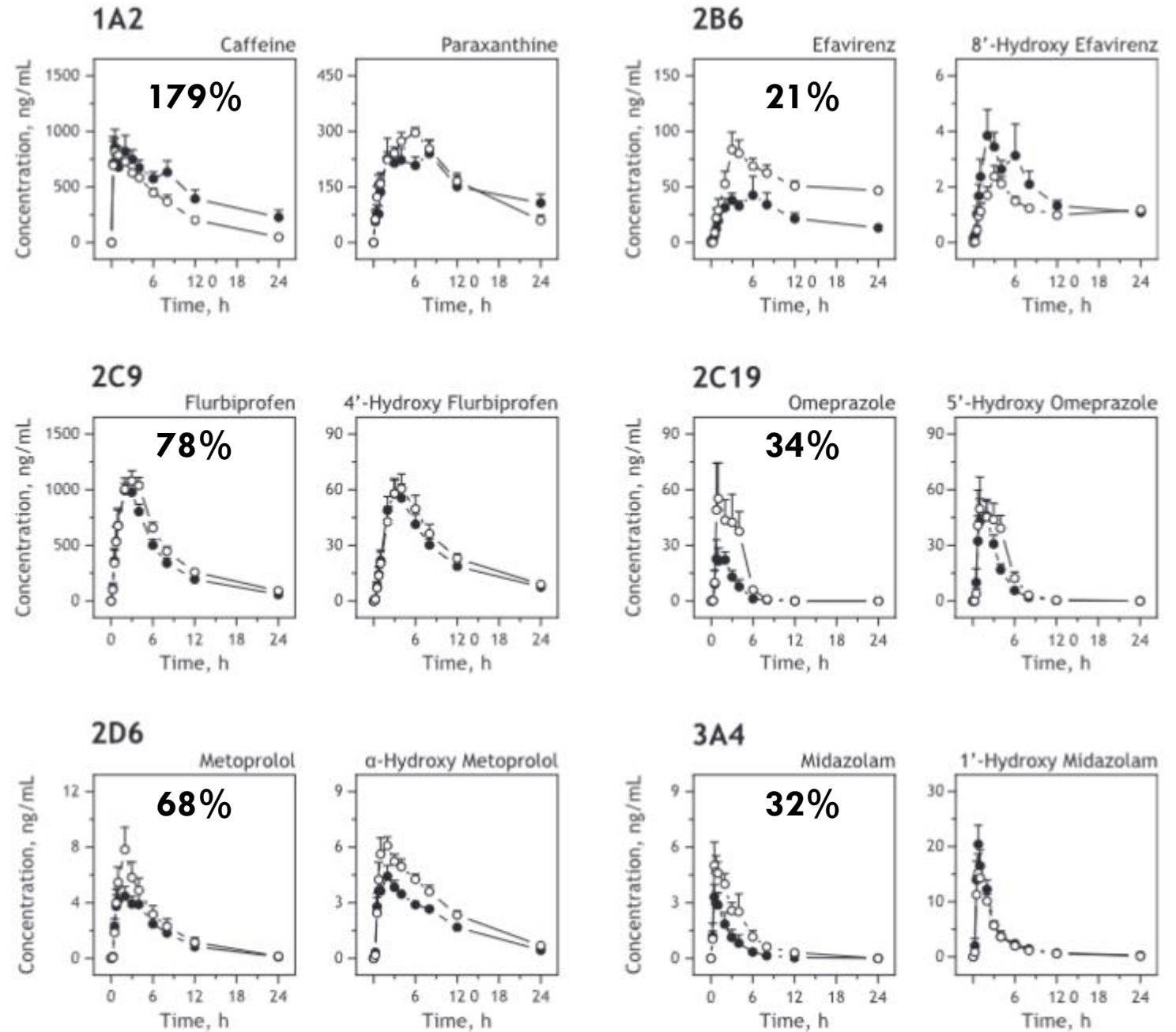


FIGURE 3 Changes of individual estimated partial metabolic clearance (eCl_{met}) values before, during, and after administration of metamizole (3×1000 mg/day) shown separately by sex (male $n = 5$, female $n = 7$).

METAMIZOL

7 dní 3x 1000 mg
Basel Phenotyping Cocktail



INHIBITORY

AZOLOVÁ ANTIMYKOTIKA: itrakonazol, vorikonazol, posaconazol, isavuconazol, fuconazol

Table 5. Interactions Between Triazole Antifungals and the Immunosuppressants Cyclosporine, Sirolimus, and Tacrolimus

CYP3A4 Substrate	Isavuconazole	Fluconazole	Itraconazole	Posaconazole	Voriconazole
Cyclosporine	↑ 1.3 ^a	↑ 2-3 ^{a,6}	↑ 2.7 ^{b,13}	↑ ^{b,c,14}	↑ 1.7 ^{a,7}
Sirolimus	↑ 1.8 ^a	↑ 3-4.7 ^{b,6}	NA	↑ 7.9 ^{a,14}	↑ 11 ^{a,7}
Tacrolimus	↑ 2.3 ^a	NA	↑ 5.6 ^{b,13}	↑ 3.6 ^{a,14}	↑ 3 ^{a,7}

NA, not applicable.

^aFold increases in area under the plasma concentration-time curve.

^bFold increases in trough concentrations.

^cIncrease observed, but fold change not reported.

Clinical Pharmacology in Drug Development 2017,6(1)

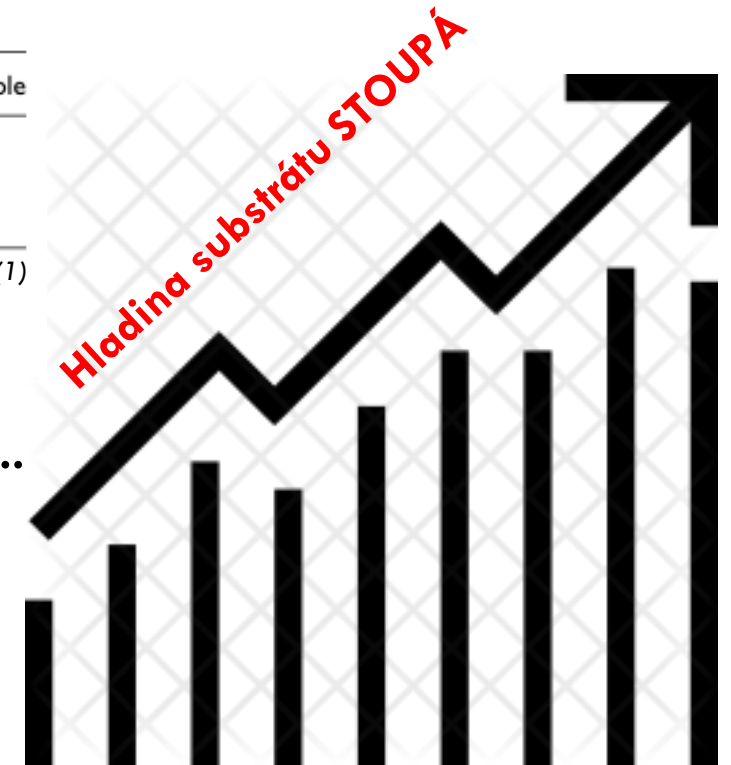
MAKROLIDOVÁ ANTIBIOTIKA: klarithromycin, telithromycin, ...

ANTIRETROVIROTIKA: (inhibitory HIV proteázy)

- ritonavir, ...

Cyklosporin A (imunosupresivum)

Verapamil, diltiazem, valproát, (Amiodaron (???) – spíše dronedaron...)



SUBSTRÁTY – OBĚTI LÉKOVÝCH INTERAKCÍ (NA JEDNOTCE INTENZIVNÍ PÉČE)

Midazolam

(Su)fentanil

Table 5. Parameters Obtained from the Noncompartmental Pharmacokinetic Analysis of IAP104 (15-µg Sublingual Sufentanil Tablet)

Parameter	Before Ketoconazole	After Ketoconazole	P Value
C_{max} , pg/ml	39.95 ± 18.57	46.00 ± 16.50	0.047
T_{max} , h	0.83 (0.33–2.00)	1.17 (0.67–2.00)	< 0.001
$AUC_{0-\infty}$, pg/ml × h	138.66 ± 64.36	243.92 ± 110.86	< 0.001
Terminal half-life, h	6.35 ± 7.49	13.12 ± 8.31	0.003
Plasma half-time, h	2.36 ± 0.15	2.80 ± 0.28	> 0.05

The values are means ± SD except for T_{max} (median [range]); 400mg of ketoconazole was administered daily for 3 days between doses of sublingual sufentanil.

$AUC_{0-\infty}$ = total area under the curve; C_{max} = maximum plasma concentration; T_{max} = time to maximum plasma concentration.

Tacrolimus, cyklosporin (substrát i inhibitor)

Anesthesiology 2018; 128:943-52

...

VORIKONAZOL + MIDAZOLAM

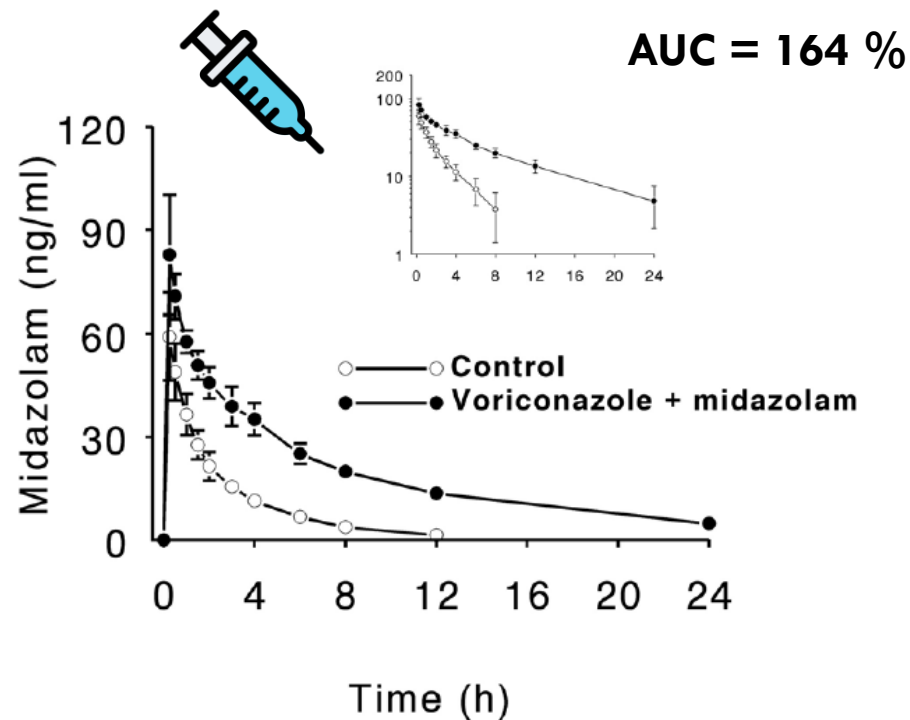


Fig 2. Plasma concentrations (mean $\pm$ SD) of midazolam in 10 healthy volunteers after intravenous dose of 0.05 mg/kg midazolam without pretreatment (*open circles*) or after pretreatment with oral voriconazole (400 mg twice daily on first day and 200 mg twice daily on second day) (*solid circles*). The concentrations are shown both on an arithmetic and on a semilogarithmic plot (*inset*).

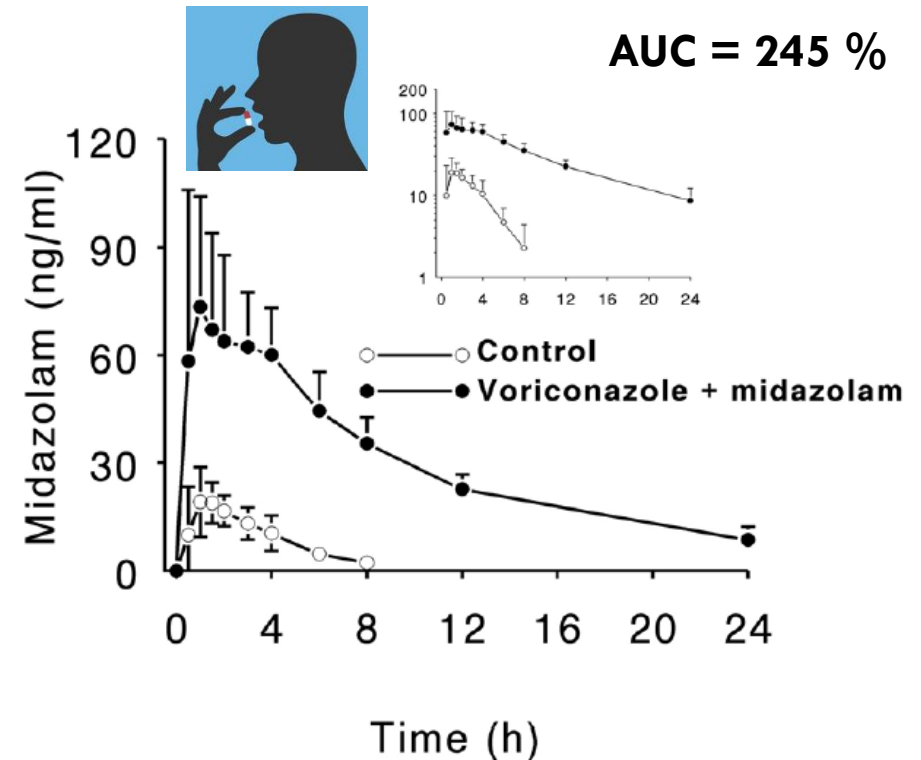


Fig 3. Plasma concentrations (mean $\pm$ SD) of midazolam in 10 healthy volunteers after oral dose of 7.5 mg midazolam without pretreatment (*open circles*) or after pretreatment with oral voriconazole (400 mg twice daily on first day and 200 mg twice daily on second day) (*solid circles*). The concentrations are shown both on an arithmetic and on a semilogarithmic plot (*inset*).

BUDESONID – SPECIÁLNÍ PŘÍPAD...

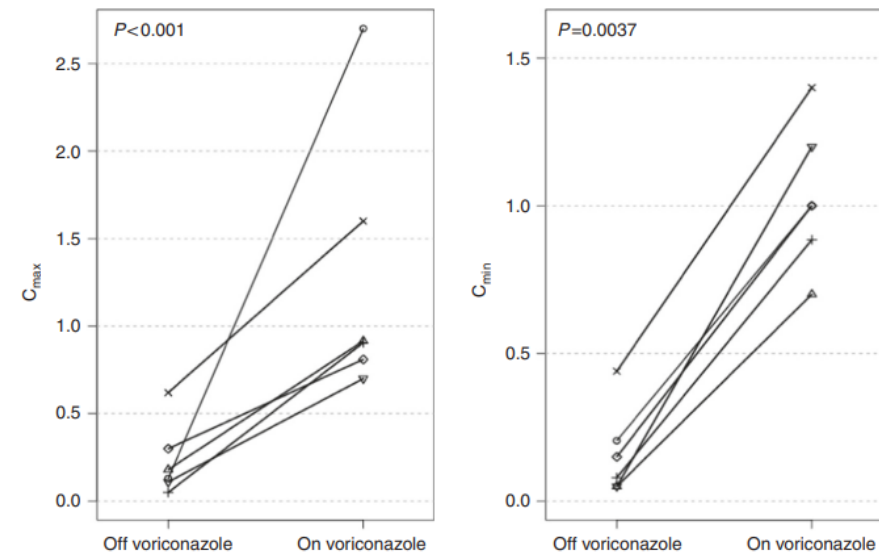
p. o.: kompletní absorpce, BAV 9-21 % : *first pass efekt metabolizaci CYP 3A4*

Cushingův syndrom po kombinaci p. o. budesonid + voriconazol

Pharmacotherapy 2014;34(7):e116–e119) doi: 10.1002/phar.143

Studie s pacienty se střevním GVHD:

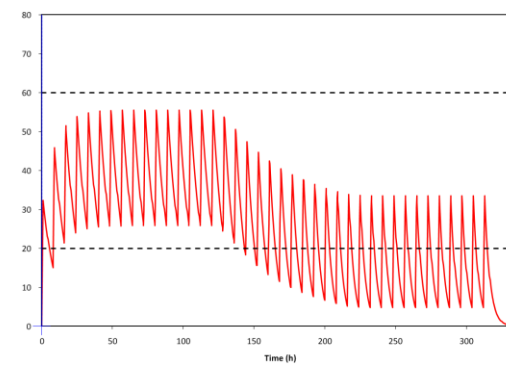
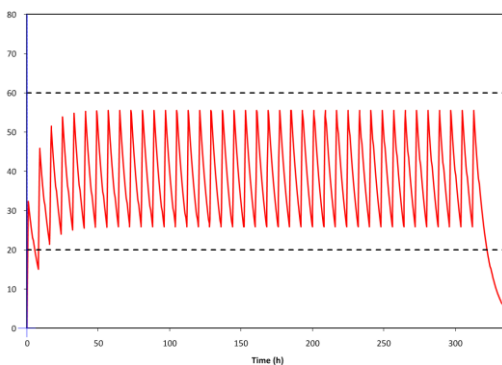
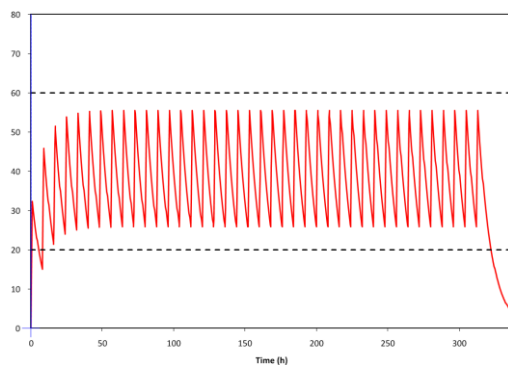
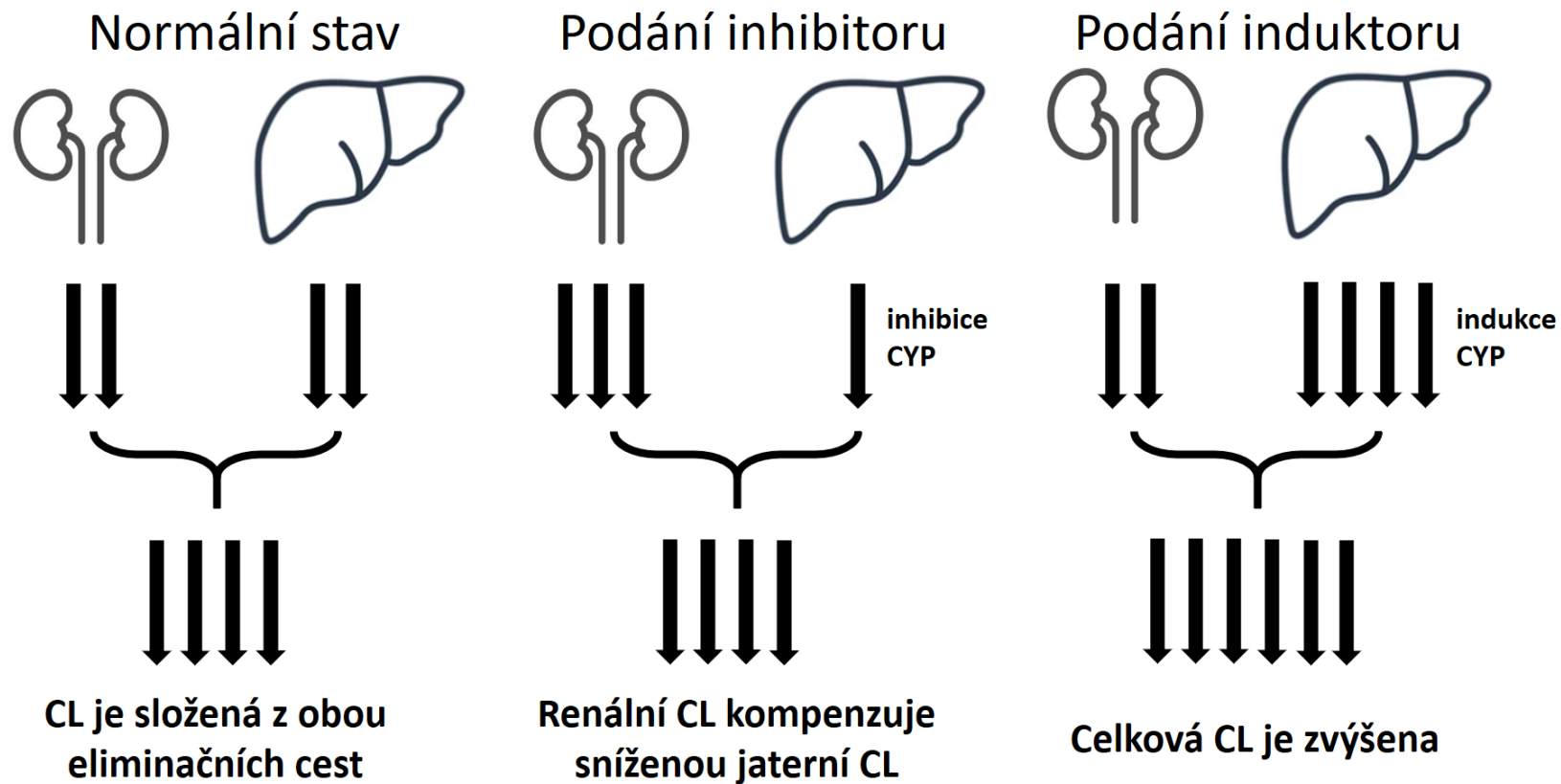
- vzestup $C_{\max}$ a $C_{\min}$ při terapii voriconazolem



Bone Marrow Transplantation (2020) 55:1085–1092

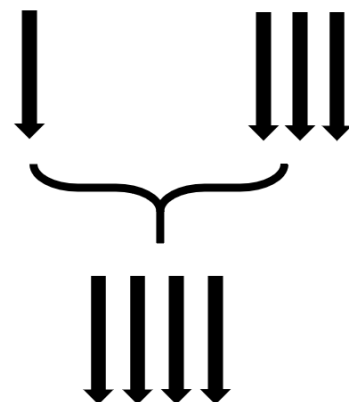
DUÁLNĚ ELIMINOVANÁ LÉČIVA ... NAPŘ. XABANY

Lékové interakce u duálně eliminovaných léčiv

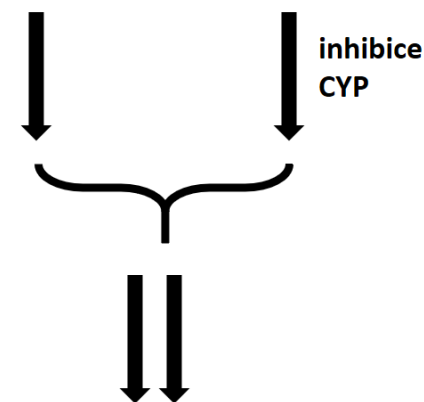
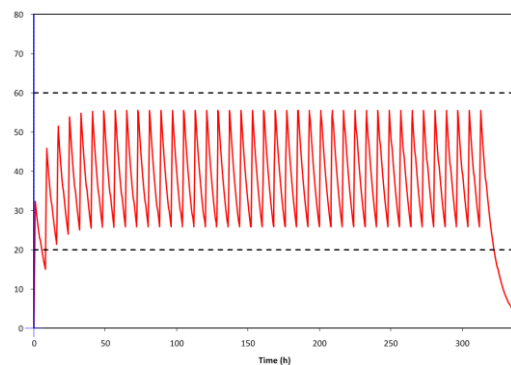


INTERAKCE OVLIVNĚNÉ STAVEM PACIENTA ... NAPŘ. RENÁLNÍMI FUNKCEMI

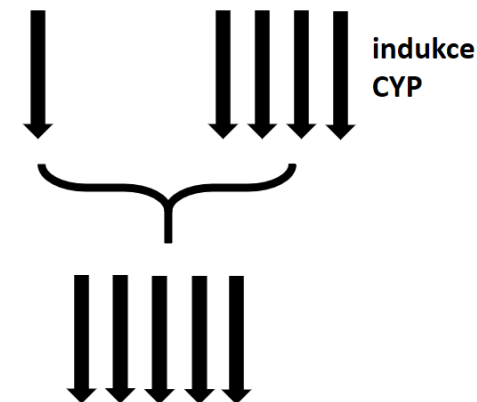
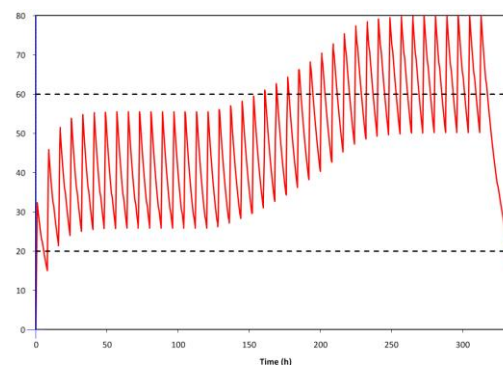
Lékové interakce u duálně eliminovaných léčiv



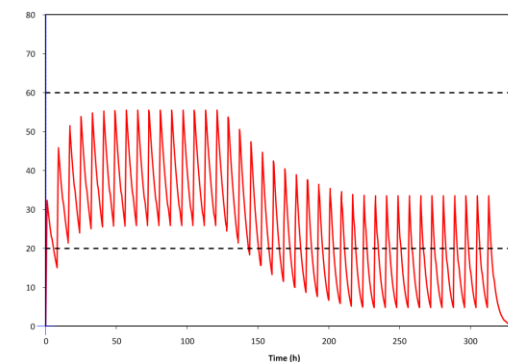
Játra kompenzují
sníženou renální CL



Snížené obě eliminační cesty
(interakce nabývá na významu)



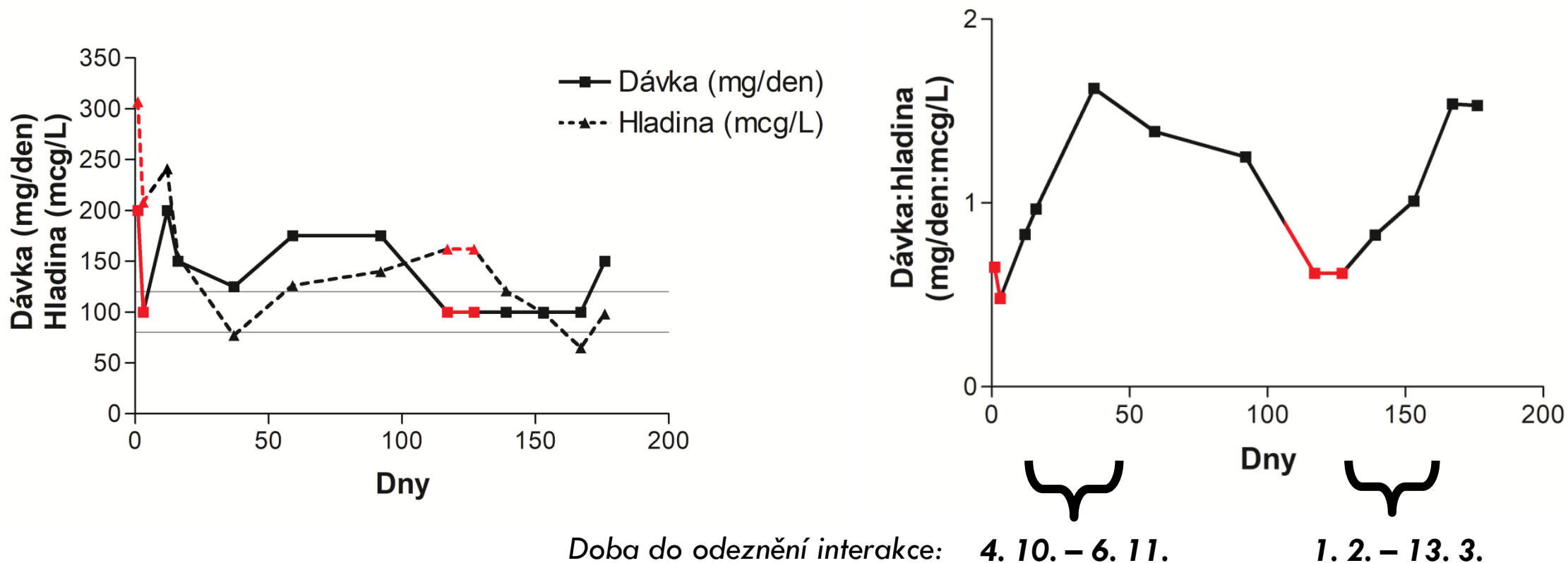
Celková CL je zvýšena



NEVIDITELNÝ LÉK...

INHIBITOR OVLIVNĚNÝ RENÁLNÍ INSUFICIENCÍ

Fluconazol 200 mg 2x denně u CKD 3 + cyklosporin A u pacienta s CKD 3



VALPROÁT + KARBAPENEMY

VPA-glukuronid štěpen acylpeptid-hydrolázou, která je inhibována karbapenemy:

Dochází k extrémně rychlé eliminaci glukuronidů...

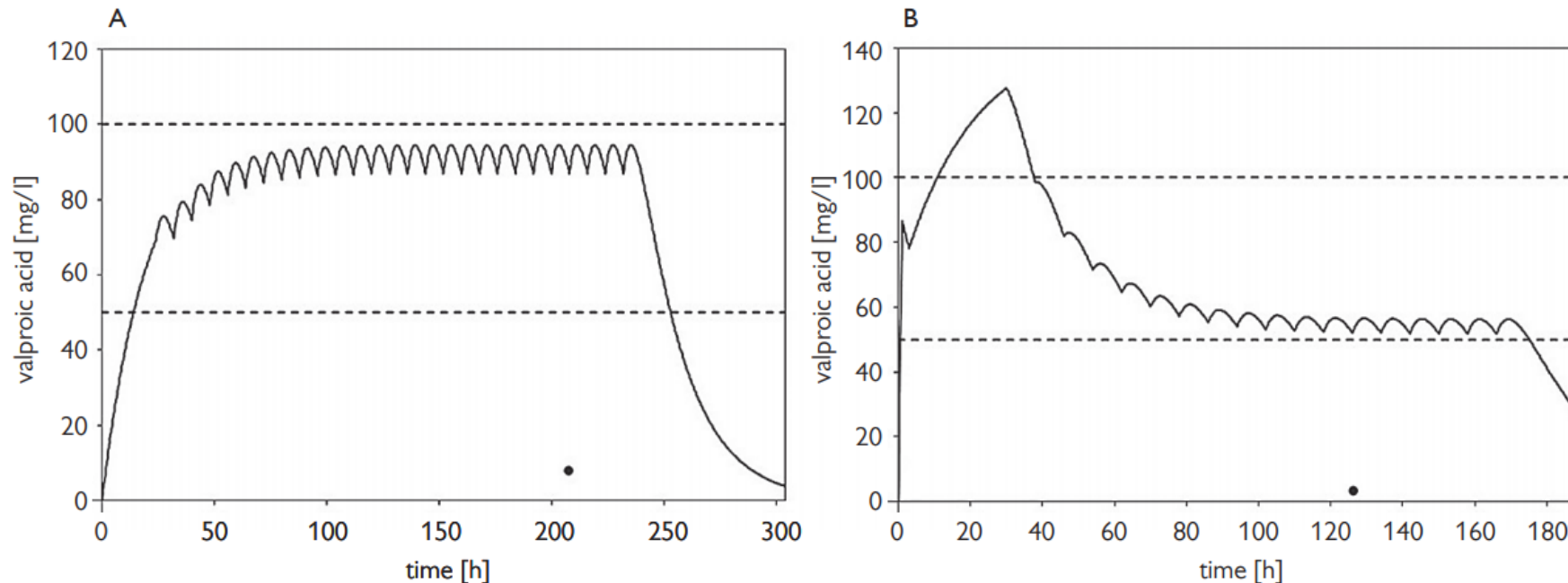


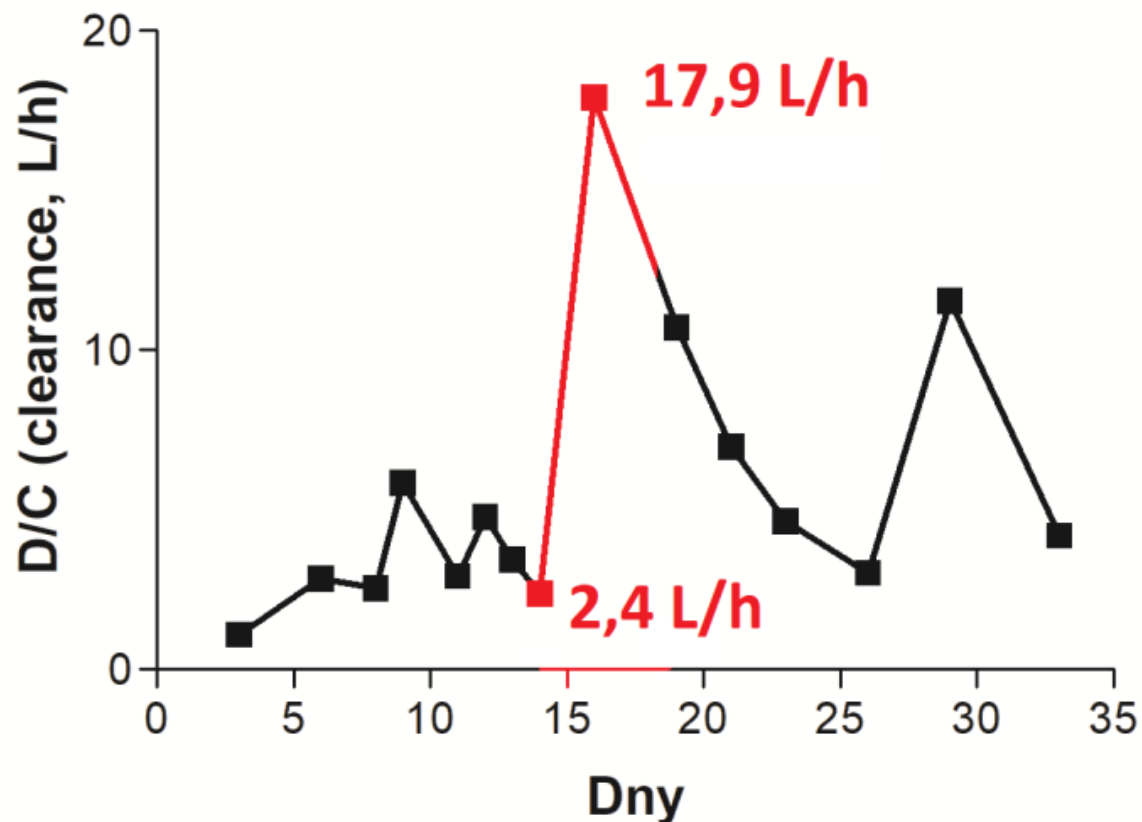
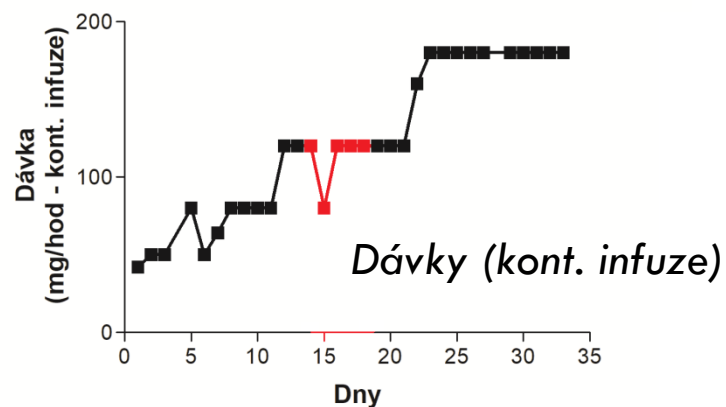
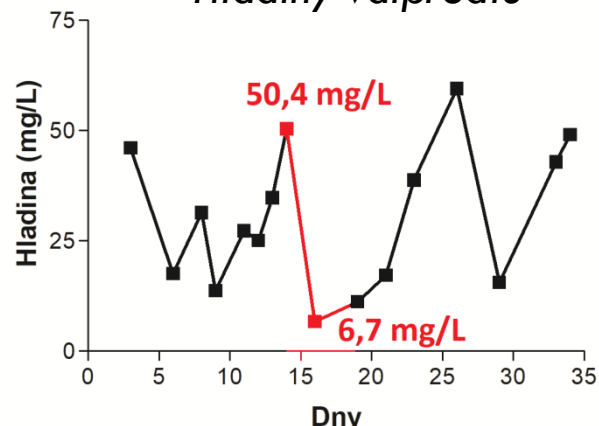
Figure 1 – A priori simulation of valproic acid plasma levels time profile based on population pharmacokinetics compared with measured valproic acid concentration. A) case report 1; B) case report 2. Dotted lines represent therapeutic range.

PACIENTKA, 33 LET – *VALPROÁT + MEROPENEM*

Interakce nemusí hned odeznít...

D/C – „clearance“

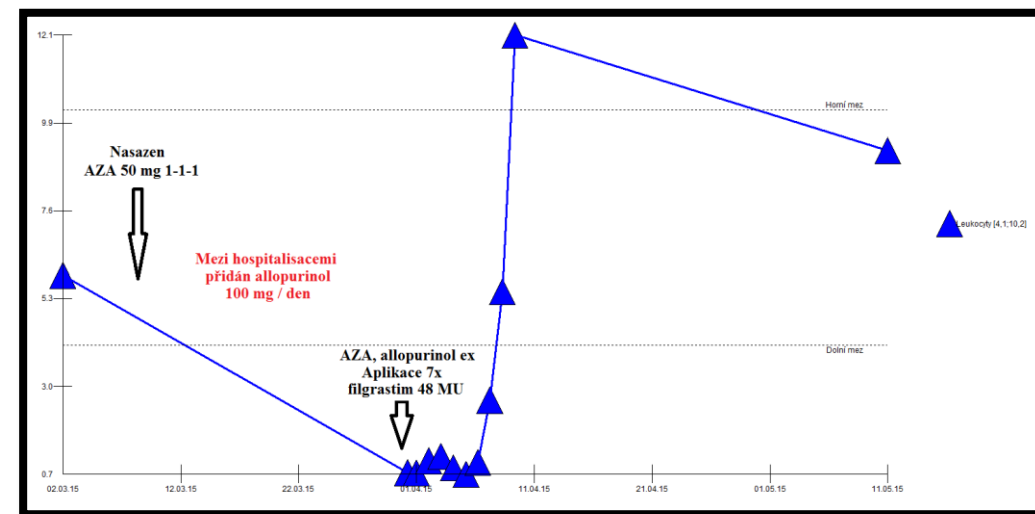
Hladiny valproátu



DALŠÍ VÝZNAMNÉ INTERAKKCE

Azathioprin/6-MP + allopurinol/febuxostat

- dřevný útlum



Ruxolitinib + fluconazol/další azolová antimykotika – trombocytopenie

Inhibitory TKI: CYP3A4

- velice variabilní u různých molekul...
- ibrutinib až + 2300 %; bosutinib až + 760 %, ...

Molekula	Snížení expozice (AUC) při podání silného induktoru CYP 3A4	Zvýšení expozice (AUC) při podání silného inhibitoru CYP 3A4
Afatinib	- 34 %	+ 119 % (P-gp)*
Axitinib	- 79 %	+ 106 %
Bosutinib	- 94 %	+ 860 %†
Cabozantinib	- 77 %	+ 38 %
Crizotinib	- 82 %	+ 216 %
Dabrafenib‡	- 34 %	+ 71 %
Dasatinib	- 81 %	+ 256 %
Erlotinib	- 69 %	+ 86 %
Gefitinib	- 83 %	+ 78 %
Imatinib	- 74 %	+ 40 %
Lapatinib	- 72 %	+ 257 %
Nilotinib	- 80 %	+ 201 %
Pazopanib	- 30 %	+ 66 %
Ponatinib	- 62 %	+ 78 %
Regorafenib	- 20 %	+ 40 % (+ snížení aktivního metabolitu)
Sorafenib	- 37 %	0 %
Sunitinib	- 31 %	+ 51 %
Vandetanib	- 40 % (+ zvýšení aktivního metabolitu)	+ 9 %
Vemurafenib	neuveдено	neuveдено

TAKE HOME MESSAGE ...

KLINICKÝ FARMACEUT JE TU PRO VÁS



Induktory:

dexamethazon, fenobarbital,
fenytoin, karbamazepin,
rifampicin, třezalka (*Hypericum
perforatum*), enzalutamid

Substráty:
statiny, **midazolam**,
takrolimus, **cyklosporin**,
(su)fentanyl, TKI (viz tab. 4),
budesonid (při blokádě
CYP3A4 stoupá systémová
biologická dostupnost po p. o.
podání), ivabradin, eplerenon,
finerenon, rimegepant,
atogepant, buspiron

CAVE:

karbapenemy + valproát
AZA/6-MP + inhibitory XO

Inhibitory:

diltiazem, verapamil, ketokonazol,
itrakonazol, vorikonazol,
posakonazol, grapefruitová šťáva
(*Citrus paradisi*), pomelo (*Citrus
maxima*), ritonavir (a některá
další antiretrovirotika a
antivirotika v léčbě hepatitidy C),
klarithromycin, cyklosporin A

