

# Lékové interakce a jak jim předcházet



**Jan Hartinger**  
**Oddělení klinické farmakologie a farmacie VFN**  
**Farmakologický ústav 1. LF UK**

=

**H. Šafránková**  
**N. Krňanská**  
**E. Vagenknechtová**  
**KLINIKA NEFROLOGIE 1. LF UK A VFN PRAHA**

**(2018)**

# Interakce

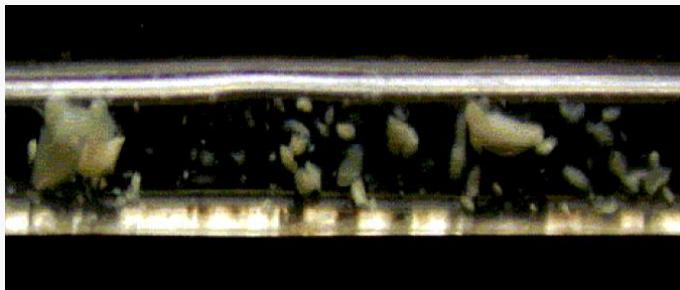


- **Farmaceutické (inkompatibility)**
  - inkompatibility furosemidu ...
- **Farmakokinetické: ADME**
  - nutno mít na paměti při nasazování i vysazování interagujícího léčiva
- **Farmakodynamické:**
  - antagonismus/synergie (kombinovaná IS, ATB terapie, ...)
  - potenciace nežádoucích účinků (KS + CyA)

# Inkompatibility



- **S obalovým materiálem: adsorpce insulínu**
  - až 30 % u PVC vaků, více u skleněných povrchů
- **S nosným roztokem: [www.stabilis.org](http://www.stabilis.org)**
  - info o délce stability: roztok, typ obalového materiálu, teplota, světlo
- **Léčiva spolu inkompatibilní:**
  - kyseliny (sůl s kationty) + zásady (sůl s anionty)
  - např.: aciclovirum natricum + amiodaroni hydrochloridum se vysráží
- **Příklady inkompatibilit:**



*vankomycin + furosemid*



*furosemid v glukose*

Zdroj:  
program  
KIK 2.1  
BBraun,  
2002

	Acyklovir	Adrenalin	Amikacin	Amiodaron	Ampicilin	Ca glukonas	Cefotaxim	Ciprofloxacín	Dobutamin	Dopamin	Fentanyl	Fenytoin	Flukonazol	Furosemid	Gentamycin	Heparin	Inzulin	MgSO <sub>4</sub>	Midazolam	Morfin	Noradrenalin	Piperacilin+taz	Propofol	NaHCO <sub>3</sub>	Vankomycin	
Acyklovir	■	I	C	?	C	C	C	I	I	I	C	I	C	C	?	C	C	C	I	?	?	I	C	C	C	
Adrenalin	I	■	C	C	?	C	C	?	C	C	C	I	C	C	C	C	?	C	C	C	C	C	?	I	C	
Amikacin	C	C	■	C	?	C	C	?	C	C	C	I	C	C	C	I	?	C	C	C	C	C	I	I	C	
Amiodaron	?	C	C	■	?	C	?	C	C	C	?	?	C	?	C	I	C	?	C	C	?	I	?	I	C	
Ampicilin	C	?	?	?	■	?	?	?	I	I	?	I	I	F	I	F	?	?	I	?	?	?	C	I	?	
Ca glukonas	C	C	C	C	?	■	C	2	?	C	C	I	?	C	C	C	C	?	C	C	C	C	C	I	C	
Cefotaxim	C	C	C	?	?	C	■	?	I	C	C	I	?	C	?	C	C	C	C	C	C	C	?	C	I	?
Ciprofloxacín	I	?	?	C	?	2	?	■	C	C	?	I	C	I	C	I	?	I	C	C	C	I	I	I	?	
Dobutamin	I	C	C	C	I	?	I	C	■	C	C	I	C	?	C	?	?	?	?	C	C	I	?	I	C	
Dopamin	I	C	C	C	I	C	C	C	C	■	C	I	C	?	C	C	?	C	C	C	C	C	?	I	C	
Fentanyl	C	C	C	?	?	C	C	?	C	C	■	I	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	
Fenytoin	I	I	I	?	I	I	I	I	I	I	I	■	?	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	
Flukonazol	C	C	C	C	I	?	?	C	C	C	C	?	■	?	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	
Furosemid	C	C	C	?	F	C	C	I	?	?	C	I	?	■	I	C	?	?	I	?	?	C	C	C	I	
Gentamycin	?	C	C	C	I	C	?	C	C	C	C	I	C	I	■	I	?	C	C	C	C	?	I	C	C	
Heparin	C	C	I	I	F	C	C	I	?	C	C	I	C	C	I	■	C	C	C	?	C	C	C	C	I	
Inzulin	C	?	?	C	?	C	C	?	?	?	C	I	C	?	?	C	■	C	?	?	?	I	C	C	C	
MgSO <sub>4</sub>	C	C	C	?	?	?	C	I	?	C	C	I	C	?	C	C	C	■	C	C	C	C	?	C	C	
Midazolam	I	C	C	C	I	C	C	C	?	C	C	I	C	I	C	C	?	C	■	C	C	I	?	I	C	
Morfin	?	C	C	C	?	C	C	C	C	C	C	I	C	C	C	?	?	C	C	■	C	C	?	C	C	
Noradrenalin	?	C	C	?	?	C	C	C	C	C	C	I	C	?	C	C	?	C	C	C	■	C	C	I	C	
Piperacilin+taz	I	C	C	I	?	C	?	I	I	C	C	I	C	C	?	C	I	C	I	C	C	■	?	C	?	
Propofol	C	?	I	?	C	C	C	I	?	?	C	I	C	C	I	C	C	?	?	?	C	?	■	C	?	
NaHCO <sub>3</sub>	C	I	I	I	I	I	I	I	I	I	C	I	C	C	C	C	C	C	I	C	I	C	C	■	?	
Vankomycin	C	C	C	C	?	C	?	?	C	C	C	I	C	I	C	I	C	C	C	C	C	C	?	?	?	■

Převzato z:  
Cayo L.  
Compatibility of  
commonly used IV  
drugs.  
Pharmacy Practice  
News. 2013.

C – kompatibilní, I – inkompatibilní, F – pouze ve FR, 2 – pouze 2h, ? – není známo

Acyklovir

Adrenalin

Amikacin

Amiodaron

Ampicilin

Ca glukonas

Cefotaxim

Ciprofloxacín

Dobutamin

Dopamin

Fentanyl

Fenytoin

Flukonazol

Furosemid

Gentamycin

Heparin

Inzulin

MgSO<sub>4</sub>

Midazolam

Morfin

Noradrenalin

Piperacilin+taz

Propofol

NaHCO<sub>3</sub>

Vankomycin

Acyklovir  
Adrenalin  
Amikacin  
Amiodaron  
Ampicilin  
Ca glukonas  
Cefotaxim  
Ciprofloxacín  
Dobutamin  
Dopamin  
Fentanyl  
Fenytoin  
Flukonazol  
Furosemid  
Gentamycin  
Heparin  
Inzulin  
MgSO<sub>4</sub>  
Midazolam  
Morfin  
Noradrenalin  
Piperacilin+taz  
Propofol  
NaHCO<sub>3</sub>  
Vankomycin

## Jak předcházet inkompatibilitám...? ... nemíchat páte přes deváté



**Glukoza 10% 1000ml + 10j  
Humulin R + Ca gluconicum 1 amp  
+ 100 ml HCO<sub>3</sub> + Furosemid 20 mg  
1 amp, kapat od 11:00, r. 100ml/h**

C – kompatibilní, I – inkompatibilní, P – pouze ve IVK, Z – pouze ZIV, ? – není známo

# Interakce na úrovni absorpce: chelatace, degradace



- Vícemocné ionty: Ca (mléko), Mg, Fe, (La, sevelamer)
  - **doxycyklin** (relativně nejméně z TTC): o 30 % snížená BAV
  - **fluorochinolony**
    - ✦ **ciprofloxacin**: snížení BAV o 36 %
    - ✦ **norfloxacin**: snížení BAV o 38-52 %
    - ✦ ofloxacin neovlivněn
  - **bisfosfonáty**: snížení BAV o 90 %, ztráta terapeutického efektu
    - ✦ problém s užitím nalačno při terapii opiáty
- Mléko obsahuje xanthinoxidasu:
  - snižuje BAV 6-MP a AZA (degradace 30 % za 30 minut)

# Interakce na úrovni metabolizace



# Závažné metabolické interakce: CYP 3A4



- Substráty CYP 3A4
  - CNI: **cyklosporin, tacrolimus, voclosporin**
  - **budesonid** (terapie IgA nefropatie?)
  - **(al)fentanyl, tramadol** (odbouráván), **oxykodon**
  - celá řada TKI (**bosutinib, dasatinib, lapatinib, ...**), některá antivirotika (HCV)
- Inhibitory
  - makrolidy: především **klarithromycin**, telithromycin
  - azolová antimykotika: **voriconazol, itraconazol, posaconazol**, vyšší dávky **fluconazolu**
  - inhibitory HIV protheázy a **léky v terapii HCV** („3D“ terapie)
  - **amiodaron, verapamil, cyklosporin A**
  - grapefruit, pomelo
- Induktory
  - **rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital**
  - třezalka tečkovaná



\*\*\* Kazuistika \*\*\*



**CYKLOSPORIN**

**+**

**CLARITHROMYCIN**

# Kazuistika – cyklosporin + klarithromycin



- Pan M.S., r. 1966
- Anamnéza:
- RA: otec 42' prostata, matka 45' cysta ledviny
- sestra zdravá, dcera 90' zdravá
- PSA: mechanik v automobilce, ženatý
- AA: negativní
- Abusus: 20let kouří 5cig/den, drogy nejuje
- alkohol cca 2xtýdně 2piva, tvrdý alkohol ne

# Kazuistika – cyklosporin + klarithromycin



- OA:
- běžné dětské nemoci, častější anginy v dětství
- Arteriální hypertenze dg 2007 na terapii – 4 kombinace (ATII, CaB, diuretikum, urapidil)
- Hyperlipidémie dg 2007 - atorvastatin, fenofibrat
  
- NO:
- Cca 10 dní otoky
- p.o. diuretika bez většího efektu
- Interna – nefrotický syndrom s PU 13,5g/den, normální renální funkce, USG normální velikost ledvin se širší kůrou, dekompenzovaná hypertenze

# Kazuistika – cyklosporin + klarithromycin



- **Vstupní nálezy 24/10/2012**
- K: 4,3, Urea: 7,2, Kreat.: 109, JT v normě
- Albumin: 32, CB: 51 CRP: pod 1 , IgG 3,95
- Lipidy: Chol: 7,05, TAG: 3,95, HDL-chol: 1,56, Cholesterol LDL 3,71, IA: 3,5
- Proteinurie odpad: 8,9g/24hod, 14ery v sedimentu
- Clearance: Kreat.clearenc korig.: 1, 152
- Krevní obraz-perifer: Leu: 16,89, HB: 125, Plt: 334
- Imunologie neg
- USG ledviny symetrické, zvýšená echogenita
- Obj: mírné perimal. otoky

# Kazuistika – cyklosporin + klarithromycin



- **Renální biopsie 25/10/2012:** Marginální vzorek. Nespecifická IF. Lehce zvětšené morfologicky přiměřené gly, při klinickém údaji o nefrotickém syndromu se jedná v. s. o MCNS.
- **Terapie:** prednison 0,8mg/kg, ATII, CaB, diuretikum, rilmenidin, ACEi, atorvastatin, fenofibrat , omeprazol, calcium

# Kazuistika – cyklosporin + klarithromycin



- **Hospitalizace 20-26/11/12** pro otoky
- vstupně 107kg, Alb 22, diuretika s částečným efektem (váha při dimisi 93kg)
- **Hospitalizace 20-27/12/2012** pro otoky a dušnost
- K: 5, Urea: 16,6, Kreat.: 129, Kys. moč.: 680, JT v normě
- Albumin: 16,3, CB: 37,5, CRP: 15,
- Chol: 9,01, TAG: 3,81, HDL-chol: 1,6, Cholesterol LDL: 5,7, IA: 4,6,
- Proteinurie odpad: 8,88g/24hod
- Clearance: Kreat.clearenc korig.: 1,159
- Krevní obraz-perifer: Leu: 16,89, HB: 125, Plt: 334

# Kazuistika – cyklosporin + klarithromycin



- přeléčen ATB – susp. zánět podkoží na LDK v kombinaci s průjmy. Empiricky ATB s efektem.
- ATB: Augmentin (1gá8hod), Entizol (250mgá8hod),
- 27/12/2012 zahájena terapie CyA - vstupně 2x100mg, Prednison 60mg/den,
- Dále ACEi, CaB, nově BB, ATII, diuretikum, rilmenidin, atorvastatin, LMWH, fenofibrat vysazen
- Váha při dimisi 80kg

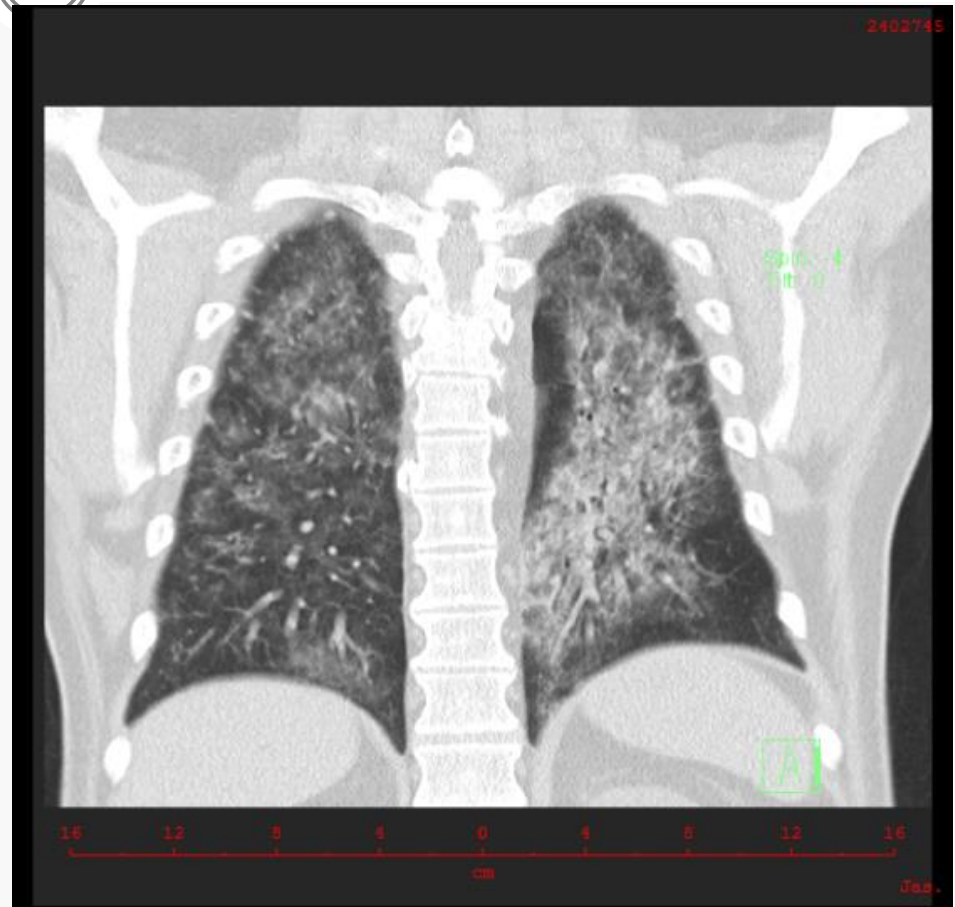
# Kazuistika – cyklosporin + klarithromycin



- **Hospitalizace od 14-30/1/2013**
- - hladina CyA nízká – 78, dávka zvýšena na 2x125mg
- Od 16.1. febrilie, CyA vysazen, pouze KS
- dušnost, hyposaturace
- ATB: Unasyn 16.1.-18.1., Mycomax 16.1.-30.1.
- Zhoršení stavu, susp.H1N1
- ATB: Ceftriaxon 18-25.1., Klacid 18.1.- 6.2., Relenza 17.1.-22.1.
- Cyklosporin zahájen opět od 30.1. (2x125mg)

# Kazuistika – cyklosporin + klarithromycin

- CT plic 23.1.2013
- susp. na atypickou pneumonii s těžkým dif. postižením
- 30.1. zlepšení nálezu
- 24.1. bronchoskopie s BAL- serologicky pozitivita viru chřipky A, dále poz. serologie na CMV a poz. candidy, která nespecifická



# Kazuistika – cyklosporin + klarithromycin

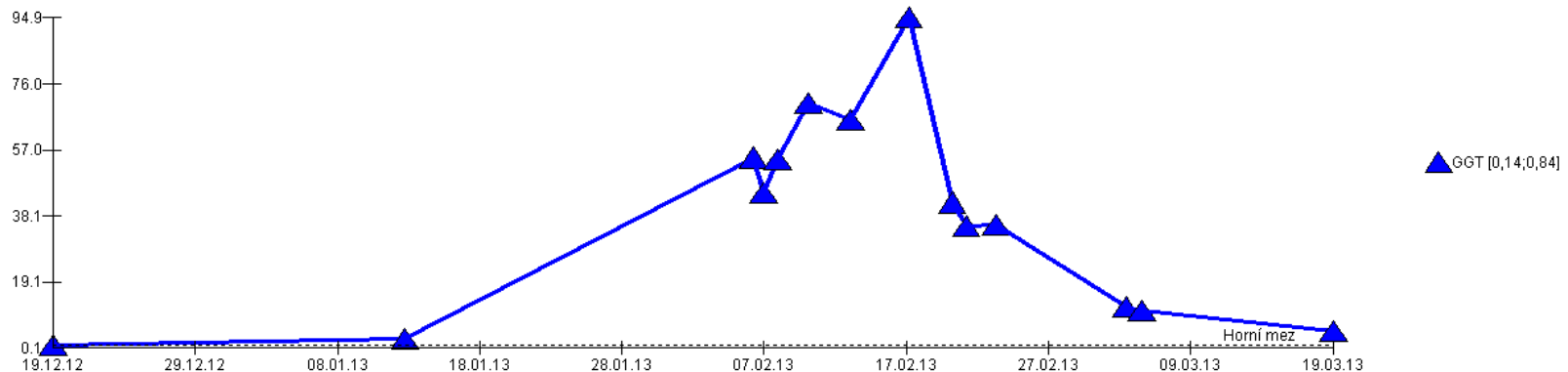


- **Hospitalizace od 7.2.-25.2.**
- Hladina CyA 7.2.2013 – 270 (sníženo na 2x100mg)
- Kreat 197, Alb 16, PU 8,86g/den
- JT: bili 25, ALT 6,9, AST 1,85, GMT 55, ALP 6,7 – cholestatická léze – vysazen statin, nově kyselina ursodeoxycholová, hepatoprotektiva, CyA vysazen 18.2.
- dle UZ drobná cholecystolithiasa, bez dilatace žluč. cest a známek zánětu, trombóza jaterních žil nepravděpodobná
- Hepatitidy, EBV a CMV infekce vyloučeny

# Kazuistika – cyklosporin + klarithromycin

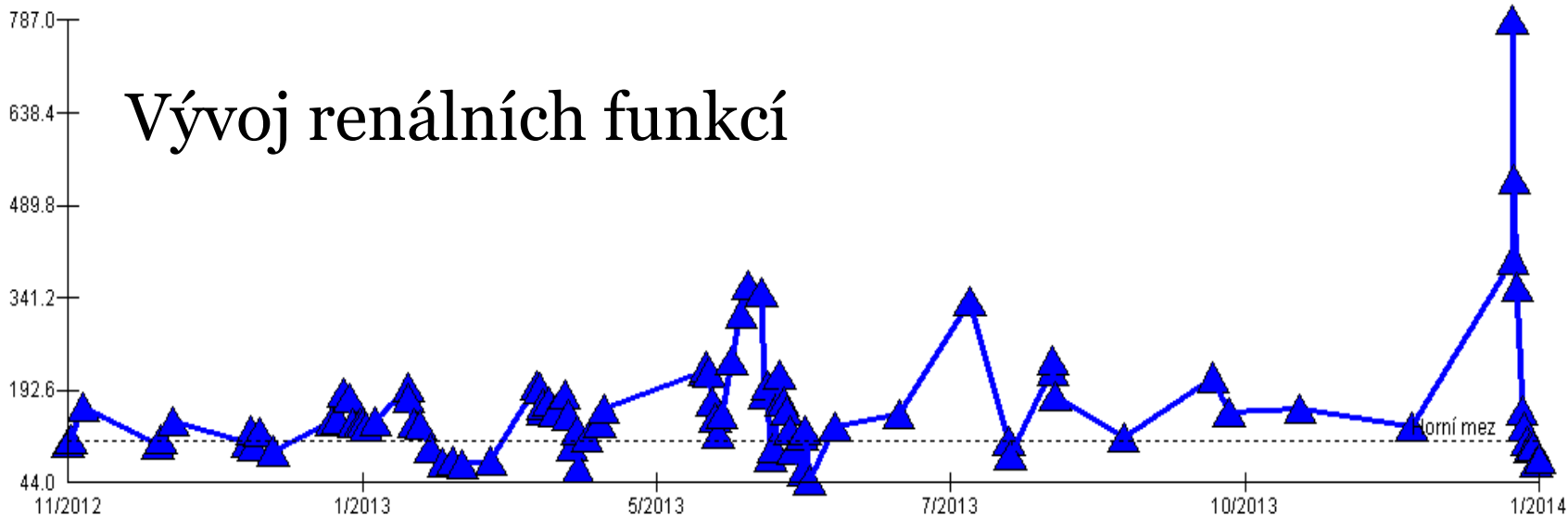


- Susp. toxická etiologie po předchozím užívání antimykotik + ATB
- 21.2. jaterní biopsie -jen mírné patologické změny, metabolické změny hepatocytů, náznak cholestázy. Nález etiologicky nepřiznačný, léková etiologie je možná.

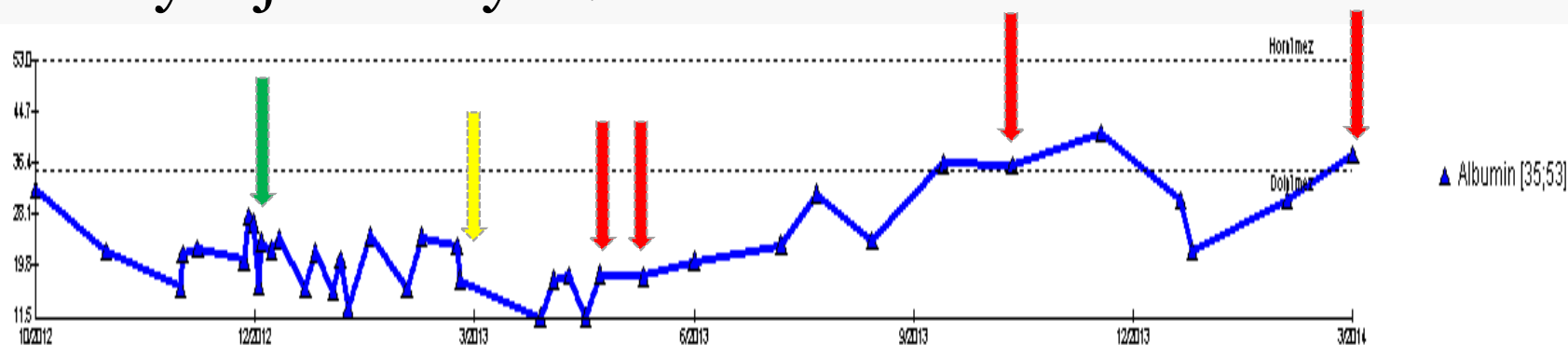


# Kazuistika – cyklosporin + klarithromycin

## Vývoj renálních funkcí



## Vývoj hladiny albuminu



# Kazuistika – cyklosporin + klarithromycin



- Další imunosuprese
- - 3/2013 terapie tacrolimem
- - od 5/2013 vysazen tacrolimus, pouze KS (30mg/den)
- - 17.5. 2013 podáno **500mg RTX**, 25.5. **700mg RTX**
- - od 6/2013 opět malá dávka takrolimu, KS 30mg/den
- - opakovaně od 4-8/13 s nutností přístrojové ultrafiltrace
- - 10/2013 preemptivní **RTX 1g**, stav stabilizovaný bez UF, detrakce tacrolimu
- - 1/2014 při pankreatitis ukončení terapie tacrolimem, přechodně CRRT
- - 4/2014 - parc. remise, **RTX 1g**
- - 11/2014 – **RTX 1g**, deplece do 5/2015
- - kortikoidy vysazeny 2/2015
- Nadále trvá remise
- - **9/2018** remise trvá, PCR 0,057, CKD G3a (CKD EPI 0,95, kreat 124)

Konec kazuistiky...



# **INHIBITORY CYP 3A4**

**= LÁTKY BLOKUJÍCÍ METABOLIZMUS DALŠÍCH LÉČIV =**

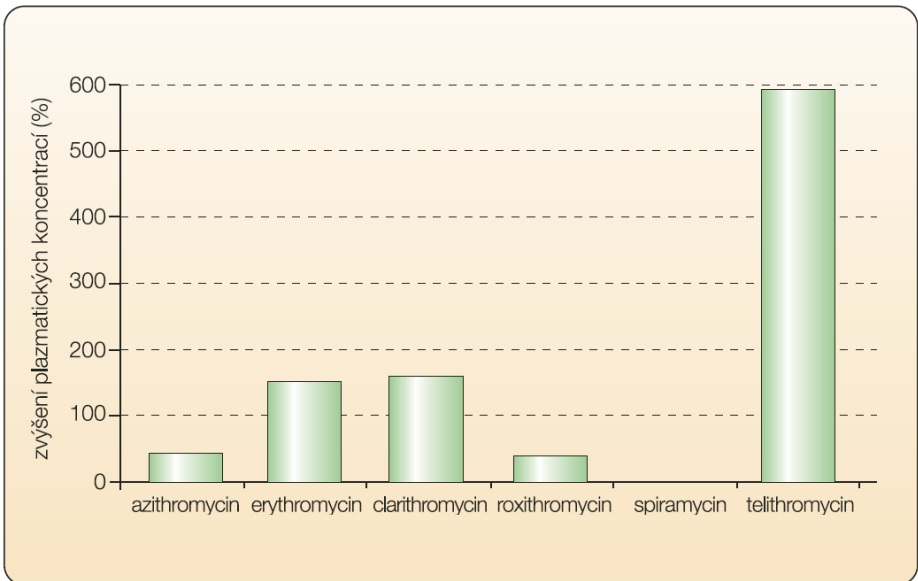
# MAKROLIDY - interakce



- Inhibice CYP 3A4 – ↑ hladin substrátů:
  - především **telithromycin**
  - významné i u **klarithromycinu** (erythromycinu)
  - zanedbatelné u azithromycinu a spiramycinu
- Vliv i na p-glykoprotein
- Cyklosporin, tacrolimus, statiny, midazolam

- **Doporučení:**

- **kontrola hladin 4. den po nasazení telithromycinu, clarithromycinu, (erythromycinu)**
- **použít roxithromycin/ azithromycin místo clarithromycinu**



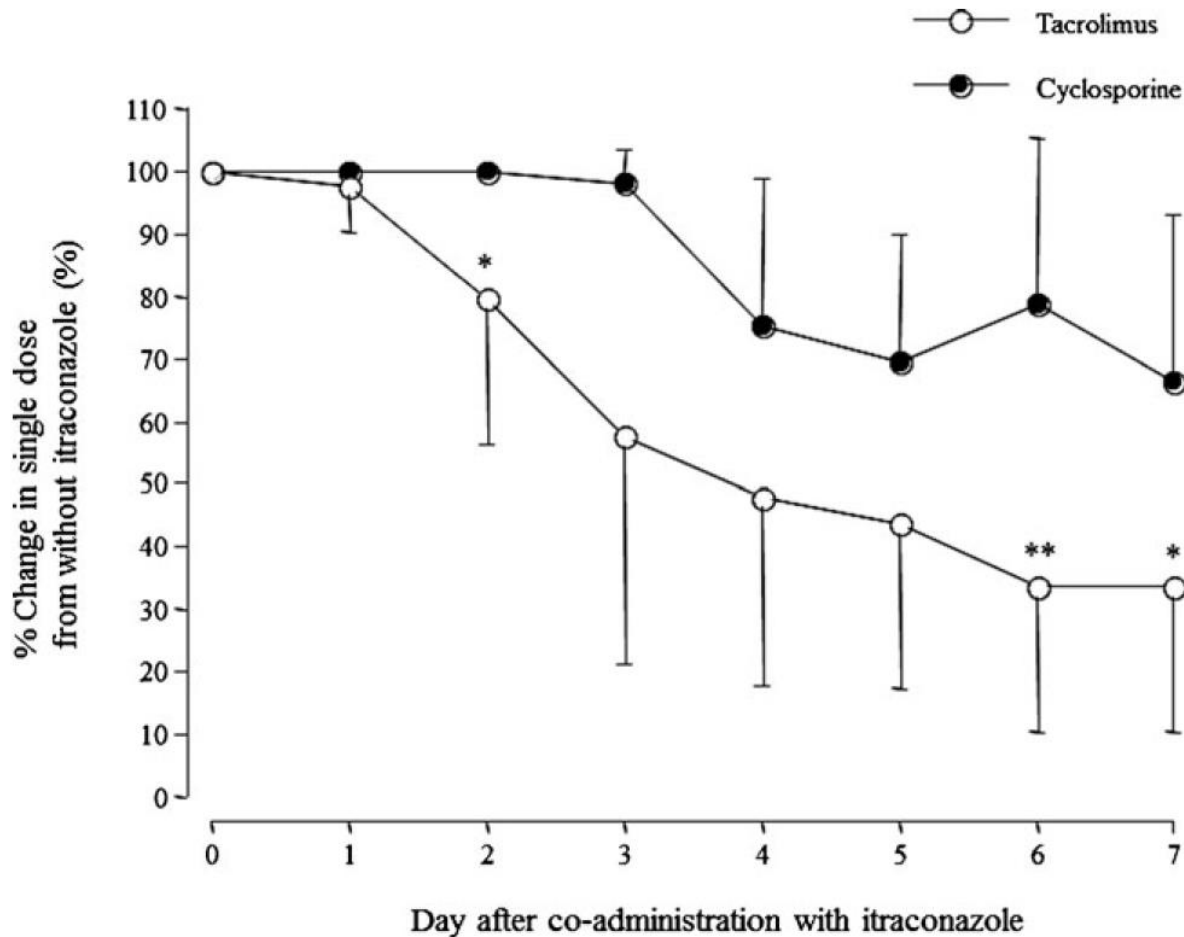
Zvýšení plazmatických hladin midazolamu při podávání makrolidů.  
ZDROJ: Remedia 2005 (Suchopár)

# Azolová antimykotika - interakce



- Téměř se všemi léky:
  - CNI (→TDM), kortikoidy, warfarin, statiny, antivirotika, opioidy, ...
- Inhibitory P450 a P-gp:
  - *nejméně fluconazol* (3A4, 2C9, 2C19), ale pozor na ↑ dávky (400 mg)
    - ✦ selektivita k fungálnímu enzymu P450 stoupá s hydrofilitou
- **Itraconazol + CNI (ASCT pacienti, Japonsko):**
  - *Cyklosporin A*:  $C_{\text{trough}}$  2,7 x vyšší, snížení na 2/3 dávky
  - *Tacrolimus*:  $C_{\text{trough}}$  5,6 x vyšší, snížení na 1/3 dávky
- **Voriconazol + CNI (SPC):**
  - *Cyklosporin A*:  $C_{\text{max}}$  o 13 %, AUC o 70 %, dop. snížit dávky na 1/2
  - *Tacrolimus*:  $C_{\text{max}}$  o 117 %, AUC o 221 %, dop. snížit dávky na 1/3
- **Posaconazol + CNI:**
  - *Cyklosporin A*: snížit dávku CyA na 3/4 a monitorovat
  - *Tacrolimus*:  $C_{\text{max}}$  o 121 %, AUC o 358 %, dop. snížit dávky na 1/3

# Itraconazol + CNI: úpravy dávek



Nara M, Takahashi N, Miura M et al. Effect of itraconazole on the concentrations of tacrolimus and cyclosporine in the blood of patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 1321-1329

# Antivirová léčba + CyA/tacrolimus (HCV)

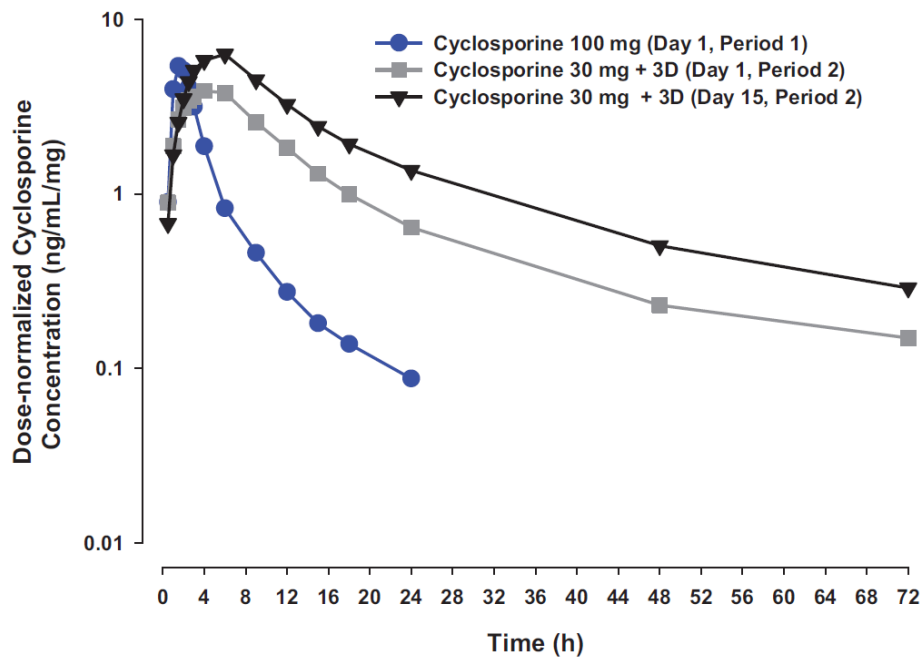


- „3DAA“ terapie: 12 zdravých dobrovolníků
  - ABT-450+**ritonavir**+ombitasvir+dasabuvir („3DAA“)
  - **CyA:**
    - ✦ vzestup  $C_{24}$  **16 x**,  $AUC_{0-\infty}$  **5,8 x**,  $C_{max}$  stejné,  $T_{1/2}$  ze 7 na **25 hod**
  - **tacrolimus:**
    - ✦ vzestup  $C_{24}$  **17 x**,  $AUC_{0-\infty}$  **57 x**,  $C_{max}$  **4 x**,  $T_{1/2}$  z 32 na **232 hod**
- Dop.: ***snížit dávky pro udržení stejného údolí***
  - *snížit dávku CyA ze 2x 250 mg na 1x 100 mg (stejně údolí)*
  - *snížit dávku tacrolimu ze 2x 2 mg na 0,5 mg á 7 dní*
- Ribavirin, INF  $\alpha$ , lamivudin: bez zmínek o interakci

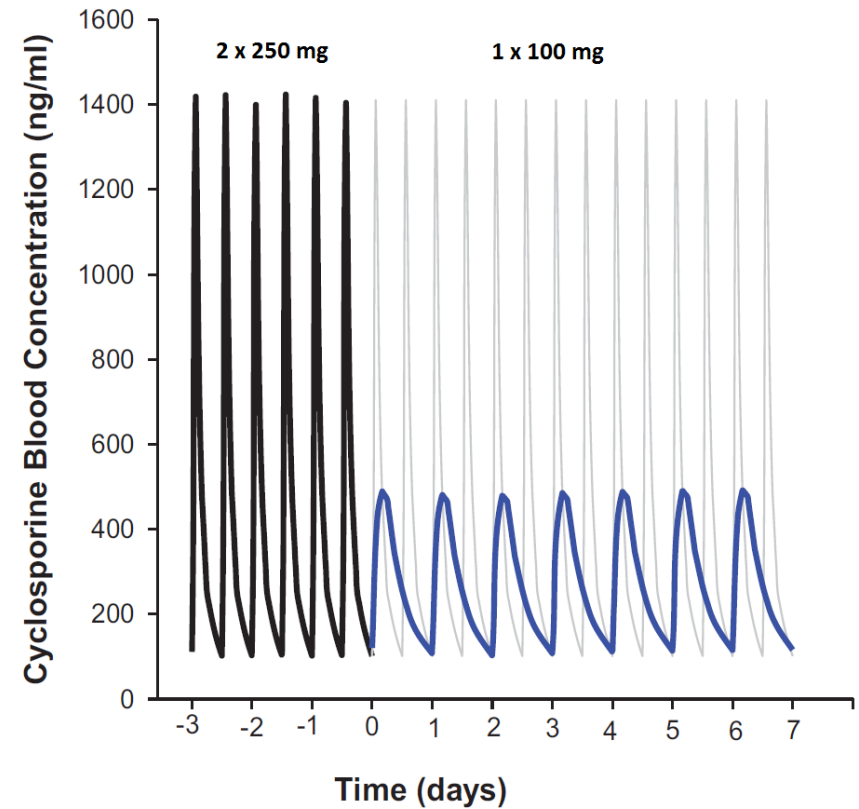
# „3D“ (anti-HCV) + cyklosporin A



12 dobrovolníků



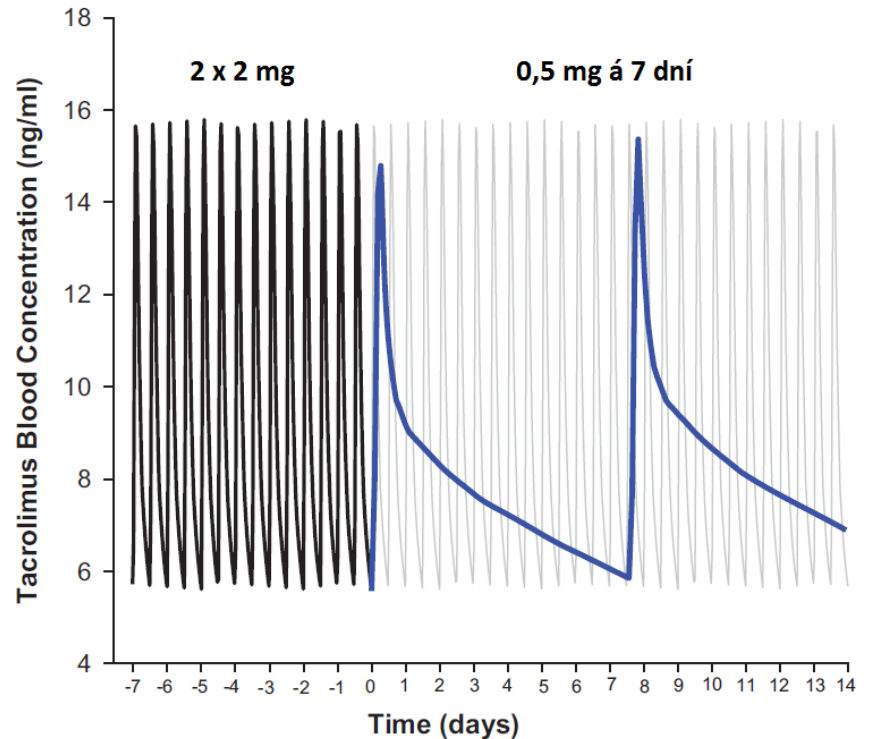
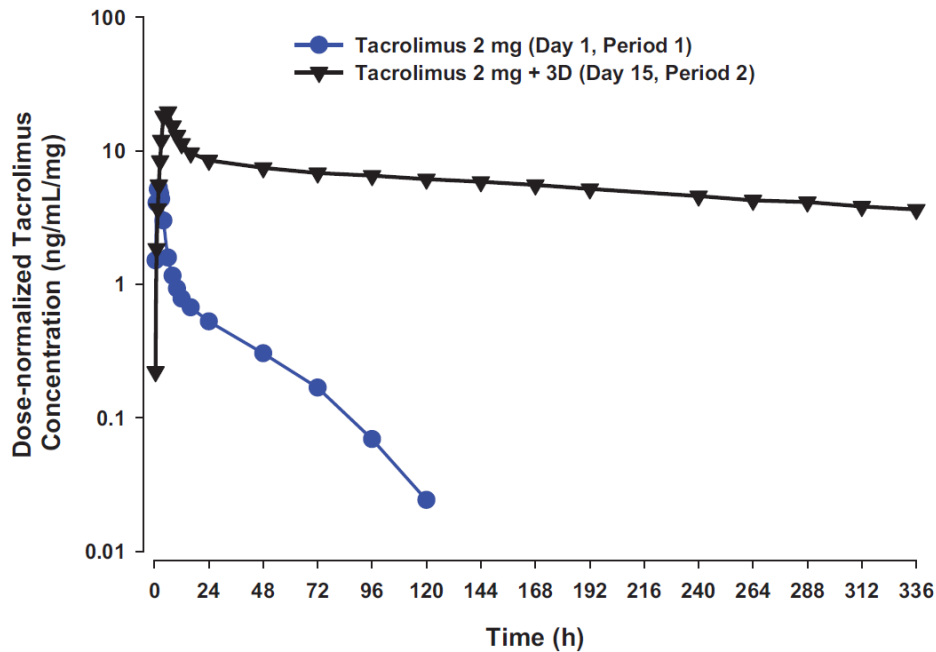
Badri P, Dutta S, Coakley E et al. Pharmacokinetics and dose recommendations for cyclosporine and tacrolimus when coadministered with ABT-450, ombitasvir, and dasabuvir. *Am J Transplant* 2015; 15: 1313-1322



# „3D“ (anti-HCV) + tacrolimus



12 dobrovolníků



Badri P, Dutta S, Coakley E et al. Pharmacokinetics and dose recommendations for cyclosporine and tacrolimus when coadministered with ABT-450, ombitasvir, and dasabuvir. *Am J Transplant* 2015; 15: 1313-1322

# Cyklosporin A – vliv na další léky



- Inhibitor a substrát CYP 3A4, 3A5, substr. P-gp
- Vzestup hladin statinů
  - vč. rosuvastatinu a fluvastatinu (OATP, P-gp)
- NOAC: dabigatran, rivaroxaban
  - **především u pacientů s renální insuficiencí mohou stoupnout hladiny**
- Zvyšuje hladiny digoxinu

# Statiny + cyklosporin A

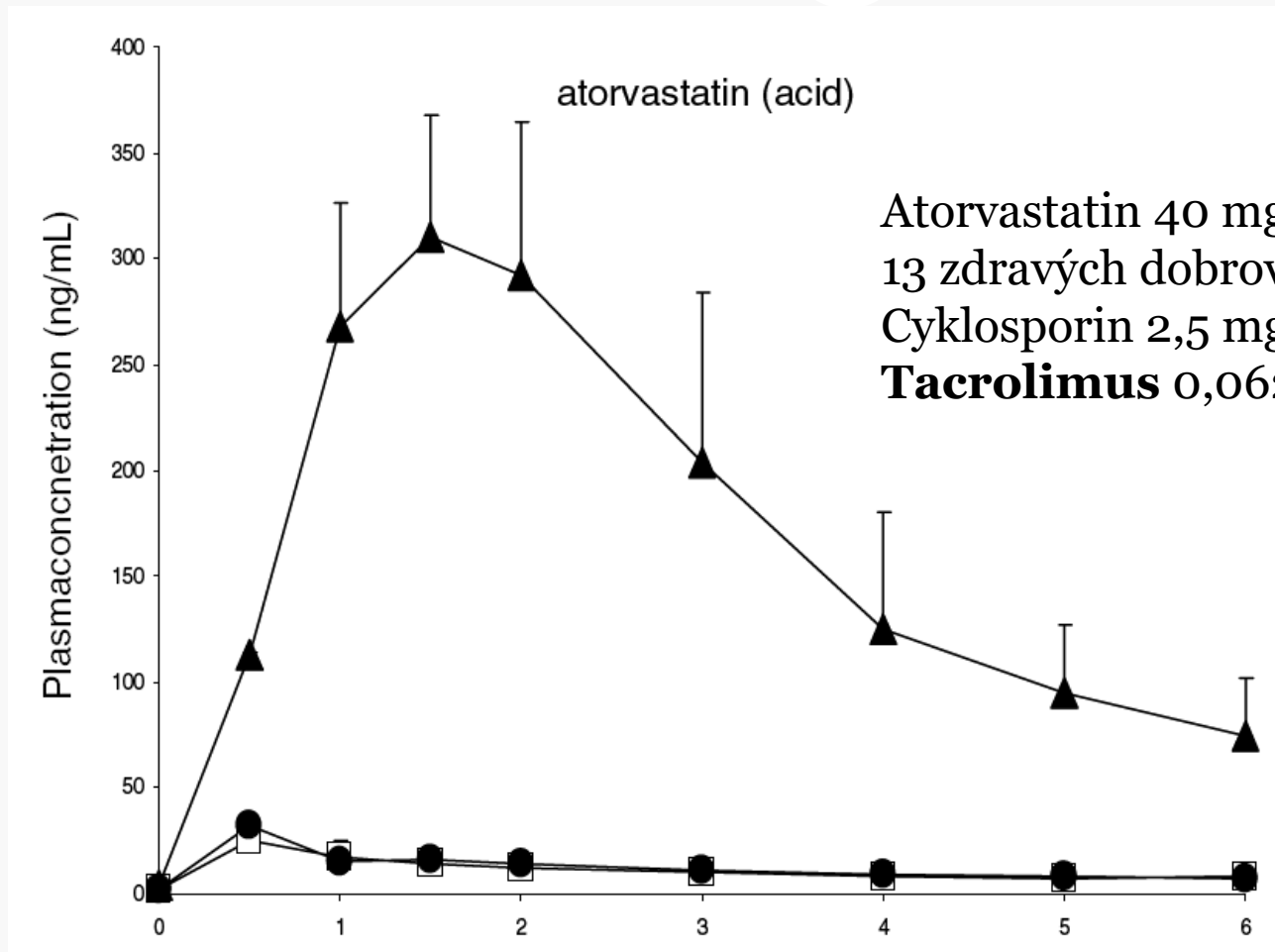


- CyA: inhibitor CYP3A4, P-gp
- Statiny plně metabolizovány
- Zvýšená expozice (AUC) statinů:
  - **atorvastatin**: 15 x (při dávce 40 mg, někdy méně, podle studie)
  - **rosuvastatin**: 10,6 x (u pac. po Tx srdce) + 25% *eliminace ledvinami*
  - fluvastatin + CyA: bez zpráv o rozvoji rhabdomyolysy
- Rhabdomyolysa popsána kasuisticky především pro simvastatin

## DOPORUČENÍ

- **Nepodávat vyšší dávky statinů (*spíše minimální*)**

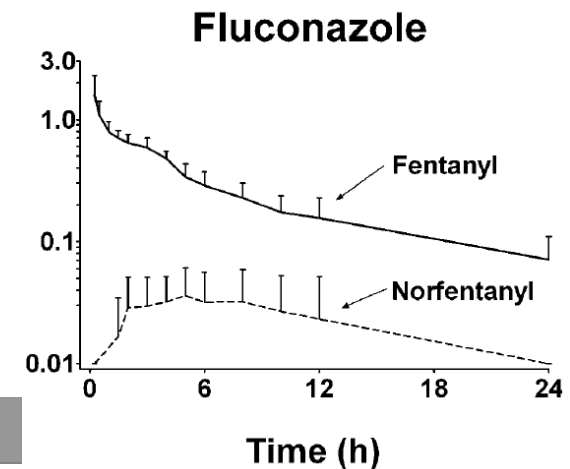
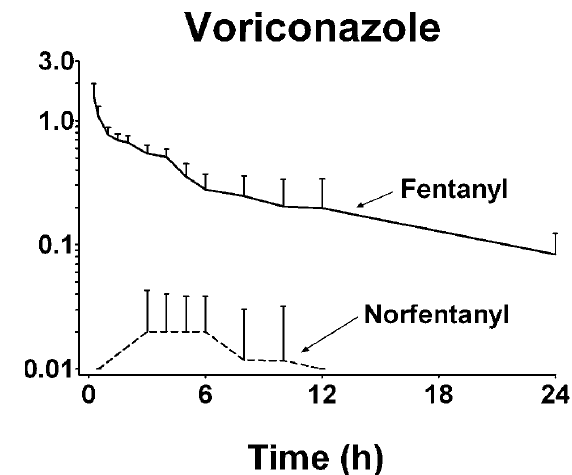
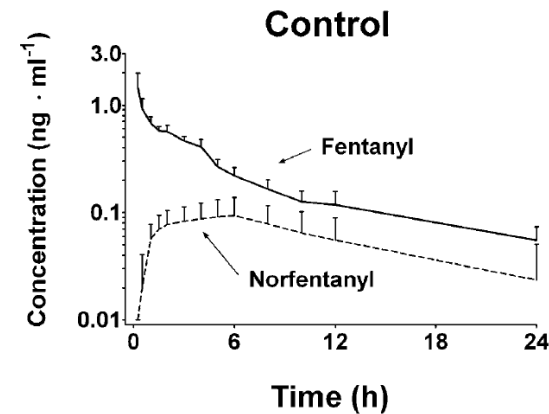
# Vliv CNI na atorvastatin



Atorvastatin 40 mg denně  
13 zdravých dobrovolníků  
Cyklosporin 2,5 mg/kg: *15x větší AUC*  
**Tacrolimus** 0,0624 mg/kg: *žádný vliv*

# Azolová antimykotika + fentanyl

- 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  iv fentanyl:
- 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  iv fentanyl + voriconazol:
  - 1. den 400 mg 2x, 2. den 200 mg 2x
- 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  iv fentanyl + fluconazol:
  - 1. den 400 mg 1x a 200 mg 1x



# Interakce opioidů



**Table 4** CYP3A4 enzyme inhibitors and inducers reported to have caused clinically significant drug–drug interactions with opioids metabolized by CYP3A4 (oxycodone, methadone, fentanyl) in papers included in the present review<sup>24,27–33,37–39,44</sup>

Drugs	Effect on CYP3A4 activity	Resulting effects when coadministered with opioid	Resulting effects after withdrawal of interacting drug
<b>CYP3A4 inhibitors</b>			
Voriconazole	Strong	Decreased rate of opioid metabolism, increased opioid effect, increased risk of opioid toxicity	Increased opioid metabolism, decreased clinical effect of opioid
Itraconazole	Strong		
Fluconazole	Moderate		
Clarithromycin	Strong		
Diltiazem	Moderate		
Cyclosporine	Weak		
Cimetidine	Weak		
<b>CYP3A4 inducers</b>			
Rifampin	Strong	Increased metabolism of opioid, requirement for higher opioid doses, deterioration of pain control	Decreased rate of opioid metabolism, increased risk of opioid overdose
Carbamazepine	Strong		

# Interakce opioidů



**Table 4** CYP3A4 enzyme inhibitors and inducers reported to have caused clinically significant drug–drug interactions with opioids metabolized by CYP3A4

Drugs	Effect after interacting drug
<b>CYP3A4 inhibitors</b>	
Voriconazole	
Itraconazole	
Fluconazole	
Clarithromycin	decreased metabolism, increased effect of opioid
Diltiazem	
Cyclosporine	
Cimetidine	
<b>CYP3A4 inducers</b>	
Rifampin	decreased opioid effect, increased risk of opioid overdose
Carbamazepine	

Pacient s fentanylovou náplastí a akutní sinusitidou. Známá alergie na penicilin.

=

**Jaké antibiotikum zvolit?**

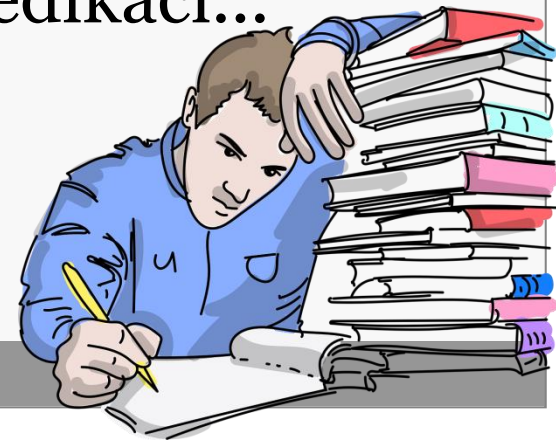
deterioration of pain control

opioid overdose

# Výrazné inhibitory CYP 3A4



- Makrolidy
- Azolová antimykotika
- Inhibitory HIV proteázy
- Antivirotika v terapii HCV
- Verapamil, amiodaron, cyklosporin A
  
- Zastavit... zkontrolovat chronickou medikaci...



\*\*\* KAZUISTIKA \*\*\*



**CYKLOSPORIN**

**+**

**RIFAMPICIN**

# Kazuistika: interakce rifampicin x CyA



Muž, 69 let

- ICHS, art. hypertenze, obezita
- DM II. typu s orgánovými komplikacemi
- **biopticky verifikovaná FSGS (1/2017)**
- KS, po 1/2 roce remise onemocnění (6/2017)

# 8/2017 relaps nefrotického syndromu



- klinicky: hyperhydratace - tuhé otoky DK, dušnost, RTG obraz plicního edému
- lab.: urea: 6,4, kreat: 135, albumin: 15,1, CRP: 11,9, PCR v nat. moči: 0,738
- **terapie:** pulzy Solu-medrolu (3x 250mg), Prednison 70mg/den
- **ciclosporin 200mg/den**  
(po 3 dnech navýšeno na **300mg/den**)

# Syndrom diabetické nohy



- St.p. recentní amputaci II. a III. prstu LDK
- op. rána hojící se per secundam, povleklá, hnis. sekrece, nekrózy
- **RTG průkaz osteomyelitidy II.-V. metatarsu**
- polymikrobní flóra (Staphylococcus sp., Proteus mirabilis ESBL +, Streptococcus agalactiae)
- Terapie: **Benemycin 600mg/den p.o.**



Diabetic foot syndrome, osteomyelitis

# Neměřitelné hladiny CyA...zdůvodnění

údolní hladiny, plná krev



- Výsledky z 12/09/17:

**Imunosupresiva**  
Cyklosporin A: **<25**

- Výsledky z 14/09/17:

**Imunosupresiva**  
Cyklosporin A: **<25**

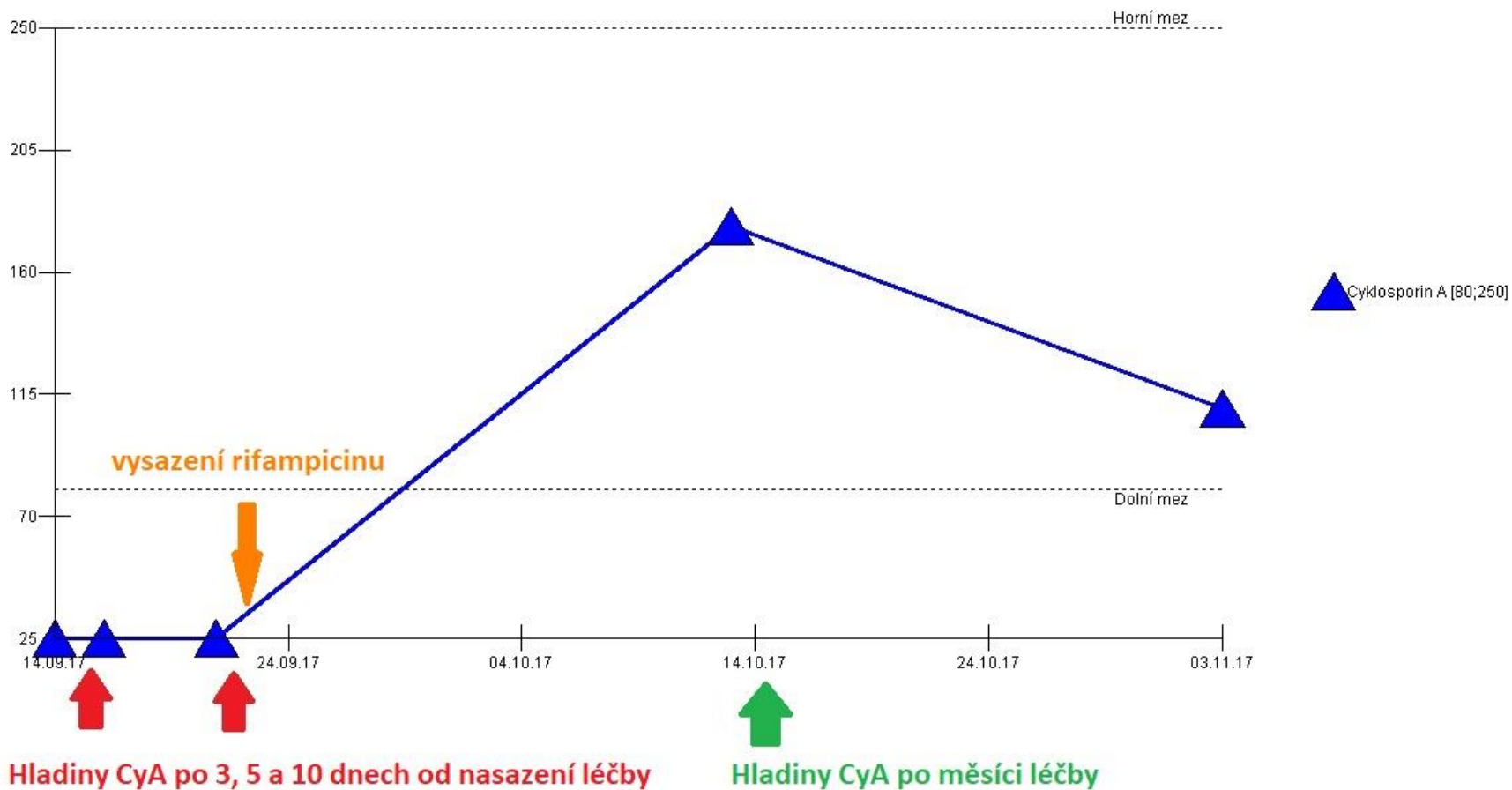
- Výsledky z 19/09/17:

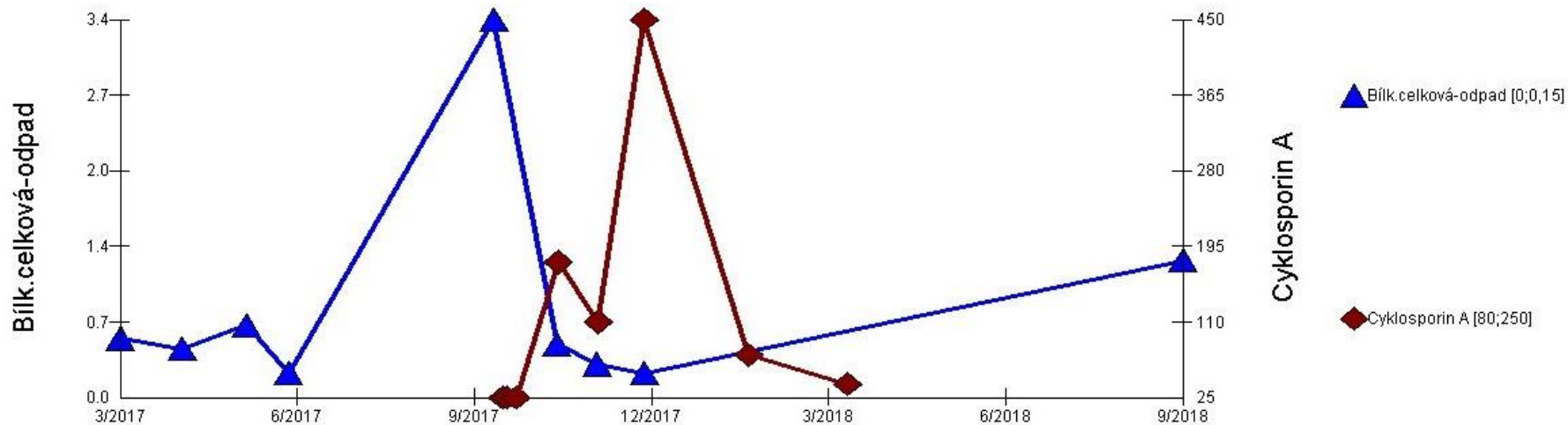
**Imunosupresiva**  
Cyklosporin A: **<25**

- **Medikace byla zkontrolována klinickým farmaceutem.**

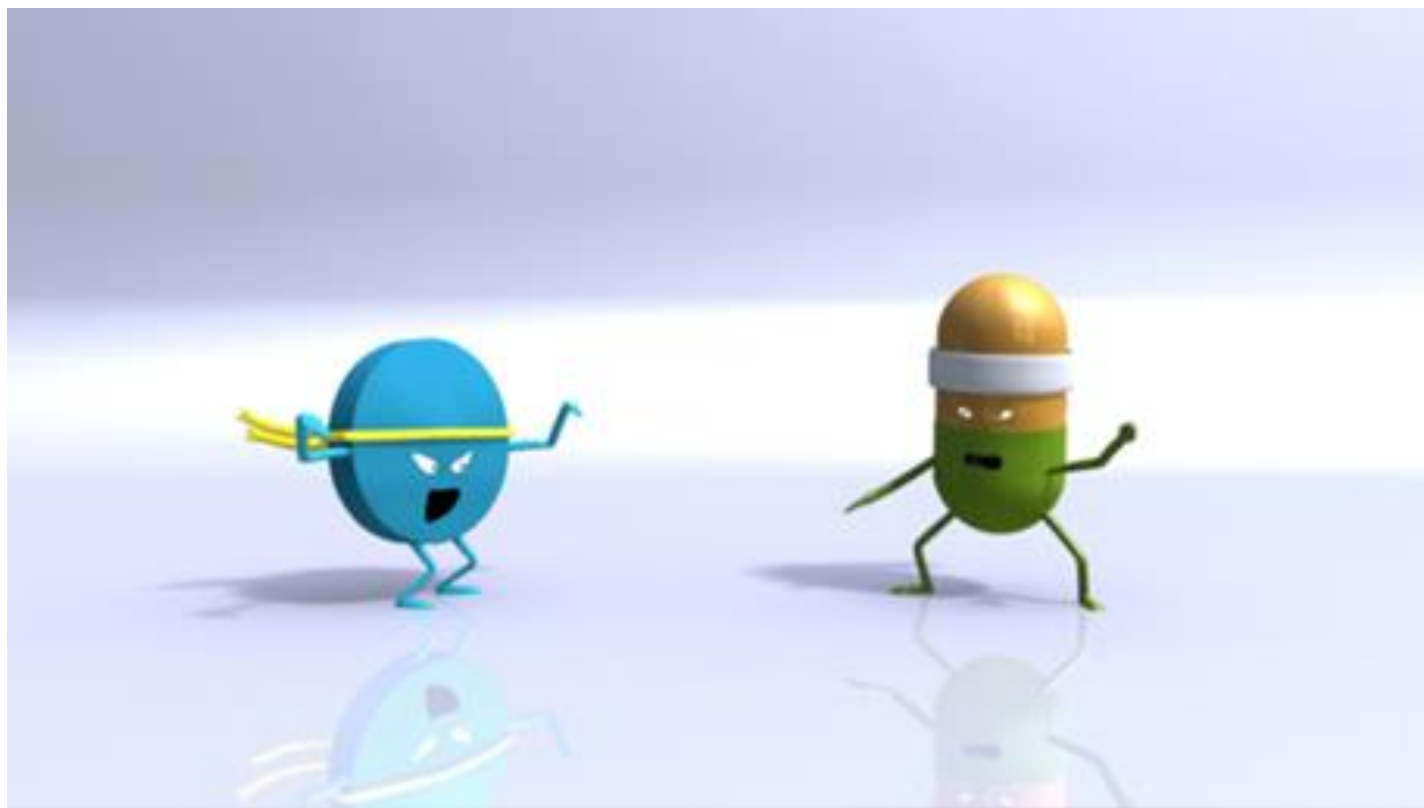
- Rifampicin (Benemycin) významně snižuje hladiny cyklosporinu - bylo pospáno snížení až o 60 % při dávce 300 mg rifampicinu 1x denně. Neměřitelná hladina v současné době při dávce 1,7 mg/kg/den jsou vs výsledkem této interakce a rel. nízké dávky. Dop. měřit hladiny až týden po vysazení rifampicinu.

# Graf měřených hladin cyklosporinu





graf **vývoje proteinurie** během celého sledování pacienta  
závislost na **hladinách CyA**



*DĚKUJI ZA POZORNOST*



# **INDUKTORY CYP 3A4**

**= LÁTKY URYCHLUJÍCÍ METABOLIZMUS DALŠÍCH LÉČIV =**

NEJEN Cyklosporin ...



***TACROLIMUS - KAZUISTIKA***

# Kazuistika – tacrolimus



- Pacient:
  - M, 69 let, 90 kg, 182 cm, Urea: 12,2; Kreat.: 156
- 22.7.2016 bypass allograftem
- **26.7.16 nasazen tacrolimus 3 mg 2x denně**
  - 1.8.2016 odebrána hladina tacrolimu, t.č. není k dispozici výsledek.
  - **pacientovi bude upraveno dávkování tacrolimu při ambulantní kontrole ve čtvrtek 4.8.2016 dle hladin**
- Pacienta nyní v uspokojivém stavu propouštíme do ambulantního sledování.
- **Cílová hladina: 4-7 ng/mL**

# Medikace při propuštění



- **rivaroxaban 20mg tbl p.o. 1-0-0 ... trvale**
- **aspirin 100mg tbl p.o. 1-0-0**  
... při známkách krvácení možno vysadit, jinak ponechat
- **tacrolimus 1 mg tbl. 0-3-3 p.o. .... trvale**
- **amiodaron 200 mg tbl. 0-0-1 p.o.**
- **metoprolol 25 mg tbl. 0-1-1 p.o.**
- **furosemid 40 mg tbl. 0-0-1 p.o.**
- **spironolacton 25 mg tbl. 0-0-1 p.o.**
- **rosuvastatin 20 mg tbl. 0-1-0 p.o.**
- **pantoprazol 20 mg tbl. 0-0-1 p.o.**


# Kontrola 4. 8. 2016



- Hladina tacrolimu **20,8 µg/L** (vysoká)
- Možná příčina?

# Kontrola 4. 8. 2016



- Hladina tacrolimu **20,8 µg/L** (vysoká)
- Možná příčina: amiodaron?
  - MICROMEDEX:  *major interaction*
    - ✦ Concurrent use of AMIODARONE and TACROLIMUS may result in increased tacrolimus exposure; increased risk of QT-interval prolongation.
- *Sníženo dávkování:*
  - **tacrolimus 1 mg tbl. 1-0-1 p.o.**
- **V úterý 9.8.2016 ráno mezi 9-10 hod se dostaví k odběru hladiny tacrolimu**

# Kontrola 9. 8. 2016



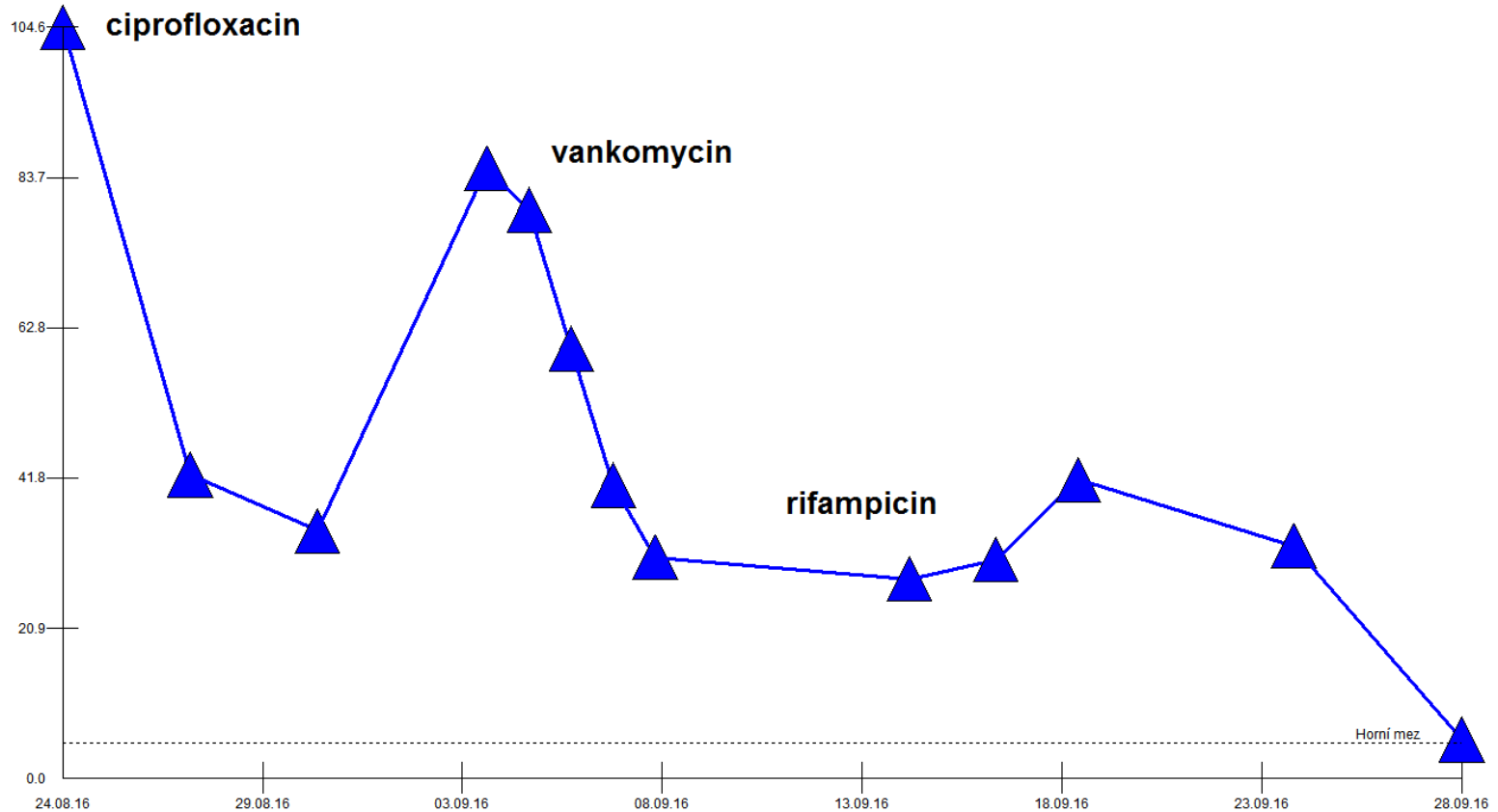
- Hladina tacrolimu **20,8 µg/L** (vysoká)
- Možná příčina: amiodaron?
  - MICROMEDEX: **S** *major interaction*
    - ✦ Concurrent use of AMIODARONE and TACROLIMUS may result in increased tacrolimus exposure; increased risk of QT-interval prolongation.
- *Sníženo dávkování:*
  - **tacrolimus 1 mg tbl. 1-0-1 p.o.**
- V úterý **9.8.2016 ráno mezi 9-10 hod se dostaví k odběru hladiny tacrolimu**
  - **hladina 5,4 µg/L (OK)**

## 23. 8. urgentní příjem



- Pacient recentně po pedální rekonstrukci alograftem, s čerstvou poruchou hojení rány v třísle, byl přijat cestou RZP pro krvácení z rány rovnou na operační sál (antikoagulován pro FiS).
- **Operace: 23., 24. 8. 2016 revize třísla pro krvácení**
  - stěr z allograftu *Staphylococcus aureus*

# CRP



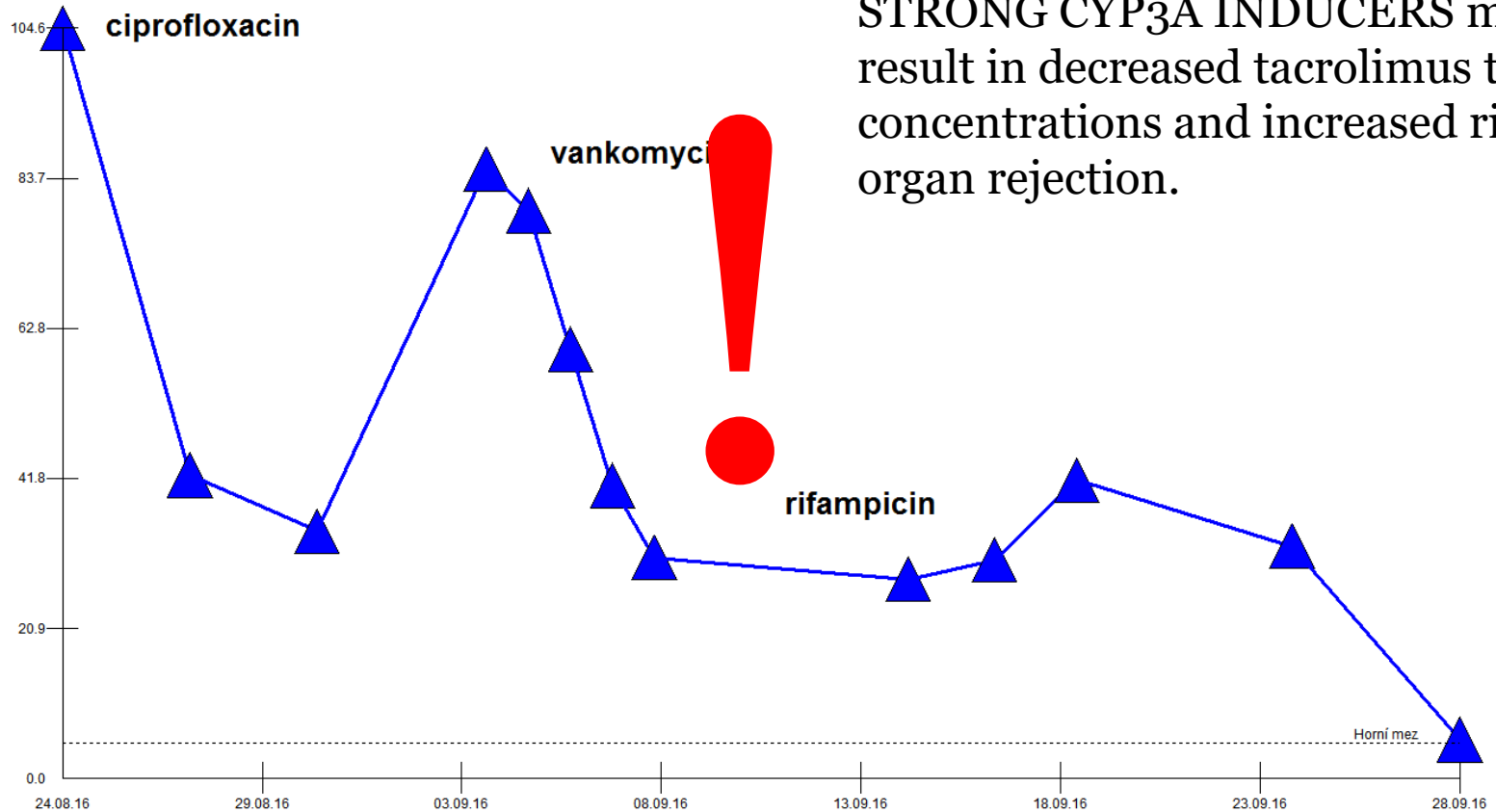
- Pokles CRP, 12. 9. deeskalace z vanco na rifampicin
  - 600 mg á 12 hodin, v plánu terapie 14 dní

# CRP



**MICROMEDEX: major interaction**

Concurrent use of TACROLIMUS and STRONG CYP<sub>3</sub>A INDUCERS may result in decreased tacrolimus trough concentrations and increased risk of organ rejection.



- Pokles CRP, 12. 9. deeskalace z vanco na rifampicin
  - v plánu terapie 14 dní

## 15. 9. FTD



**Dop. navýšit dávku tacrolimu na:**

tacrolimus 1 mg tbl. 0-3-3 p. o. (P-V-R)

**Dop. kontrolu hladiny v pondělí 19. 9. ráno před podáním další dávky (nutno poslat do IKEM).**

- 19. 9. hladina tacrolimu: **3,4 µg/L (nízká)**
- **23. 9. v plánu rifampicin ex**
- **Co doporučit?**

# Hladina tacrolimu z 19. 9. – FTD



Vzhledem k plánovanému vysazení rifampicinu 23. 9. dop. **v pondělí 26. 9. snížit dávku tacrolimu (Prograf) na:**

Prograf 1 mg tbl. 0-2-2 (P-V-R) – *z důvodu suspekce na rejekci (spíše vyšší hladiny)*

- **11. 10.: 15,9  $\mu\text{g/mL}$  (vysoká)**

Dávka snížena na 2x denně 1 mg

# Kasuistika (tacrolimus): závěr



- Interakce tacrolimus + amiodaron (vs)
  - amiodaron podáván po celou dobu, kterou popisuje kasuistika
  - **vliv amiodaronu na rivaroxaban v terénu CKD ???**
- **Interakce tacrolimus + rifampicin**
  - navyšování dávek při nasazení rifampicinu
  - přes nízkou hladinu jsme snižovali dávku při vysazení rifampicinu a hladina byla následně vysoká
  - jedná se o klinicky významnou interakci!
- **Význam TDM**

# Pozor na léky s duální eliminací v nefrologii



- Pacienti s renální insuficiencí
- Metabolická clearance kompenzuje ztrátu renální clearance
- **Lékové interakce na úrovni metabolismu nabývají na významu!**
- **Rivaroxaban:**

Inhibitor CYP	Výsledek interakce při normálních renálních funkcích	Poznámka pro pacienty s RI
Ketoconazol 400 mg 1x denně	2,6x vyšší AUC (lze pravděpodobně extrapolovat i na itraconazol, voriconazol a posaconazol)	V případě RI bude AUC stoupat ještě více, již tak významná interakce se dále prohloubí
Fluconazol 400 mg 1x denně	1,4x vyšší AUC – klinicky nevýznamné	Může nabývat na významu při RI
Ritonavir 600 mg 2x denně	2,6x vyšší AUC (lze pravděpodobně extrapolovat na další silné inhibitory cytochromálních enzymů, např. inhibitory HIV-proteáz)	V případě RI bude AUC stoupat ještě více, již tak významná interakce se dále prohloubí
Clarithromycin 500 mg 2x denně	1,5x vyšší AUC – klinicky nevýznamné	Může nabývat na významu při RI

# Konec kazuistiky ...



DALŠÍ LÉKY ZÁVISLÉ NA METABOLIZACI CYP 3A4

## **TYROZINKINÁZOVÉ INHIBITORY**

# Interakce TKI s induktory/inhibitory CYP 3A4



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

# Výrazné induktory CYP 3A4



- Rifampicin
  - nejen antituberkulotikum
- Fenytoin, fenobarbital
- Karbamazepin
  - neuralgie trigeminu...
- Zastavit... zkontrolovat chronickou medikaci...



**\*\*\* KAZUISTIKA \*\*\***



**ZÁVAŽNÉ INTERAKCE NEMUSÍ  
BÝT ZPŮSOBENY POUZE  
OVLIVNĚNÍM  
CYTOCHROMÁLNÍCH ENZYMŮ**

# *Azathioprin vs. Allopurinol*



**KAZUISTIKA**

**MUDR. NINA KRŇANSKÁ**

**KLINIKA NEFROLOGIE**

**VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE**

**KLUB MLADÝCH NEFROLOGŮ, 2.-3.11.18**

# pan Z.

- 57 letý obézní montážní dělník (170cm, 91kg)
- renální insuficience CKD G4A3, smíšený močový nález
- Komorbidity
  - ICHS, angina pectoris
  - Dyslipidémie
  - Hyperurikémie
    - Na dlouholeté th allopurinolem

9/2014 Renální biopsie –  
pokročilá vaskulární  
nefroskleróza se  
spolupodílem ANCA  
asociované vaskulitidy  
(anti-MPO+, titr 100IU/ml),  
ojediněle srpky

Bez extrarenálních projevů



# Terapie pana Z.

- Zahájena indukční ISU terapie ANCA asoc. vaskulitidy 9/2014
  - CFA 7 pulsů + kortikosteroidy
  - Přetrvala ovšem autoprotiilátková aktivita anti-MPO >50 IU/ml i močový nález, CKD G5
- 3/2015 převeden na udržovací terapii
  - Azathioprin 3x 50mg /den
  - Allopurinol vysazen

Allopurinol však v mezidobí ve spádu znovu nasazen

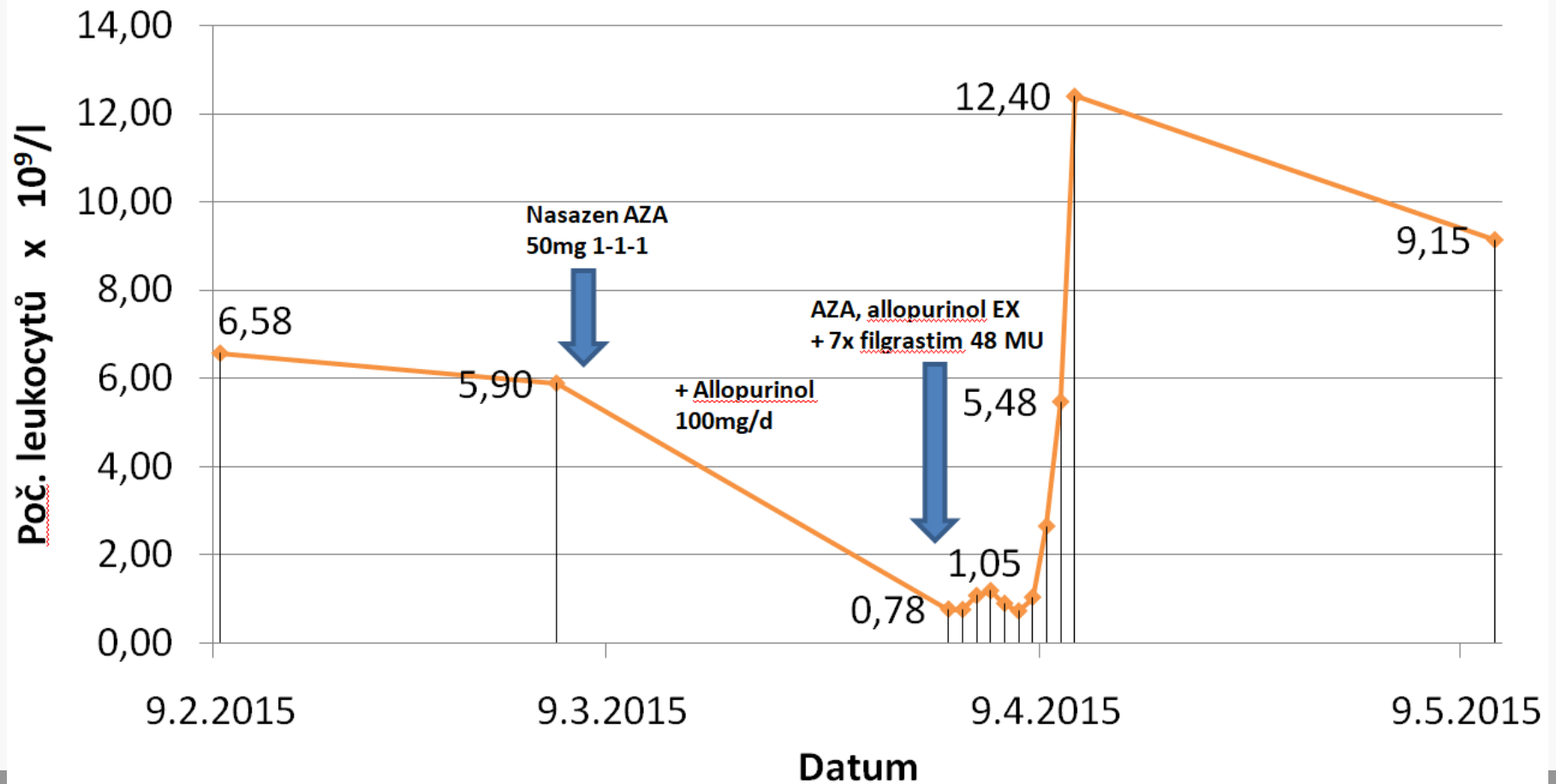
**Takže na kontrole za měsíc .....**

= leukocyt



...došlo k dřeňovému útlumu

# Laboratorní obraz



# V čem spočívá riziko kombinace

azathioprin

Stejně jako

6-merkaptopurin  
(Puri-Nethol)

jsou

+

**Tzv. cytotoxické antimetaboly**

- Analoga purinových bází působící jako antagonisté
- Interference s metabolismem DNA a RNA
- Destrukce stimulovaných lymfoidních bb (buněčné i protilátkové imunity)


allopurinol

Strukturální izomer hypoxantinu  
Kompetitivně inhibuje aktivitu XO  
(enzym přeměňující hypoxantin a xantin na kys. močovou)

Febuxostat (Adenuric)

Nepurinový selektivní inhibitor XO  
Účinnější než allopurinol

# Katabolismus AZA a 6-MP

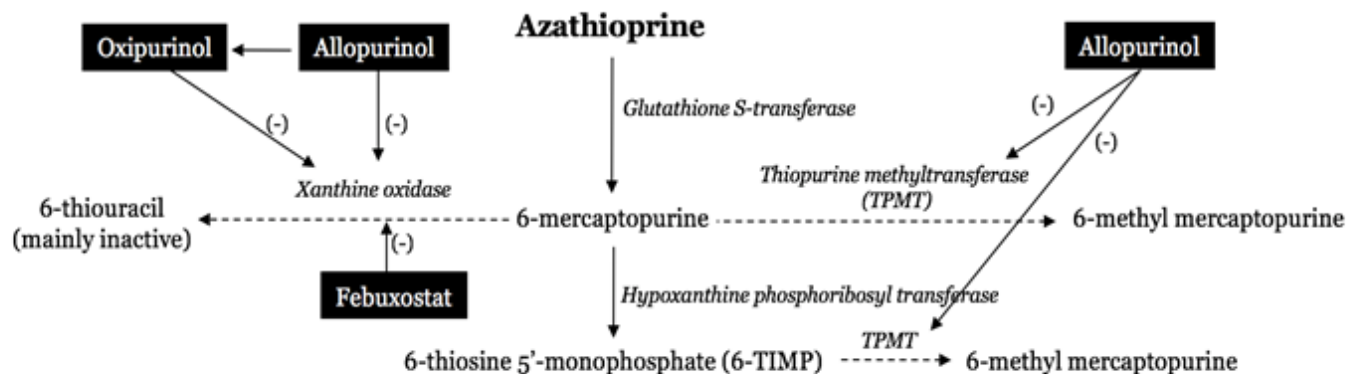
V  enzymem xantinoxidáza (XO) na neaktivní 6-thiomočovou kys.

+ allopurinol

↓ aktivitu XO  
Kompet. inhibicí

↓ katabolismu  
AZA

Dřeňový útlum



# Jak postupovat

## 1. Pokud se kombinaci nelze vyhnout

- Redukce AZA či 6-MP na 25% dávky
  - První 3 měs. kontrola KO každý týden
  - Dále min. 1x měsíčně

## 2. Febuxostat

- nenasazovat s AZA či 6-MP vůbec – je KI - nejsou data

## 3. Při rozvinutí dřeňového útlumu

- vysadit imunosupresiva i allopurinol
- stimulovat neutropoézu podáváním G-CSF (filgrastim)

# Co následovalo v případě pana Z.

- **Vysazen azathioprin i allopurinol**
- **Podán 7x filgrastim 48MU – 9 dní do normalizace počtu leukocytů**
- **velký vzestup koncentrace kys. močové**
- **allopurinol tedy navrácen do medikace**
- **volba nového imunosupresiva bez rizika interakce**
- **Odůvodnění potřeby následné ISU th:**
  - **Přetrvávající aktivita onemocnění**
  - **Riziko rozvoje extrarenálních projevů vaskulitidy**
  - **Ohled na možnost Tx ledviny v budoucnu**
  - **Zvolen MMF**

# TAKE-HOME BAJKA

**Přidej k AZA Purinol, daruj k ANCA dřeně bol.**

**Mstít se umí Milurit, leukocytům zatopit.**

**S Adenuricem však buď si jist, že jsi ze všech  
nejblíže, když chceš rovnou za mříže.**

**Děkuji Vám za pozornost a  
čas**



Konec kazuistiky ...

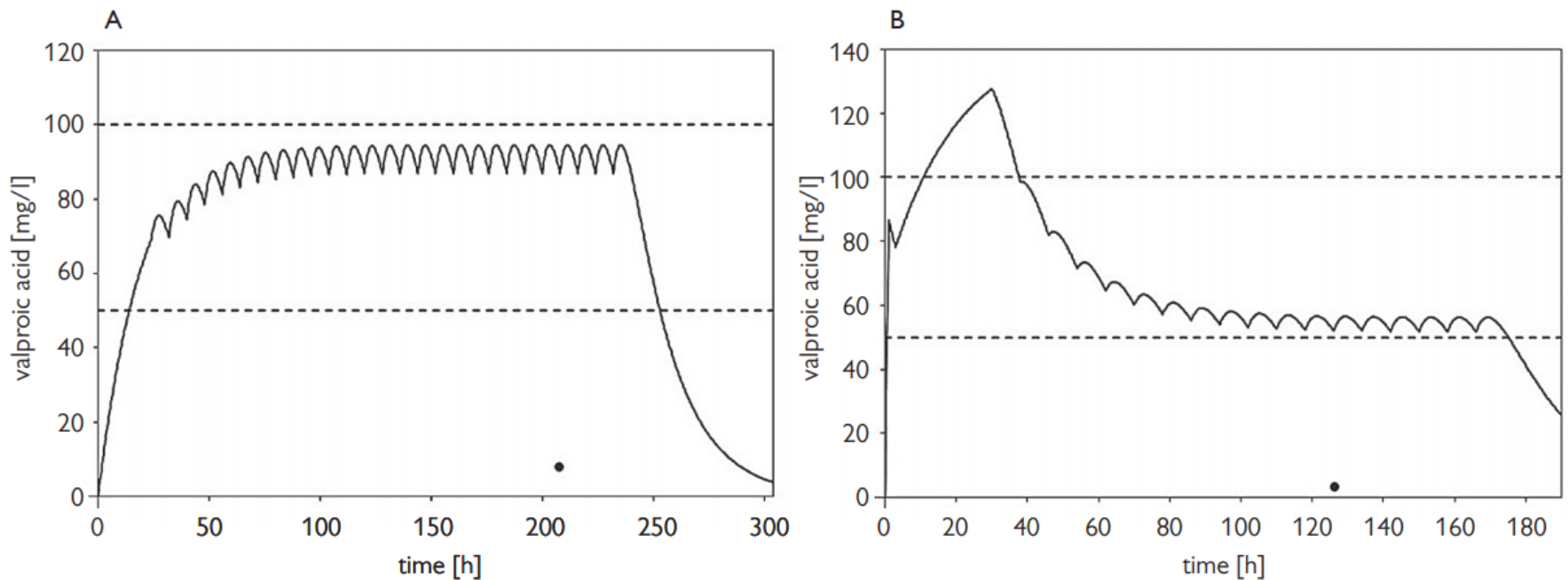


***NĚKTERÉ  
INTERAKCE JSOU  
„NEINTUITIVNÍ“***

# Valproát + meropenem



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



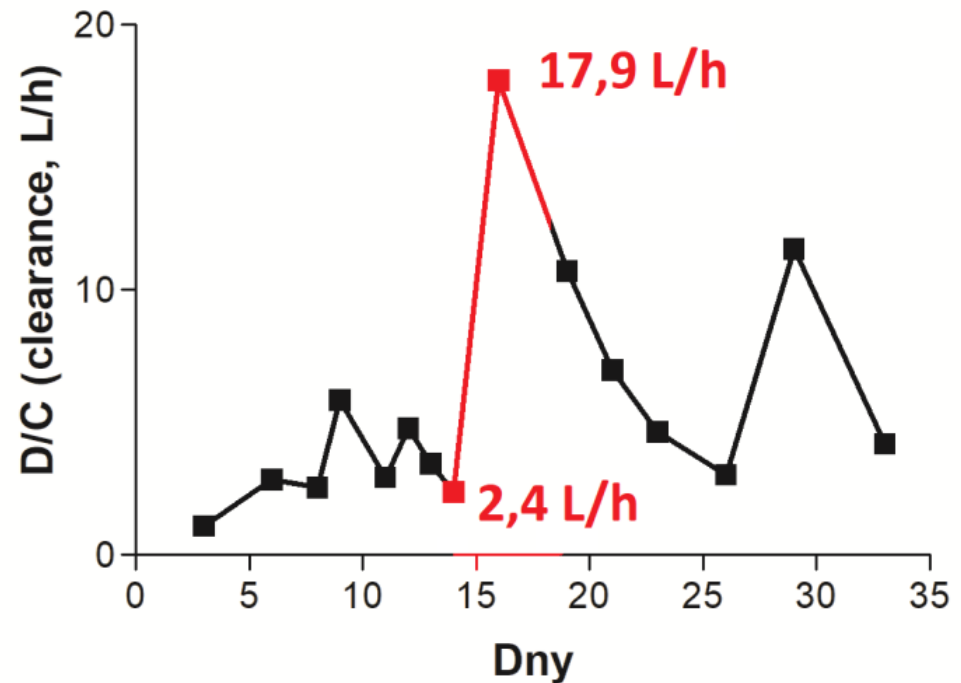
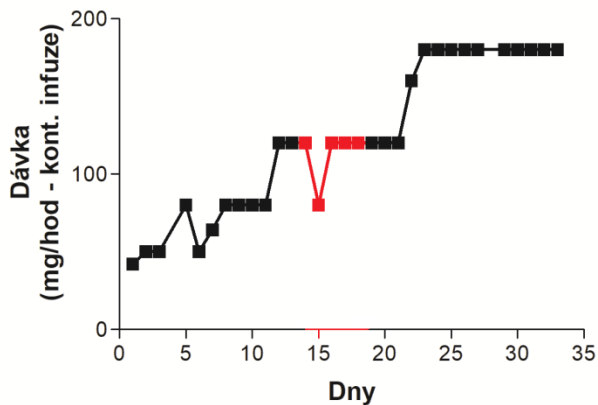
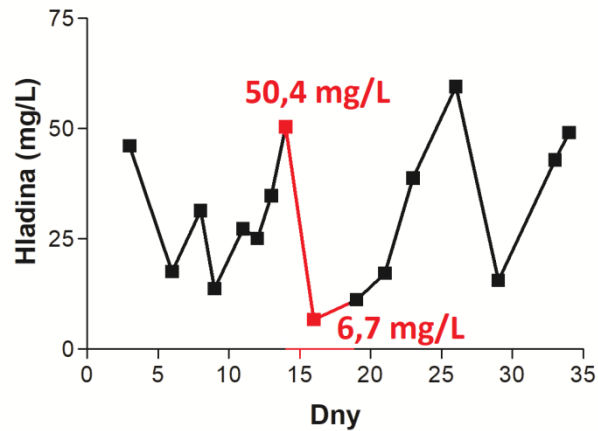
*Figure 1 – A priori simulation of valproic acid plasma levels time profile based on population pharmacokinetics compared with measured valproic acid concentration. A) case report 1; B) case report 2. Dotted lines represent therapeutic range.*

**Dochází k extrémně rychlé eliminaci glukuronidů...**

# Valproát + meropenem



- Interakce nemusí hned odeznít...



# Závažné interakce nezávislé na P450



- Při specifickém způsobu odbourávání léčiva
- **Někdy extrémně výrazné!**
  
- Azathioprin + allopurinol
  - 6-merkaptopurin (Puri-nethol): Ak. lymfoblastická leukemie
  - febuxostat
- Valproát + karbapenemy
  - meropenem, imipenem, ertapenem

# Farmakodynamické interakce ...

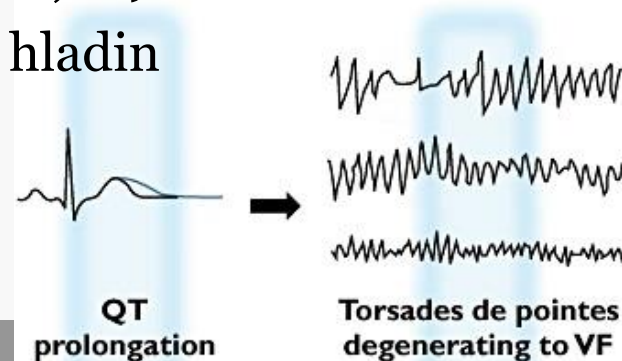


**VYCHÁZEJÍ Z MECHANIZMU ÚČINKU  
= PŘEDVÍDATELNÉ =**

# FARMAKODYNAMICKÉ INTERAKCE





- Vycházejí z mechanismu účinku
  - klinicky předvídatelné
  - např. synkopa při kombinaci verapamil + betaxolol
- **Pozor na prodloužení QT intervalu:**
  - téměř všechna psychofarmaka (nejméně sertralin a mirtazapin)
  - makrolidy, azolová antimykotika, fluorochinolony
  - amiodaron, loratadin
  - celá řada TKI (crizotinib, gefitinib, lapatinib, ...)
    - ✦ pozor na interakce vedoucí ke zvýšení jejich hladin
  - **kontrola EKG před a po nasazení**



# Praktické poznámky



- Medscape  **Drug Interaction Checker**
  - free + on line, **často nesmysly**, ale pro rychlou orientaci
  - <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- Micromedex – sofistikovaný nástroj
  - zdroj literárních odkazů
- Lékové interakce s anti HCV terapií 
  - [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)
- Klinický farmaceut/farmakolog: *jsme tu pro Vás :-)*

***DĚKUJEME ZA POZORNOST !!!***