

Pět nejvýznamnějších lékových interakcí v intenzivní medicíně

Rychlíčková J.^{1,2}, Suk P.^{1,3}

¹International Clinical Research Center, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno

²Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

³Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN u sv. Anny v Brně a Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Prevalence lékových interakcí v populaci kriticky nemocných je vysoká, ale často se jedná o potenciální lékové interakce s omezenou klinickou významností. Cílem tohoto sdělení je popsat mechanismus a management nikoliv nejčastějších, ale dle autorů klinicky nejvýznamnějších interakcí. Do přehledu jsme zahrnuli interakci karbapenemů a valproátu, inhibitorů CYP 3A4 a tikagreloru, enterální výživy a levodopy, kombinace léčiv prodlužujících QT interval a inhibitorů CYP 3A4 a kvetiapinu.

Klíčová slova: lékové interakce, intenzivní péče, nežádoucí účinky léků, syndrom dlouhého QT intervalu, inhibitory cytochromu P-450.

Five most important drug interactions in the critically ill

The prevalence of drug interactions in the critically ill is high, but these are often potential drug interactions of limited clinical relevance. This paper aims to describe the mechanism and management of not the most frequent but, according to the authors, the most clinically significant interactions. These top five interactions include carbapenems and valproate, CYP 3A4 inhibitors and ticagrelor, enteral nutrition and levodopa, combinations of QT prolonging drugs, and CYP 3A4 inhibitors and quetiapine.

Key words: drug interactions, critical care, drug side effects, long QT syndrome, cytochrome P-450 enzyme enhancers.

Úvod

Léková interakce je stav, kdy dochází k ovlivnění farmakokinetiky či farmakodynamiky jednoho léčiva jiným. Lékové interakce jsou v klinické praxi časté; běžně využíváme například synergismu analgetik, léčiv se sedativním efektem, antihypertenziv, či vazopresorů, nebo antagonismu v případě antidot. Nicméně obecná konotace lékových interakcí je spíše negativní, kdy očekáváme pokles či naopak přílišné zesílení efektu, projev nežádoucího účinku, potažmo prodloužení hospitalizace, nárůst nákladů na hospitalizaci, morbiditu, mortality [1].

Publikovaná literatura popisuje stovky lékových interakcí zachycených při analýze farmakoterapie pacientů na jednotkách intenzivní péče, ale relevance těchto interakcí je omezená, neboť značná část zachycených interakcí postrádá klinickou významnost. Důvodem je odlišný cíl těchto zpravidla observačních studií, které interakce detekují a hodnotí s cílem buď pouze popsat aktuální stav, či zpřesnit automatická upozornění generovaná nemocničními systémy [1–4]. V obou případech pracují s nejčastějšími lékovými interakcemi, zatímco v tomto přehledu jsme se zaměřili na interakce dle názoru autorů klinicky nejzávažnější. Přestože se spektrum léčiv a interakcí může na specializovaných jednotkách intenzivní péče (např. v transplantačních

centrech) odlišovat, věříme, že se tento krátký přehled stane užitečným vodítkem.

Karbapenemy a valproát

Interakce karbapenemových antibiotik a valproátu rychle dosahuje plného efektu a vede k významnému poklesu plazmatických koncentrací valproátu. Interakci nelze vyřešit změnou dávky a její efekt přetrvává několik dnů po vysazení interagujících léčiv. Klinický dopad interakce byl rovněž potvrzen u kriticky nemocných, kdy došlo nejen k nárůstu délky a ceny hospitalizace, ale i ke zvýšení mortality [5].

Mechanismus lékové interakce není zcela objasněn, nicméně se jedná o komplexní ovlivnění farmakokinetiky valproátu – dochází k inhibici jeho absorpce z gastrointestinálního traktu (inhibice transportérů na bazolaterální membráně enterocytů), omezení redistribuce z erytrocytů, posílení glukuronidace a urychlení eliminace valproátu díky blokádě dekonjugace glukuronidů, blokádě enterohepatální recirkulace (vlivem karbapenemů na střevní mikroflóru) a posílením renální eliminace glukuronidů valproátu [6, 7].

Klinický význam: Výsledkem je rychlý (v průběhu 24–48 hodin) a významný pokles plazmatické koncentrace valproátu (přibližně 29–99%

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Pavel Suk, Ph.D., pavel.suk@fnusa.cz

Článek přijat redakcí: 28. 8. 2023; Článek přijat k tisku: 7. 11. 2023

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2023;34(4):152-156

redukce plazmatické koncentrace) [7, 8]. Typicky se tak plazmatická koncentrace valproátu dostává pod dolní hranici terapeutického rozmezí. Z dosavadních dat vyplývá, že k poklesu plazmatické koncentrace valproátu dochází prakticky u všech pacientů léčených karbapenemem, přibližně u třetiny až poloviny pacientů pak došlo ke zhoršení záchvatů [7, 8]. Nejlépe prostudovanou je interakce s meropenemem, nicméně ertapenem a imipenem vykazují podobný vzorec (pokles valproátu k subterapeutickým hladinám v průběhu 1–3 dnů, resp. 2–5 dnů, ač právě imipenem vedl k menšímu poklesu) [8]. Efekt interakce a snížené koncentrace valproátu přetrvávají až po dobu 8–14 dnů od vysazení karbapenemu a s ohledem na komplexní mechanismus lékové interakce není překvapivé, že k normalizaci hladin valproátu nedošlo ani navzdory navýšení dávky valproátu, podání dosycovací dávky, ani po změně cesty podání [6, 8, 9]. Stejně tak nehraje roli dávka karbapenemu, tedy s vyšší dávkou nedochází k jiné kinetice poklesu [9]. Klinická významnost interakce může být nižší u pacientů s těžkou hepatální dysfunkcí, kdy je upregulace glukuronidace limitovaná absolutním poklesem funkčních hepatocytů, omezená může být i biliární exkrece glukuronidů a přispívat k udržení účinné volné frakce valproátu může i hypoalbuminémie [7]. Důležité je, že plazmatická koncentrace karbapenemů není vlivem valproátu změněna.

Management: Je-li to možné, měli bychom se souběžnému podání valproátu a karbapenemů vyhnout. Pokud je souběžná terapie nutná, je vhodné do terapie dočasně a včas (před zahájením terapie karbapenemem) zavést další antikonvulzivum. Z terapeutických alternativ s rychlým titračním schématem (fenytoin, levetiracetam, lakosamid, perampanel, benzodiazepiny) žádná nevykazuje s karbapenemem klinicky významnou lékovou interakci. Terapie doplňkovým antikonvulzivem by měla pokračovat minimálně 2 týdny po ukončení antibiotické terapie [8]. Stejně tak bychom neměli zapomenout na případnou následnou redukcí dávky valproátu, pokud byla jeho dávka v reakci na sníženou plazmatickou koncentraci navýšena [6, 8]. Terapeutické monitorování plazmatické koncentrace valproátu se tak stává nezbytným krokem jistění bezpečné a účinné terapie. To vše ale platí pouze za předpokladu, že valproát nebyl použit v jiné indikaci než epilepsie – antimigrenikum, stabilizátor nálady, terapie bipolární poruchy. V těchto případech použití dalšího antikonvulziva pochopitelně postrádá smysl.

Na druhé straně lze karbapenem využít v rámci terapie intoxikace valproátem. Pokles plazmatické koncentrace nastává již s první/jedinou podanou dávkou [10–13].

Inhibitory CYP 3A4 a tikagrelor

Kombinace tikagreloru s klarithromycinem či jinými inhibitory CYP 3A4 přináší riziko zesílení a prodloužení inhibice destiček. Podobně jako v předchozím případě se interakce rozvíjí velmi rychle a její efekt přetrvává několik dnů po vysazení interagující medikace. Úprava dávky ani v tomto případě nepředstavuje řešení, především kvůli omezené proveditelnosti s ohledem na spektrum sil dostupných na trhu, a také kvůli omezeným možnostem monitoringu.

Mechanismus lékové interakce tikagreloru s klarithromycinem spočívá v klarithromycinem podmíněné inhibici CYP 3A4 a očekávaném nárůstu plazmatické koncentrace tikagreloru. Kvantifikaci nám může

poskytnout studie s jiným silným inhibitorem CYP 3A4 (ketokonazolem), kdy souběžné podání jedné dávky tikagreloru k zavedené terapii ketokonazolem vedlo k nárůstu maximální plazmatické koncentrace tikagreloru o 135 % a 7,3násobnému nárůstu plochy pod křivkou jeho plazmatické koncentrace (AUC) [14]. Právě obava z potenciace účinku tikagreloru je důvodem hodnocení lékové interakce jako závažná, resp. činí tuto kombinaci přímo kontraindikovanou [15, 16]. K tomu jistě přispívá i samotný farmakodynamický profil tikagreloru – v porovnání s klopido-grelem dosáhl významně vyšší a rychlejší inhibice agregace destiček [17, 18]. Klinická data o bezpečnosti a účinnosti tento rozdíl potvrzují [19, 20].

Klinický význam: V publikované literatuře je omezené množství dat dokládajících zvýšená rizika při podání tikagreloru s inhibitory CYP 3A4, analýzy dalších dopadů interakce (ekonomické dopady, prodloužení hospitalizace, vliv na mortalitu) pak chybí úplně. Důvodem může být publikační bias. Krvácení je u pacientů s duální protideštičkovou léčbou a případně antikoagulační terapií známou komplikací, proto zvýšení plazmatických koncentrací tikagreloru, které může být příčinou, nemusí být rozpoznáno. Dalším důvodem může být stropový efekt blokády P2Y12 receptoru a současně poměrně vysoký stupeň blokády agregace destiček již při terapeutických dávkách tikagreloru [18]. Interakce tak nemůže přinést proporcionální zvýšení efektu tikagreloru, ale s jistotou vede k prodloužení efektu tikagreloru. Reálným rizikem se stávají situace, kdy je třeba terapii tikagrelem přerušit. Takovou situaci ilustruje kazuistika z roku 2019, která ukazuje více než dvojnásobně dlouhou dobu potřebnou k normalizaci agregčního testu při předoperačním vysazení tikagreloru; to vše v důsledku užívání čtyřkombinace antiretrovirotik včetně kobicistatu u HIV pozitivního pacienta [21].

Management interakce klarithromycin x tikagrelor tak může spočívat v přehodnocení nutnosti souběžné terapie. Pokud je antibiotická terapie nutná, nabízí se záměna klarithromycinu za azitromycin, který inhibiční efekt na CYP 3A4 nevykazuje [15] a je také dostupný i v parenterální formě. Poslední možností je záměna tikagreloru za jiné antiagregans; alternativami jsou prasugrel a klopido-grel. Situace může být komplikována v případě, kdy několikadenní konkomitantní léčba klarithromycinem a tikagrelem nebyla zachycena a kdy očekáváme kumulaci tikagreloru. Optimální způsob převodu jednoho protideštičkového léčiva na druhé v terénu potencionovaného a především prodlouženého efektu tikagreloru zůstává s otázkou, přinejmenším je ke zvážení vynechání sytící dávky.

Další riziková léčiva na jednotce intenzivní péče jsou především vorikonazol, itraconazol, verapamil a ritonavir, který jsme až do příchodu jeho fixní kombinace s nirmatrelvirem (pod obchodním názvem Paxlovid®) znali pouze z terapie HIV/AIDS [22]. Všechny uvedené látky se chovají jako silné inhibitory CYP 3A4. Inhibiční efekt ale není class efektem: např. flukonazol jako další azolové antimykotikum působí pouze jako středně silný inhibitor CYP 3A4 a při souběžném podání s tikagrelem je doporučena pouze opatrnost a monitorace krvácivých projevů. Pozornost je vhodné věnovat i lékovým interakcím tikagreloru s induktory CYP 3A4 – fenytoinem, karbamazepinem, rifampicinem, dexametazonem – ve smyslu poklesu antiagregačního účinku tikagreloru [15, 16, 23].

Enterální výživa a levodopa

Lékové interakce se nutně nemusí týkat pouze léčiv; jejich zdrojem může být i strava, v podmínkách jednotky intenzivní péče enterální nutrice. Dobře popsanou je interakce enterální výživy s levodopou.

Mechanismus interakce spočívá v kompetici levodopy a aminokyselin obsažených ve výživě o saturabilní transportní protein pro velké neutrální aminokyseliny lokalizovaný ve střevní stěně a o specifický transportér na hematoencefalické bariéře [24–27].

Klinický význam: V důsledku interakce dochází k omezení absorpce levodopy, přestože část levodopy se stále vstřebává pasivním transportem – difuzí. Důsledkem je riziko fluktuace a zhoršení symptomů základního onemocnění, vegetativní nestability, svalové rigidity, případně až rozvoje neuroleptického maligního syndromu (resp. stavu jemu podobnému; neuroleptic malignant-like syndrome) v řádu nižších jednotek až desítek hodin [28]. Diferenciální diagnostika interakce může být v podmínkách jednotky intenzivní péče poměrně komplikovaná. Jak ukazuje kazuistika, prezentace může být omezená na jediný symptom – horečku [29]. Klinický stav mohou nepříznivě ovlivnit i léčiva antagonizující dopaminové receptory (kvetiapin, tiapridal, haloperidol, metoklopramid...) [28].

Management: Problémem je současné podání levodopy a výživy s vysokým obsahem proteinů. Kriticky nemocní, kterým je obvykle tato výživa podávána kontinuálně, se stávají rizikovou skupinou. Nabízí se tři možné strategie: zamezit souběžnému podání léčiva a výživy, snížit příjem proteinů a/nebo zvýšit dávku levodopy [26, 28, 29]. K nim bychom mohli přidat ještě alternativní způsoby podání levodopy (např. rektálně, intestinální gel), nebo použití dopaminových agonistů (v ČR například transdermální rotigotin, intravenózní amantadin), obojí ale typicky vyžaduje konzultaci neurologa [27, 28, 30].

V rámci první strategie je doporučeno zastavit podání enterální výživy minimálně 90 minut před podáním levodopy a obnovit jej 30 minut po podání, dle jiných zdrojů je to až 2 hodiny před a po podání levodopy [26, 27, 29, 31]. Delší intervaly pravděpodobně reflektují možnou gastroparézu a zpomalení motility gastrointestinálního traktu, které jsou u kriticky nemocných časté. Díky frekvenci podávání levodopy (typicky 3–5x denně) povede tento způsob ke zkrácení doby podávání enterální nutrice a může být příčinou nenaplnění nutričních cílů. Alternativou je podání výživy kontinuálně přes noc a podávání levodopy přes den s minimálním překryvem léčiva a výživy [29]. Další možností je přejít z kontinuálního podání enterální výživy na bolusové, ač s vyšším rizikem aspirace [25, 26]. Druhá strategie – redukce příjmu proteinů – se pro kriticky nemocné jeví jako nevhodná z důvodu potenciální malnutrice, zvýšeného rizika komplikací a prodloužení hospitalizace [26, 28].

K ústupu symptomů dochází rychle po obnovení adekvátních koncentrací dopaminu. Součástí managementu lékové interakce by měla být i správná dokumentace změn farmakoterapie tak, aby po převodu pacienta zpět na standardní stravu mohla být dávka levodopy zpět redukována či přidaná medikace vysazena.

Další rizikové kombinace: Interakce enterální výživy s léčivy vedoucí k jejich snížené biodostupnosti byla popsána i u dalších léčiv (fentyoin, valproát, levothyroxin), ačkoliv mechanismus v tomto případě nespočívá v kompetici o aktivní transportér [32, 33].

Léčiva prodlužující QT interval

U kriticky nemocných je riziko prodloužení QT intervalu skloňováno často. Nejde jen o použití léčiv s potenciálem prodloužení QT intervalu, ale i o cestu podání těchto léčiv (vyšší riziko při intravenózním podání) a jejich podání u pacientů s řadou rizikových faktorů – syndrom dlou-

Tab. 1. Léčiva spojená s rizikem prodloužení QT intervalu/rozvoje TdP (výběr léčiv používaných v intenzivní medicíně v ČR) [43]

	Známé riziko TdP*	Možné riziko TdP**	Podmíněné riziko TdP***
antiarytmika	amiodaron		ivabradin
	sotalol		propafenon
vazopresory	terlipressin		
diuretika			furosemid
antiinfektiva	azitromycin	ofloxacin	amfotericin B
	ciprofloxacin	remdesivir	itraconazol
	flukonazol		metronidazol
	klarithromycin		piperacilin/tazobaktam
	levofloxacin		posakonazol
	moxifloxacin		vorikonazol
anestetika	propofol	dexmedetomidin	
	sevofluran		
psychofarmaka	citalopram	tiaprid	kvetiapin
	escitalopram		
	haloperidol		
antiemetika	ondansetron		
prokinetika	domperidon		metoklopramid
	erytromycin		
antikonvulziva		levetiracetam	
imunosupresiva		takrolimus	
PPI*			pantoprazol

* Léčiva prodlužují QT interval a jsou jednoznačně spojena s rizikem TdP, a to i v případě, že jsou užívána podle doporučení. ** Léčiva mohou způsobit prodloužení QT intervalu, ale v chybí důkazy o riziku TdP, pokud jsou užívána podle doporučení. *** Léčiva spojená s TdP, ale pouze za určitých podmínek. *PPI – inhibitory protonové pumpy

hého QT, onemocnění srdce a cév, šokové stavy, bradykardie, použití vazopresorů, elektrolytové dysbalance, poruchy eliminačních funkcí, thyreopatie, ženské pohlaví a věk nad 65 let [34–38]. V porovnání s předchozími je charakteristika této interakce (časový horizont rozvoje a přetrvání, dávková závislost, kvantifikace efektu, klinické konsekvence) obtížnější, zatížená vysokou inter- a intraindividuální variabilitou. Byl prokázán negativní vliv prodloužení QT na délku hospitalizace a mortalitu [36, 39–41], i když podíl interakce zůstává s otazníkem.

Mechanismus lékové interakce: Z pohledu mechanismu jde o lékovou interakci farmakodynamickou; nedochází tedy ke změnám plazmatických koncentrací léčiv. Odpověď na to, proč konkrétní léčiva QT/QTc interval ovlivňují, ale není zcela známá [34]. Častým společným jmenovatelem takových léčiv je blokáda I_{Kr} kanálu (rapidly activating delayed rectifier potassium channel), jednoho z kanálů zodpovědných za repolarizaci kardiomyocytů [34].

Klinický význam: Mezi jednotlivými léčivy existují rozdíly v možnosti prodloužení QT intervalu. Pozornost bychom měli věnovat léčivům s potenciálem prodloužení QT intervalu o > 20 ms [34]. Vztah mezi prodloužením QT/QTc a rozvojem torsades de pointes (TdP) je nicméně variabilní [34].

Léčiva spojená s rizikem prodloužení QT intervalu/rozvoje TdP používaná v intenzivní medicíně jsou uvedena v tabulce 1. Podrobnější zmínku si nepochybně zaslouží rozporuplná data k amiodaronu. Při chronickém podání má amiodaron významný potenciál k prodloužení QT intervalu, ale TdP způsobuje vzácně [34]. Při intravenózním podání je vyšší riziko rozvoje TdP v řádu hodin (typicky do 24 hodin) po zahájení infuze [42].

Přestože se nabízí myšlenka adice efektů při kombinaci těchto léčiv, doposud nebyla jednoznačně potvrzena [34, 35, 44]. Nicméně v klinické praxi předpokládáme nárůst rizika při kombinaci více rizikových léčiv [34, 45]. Tomu odpovídá i management.

Management: Základem je kvalitní záznam EKG a jeho komplexní zhodnocení, nikoli izolovaný pohled na QT/QTc interval. Riziko vzniku TdP narůstá s prodloužujícím se QTc, za významné se považuje překročení arbitrárně stanovené hranice 500 ms [37, 46]. Dalším krokem je uvědomění si rizikových léčiv, přehodnocení terapie, záměna léčiva za méně rizikové či ukončení terapie rizikovým léčivem. V případě převažujících benefitů a nasazení/pokračování rizikové terapie je na místě korekce modifikovatelných rizikových faktorů a intenzivnější monitoring. Ideální je porovnání vstupního EKG a EKG natočeného po dosažení ustáleného stavu (obecně po uplynutí 4–5 biologických poločasů léčiva; v případě intravenózního amiodaronu 24–48 hodin po zahájení infuze) po nasazení léčiva, změně dávky nebo přidání dalšího léčiva. V případě významného prodloužení QTc či QTc > 500 ms by měla být terapie opět přehodnocena [34, 37, 38, 42, 46].

Inhibitory CYP 3A4 a kvetiapin

Poslední zmíněná interakce navazuje na dvě z předchozích a kombinuje v sobě jak farmakokinetickou, tak farmakodynamickou část.

Mechanismus interakce je následující: kvetiapin je léčivo s potenciálem k prodloužení QT intervalu, zároveň je majoritně metabolizován cestou CYP 3A4. Klarithromycin, vorikonazol, verapamil a další inhibitory CYP 3A4 (viz předchozí část věnovaná tikagreloru) zvyšují plazmatické koncentrace kvetiapinu. To je farmakokinetická složka. Zároveň má část těchto léčiv větší či menší potenciál QTc interval sama prodloužit, čímž se dostáváme k farmakodynamické složce.

Klinický význam: V předchozí části jsme zmínili, že aditivní efekt kombinací léčiv s potenciálem k prodloužení QTc intervalu není jednoznačně potvrzen ani vyvrácen, dávková závislost je ale očekávatelná [34, 44, 45]. Významnost interakce tak roste s použitými dávkami. V důsledku inhibice metabolismu se mohou stát rizikové i nízké dávky kvetiapinu. Kvantifikaci interakce nám může poskytnout studie kombinující kvetiapin s ketokonazolem; maximální plazmatická koncentrace kvetiapinu vzrostla o 235 %, AUC pak přibližně na šestnásobek [47]. Interakce kvetiapinu s klarithromycinem byla dokumentována v kazuistice 32letého muže, kdy kombinace vyústila v somnolenci, poruchu vědomí a útlum dechu, a to při plazmatické koncentraci dosahující necelé pětinásobku horní hranice doporučeného rozmezí [48]. Ani v jedné z prací nebylo hodnoceno EKG, tudíž změny QTc intervalu nelze kvantifikovat.

Management: Interakce se promítá i do načasování monitoringu EKG – při inhibici metabolismu roste biologický poločas i čas dosažení ustáleného stavu (ve farmakokinetické studii došlo k prodloužení biologického poločasu kvetiapinu z 2,1 hodiny na 6,76 hodin; v kazuistice byl poločas odhadnut na téměř 39 hodin) [47, 48]. Další postup se pochopitelně neliší od výše uvedené části o prodloužení QT intervalu.

Další rizikové kombinace: Na podobném principu (farmakodynamická i farmakokinetická interakce) funguje i kombinace středně silných a silných inhibitorů CYP 3A4 a haloperidolu nebo takrolimu [15, 16, 49].

Závěr

Pacienti na jednotkách intenzivní péče jsou nepřetržitě monitorováni, což klinickou významnost mnoha interakcí snižuje – potenciální nežádoucí účinky mohou být rychleji detekovány a řešeny [1, 50]. Někdy není jiná přijatelná možnost, než vzájemně interagující léčiva podat a současně zvolit adekvátní způsob monitorace léčby pacienta [50]. Příkladem mohou být právě léčiva s potenciálem prodloužení QT intervalu. Neméně významný podíl na výsledné klinické významnosti lékové interakce bude sehrávat klinický stav pacienta a důvod jeho hospitalizace na jednotce intenzivní péče.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** JR – tvorba manuskriptu, PS – korekce manuskriptu. **Financování:** N/A. **Poděkování:** N/A. **Registrace:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Bakker T, Abu-Hanna A, Dongelmans DA, Vermeijden WJ, Bosman RJ, de Lange DW, et al. Clinically relevant potential drug-drug interactions in intensive care patients: A large retrospective observational multicenter study. *J Crit Care*. 2021 Apr;62:124-30.
- Wong A, Amato MG, Seger DL, Rehr C, Wright A, Slight SP, et al. Prospective evaluation of medication-related clinical decision support over-rides in the intensive care unit. *BMJ Qual Saf*. 2018 Sep;27(9):718-24.
- Fitzmaurice MG, Wong A, Akerberg H, Avramovska S, Smithburger PL, Buckley MS, et al. Evaluation of Potential Drug–Drug Interactions in Adults in the Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf*. 2019 Sep 1;42(9):1035-44.
- Zheng WY, Richardson LC, Li L, Day RO, Westbrook JJ, Baysari MT. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 Jan 1;74(1):15-27.
- Hsiao SC, Lai WH, Chen IL, Shih FY. Clinical impact of carbapenems in critically ill patients with valproic acid therapy: A propensity-matched analysis. *Front Neurol*. 2023 Mar 9;14:1069742.
- Manc EE, Gidal BE. The effect of carbapenem antibiotics on plasma concentrations of valproic acid. *Ann Pharmacother*. 2009;43(12):2082-7.
- Al-Quteimat O, Laila A. Valproate Interaction With Carbapenems: Review and Recommendations. *Hosp Pharm*. 2020 Jun;55(3):181-7.
- Huang CR, Lin CH, Hsiao SC, Chen NC, Tsai WC, Chen SD, et al. Drug interaction between valproic acid and carbapenems in patients with epileptic seizures. *Kaohsiung J Med Sci*. 2017 Mar;33(3):130-6.
- Wen ZP, Fan SS, Du C, Yin T, Zhou BT, Peng ZF, et al. Drug–drug interaction between valproic acid and meropenem: a retrospective analysis of electronic medical records from neurosurgery inpatients. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(2):221-7.
- Doad G, McManus D, Topal J, Lopez F. 934: Utilizing the carbapenem-valproic acid drug interaction in the management of valproic acid overdose. *Crit Care Med*. 2018 Jan;46(1):450.
- Dreucean D, Beres K, McNierney-Moore A, Gravino D. Use of meropenem to treat valproic acid overdose. *Am J Emerg Med*. 2019 Nov 1;37(11):2120.e5-2120.e7.
- Cunningham D, Clark K, Lord K. Treatment of valproic acid overdose with meropenem in an epileptic patient. *Am J Emerg Med*. 2022 Mar;53:284.e1-284.e3.
- Thomas C, Priano J, Smith TL. Meropenem as an antidote for intentional valproic acid overdose. *Am J Emerg Med*. 2020 Mar;38(3):690.e1-690.e2.
- Teng R, Butler K. Effect of the CYP3A inhibitors, diltiazem and ketoconazole, on ticagrelor pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Drug Assess*. 2013 Mar 15;2(1):30-9.
- Lexicomp® Drug Interactions [Internet]. UpToDate®. [cited 2023 Jul 20]. Available from: <http://uptodate.com/drug-interactions/>.
- Micromedex® Drug Interactions Results [Internet]. Merative Micromedex®. [cited 2023 Jul 20]. Available from: <http://micromedex.fnsua.cz/micromedex2/librarian/PFDefault/evidenceexpert.ShowDrugInteractionsResults>.
- Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized Double-Blind Assessment of the ONSET and OFFSET of the Antiplatelet Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2009 Dec 22;120(25):2577-85.
- Butler K, Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of multiple ascending doses of ticagrelor in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Jul;70(1):65-77.
- Charpentier T, Ferdynus C, Lair T, Cordier C, Brulliard C, Valance D, et al. Bleeding risk of ticagrelor compared to clopidogrel in intensive care unit patients with acute coronary syndrome: A propensity-score matching analysis. *PLoS ONE*. 2020 May 4;15(5):e0232768.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045–57.
- Azran M, Tanaka KA. Interaction Between Ticagrelor and CYP3A4 Inhibitor: Importance of P2Y12 Function Testing to Assess Platelet Recovery Before Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 Nov 1;33(11):3221-2.
- Dobesh PP, Oestreich JH. Ticagrelor: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Clinical Efficacy, and Safety. *Pharmacotherapy*. 2014 Oct;34(10):1077-90.
- Weeks P, Sieg A, Vahdat K, Raissi F, Nathan S. Improved Ticagrelor Antiplatelet Effect on Discontinuation of Phenytoin. *Ann Pharmacother*. 2014 May 1;48(5):644-7.
- Nutt JG, Woodward WR, Carter JH, Trotman TL. Influence of fluctuations of plasma large neutral amino acids with normal diets on the clinical response to levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989 Apr 1;52(4):481-7.
- Deleu D, Northway MG, Hanssens Y. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Used in the Treatment of Parkinson's Disease. *Clin Pharmacokinet*. 2002 Apr 1;41(4):261-309.
- Cooper MK, Brock DG, McDaniel CM. Interaction between levodopa and enteral nutrition. *Ann Pharmacother*. 2008 Mar;42(3):439-42.
- Leta V, Klingelhofer L, Longardner K, Campagnolo M, Levent HÇ, Aureli F, et al. Gastrointestinal barriers to levodopa transport and absorption in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2023;30(5):1465-80.
- Bonnici A, Ruiner CE, St-Laurent L, Hornstein D. An interaction between levodopa and enteral nutrition resulting in neuroleptic malignant-like syndrome and prolonged ICU stay. *Ann Pharmacother*. 2010 Sep;44(9):1504-7.
- Whitman CB, Abiordepey E, Taylor B. Levodopa Withdrawal Presenting as Fever in a Critically Ill Patient Receiving Concomitant Enteral Nutrition. *J Pharm Pract*. 2016 Dec 1;29(6):574-8.
- Vogelzang JMJ, Luinstra M, Rutgers AWF. Effect of Rectal Levodopa Administration: A Case Report. *Case Rep Neurol*. 2015 Oct 21;7(3):209-12.
- Josková V, Linhartová A. Levodopa (+ inhibitor dekarboxylázy) [Internet]. Doporučení pro podání léčiv sondou. 2021 [cited 2023 Jul 22]. Available from: https://www.co-skf.cz/images/Dokumenty/Doporuzeni_sondy/levodopa_s_inhibitoaremddekarboxylazy_-_doporuen.pdf.
- VandenBerg A, Broadway J. Enteral administration of protein supplement and valproate: A potential pharmacokinetic interaction. *Ment Health Clin*. 2018 Mar 23;7(1):10-2.
- Wohlt PD, Zheng L, Gunderson S, Balzar SA, Johnson BD, Fish JT. Recommendations for the use of medications with continuous enteral nutrition. *Am J Health Syst Pharm*. 2009 Aug 15;66(16):1458-67.
- Khatib R, Sabir FRN, Omari C, Pepper C, Tayebjee MH. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. *Postgrad Med J*. 2021 Jul 1;97(1149):452-8.
- Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, et al. Development and Validation of a Risk Score to Predict QT Interval Prolongation in Hospitalized Patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Jul;6(4):479-87.
- Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, Chan G, Funk M, Weinacker A, et al. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: Results of the QT in Practice (QTIP) Study. *Crit Care Med*. 2012 Feb;40(2):394.
- Indraratna P, Tardo D, Delves M, Szirt R, Ng B. Measurement and Management of QT Interval Prolongation for General Physicians. *J Gen Intern Med*. 2020 Mar 1;35(3):865-73.
- Elangovan A. QTc Prolongation in the Critically Ill: Tread with Caution! *Indian J Crit Care Med*. 2020 Apr;24(4):220-1.
- Ding Y, Jeon R, Ran L, Pan W, Wang F, Li Q. New-onset QT prolongation is a novel predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care*. 2019 Jun 21;23(1):229.
- Russell H, Churilov L, Toh L, Eastwood GM, Bellomo R. The incidence, predictors and outcomes of QTc prolongation in critically ill patients. *J Crit Care*. 2019 Dec 1;54:244-9.
- Javanainen T, Ishihara S, Gayat E, Charbit B, Jurkko R, Cinotti R, et al. Prolonged corrected QT interval is associated with short-term and long-term mortality in critically ill patients: results from the FROG-ICU study. *Intensive Care Med*. 2019 May 1;45(5):746-8.
- Shenthar J, Rachaiha JM, Pillai V, Chakali SS, Balasubramanian V, Chollenhalli Nanjappa M. Incidence of drug-induced torsades de pointes with intravenous amiodarone. *Indian Heart J*. 2017 Nov 1;69(6):707-13.
- QTDrugs Lists : Crediblemeds [Internet]. [cited 2023 Oct 15]. Available from: <https://crediblemeds.org/druglist>.
- Hasnain M, Vieweg WVR, Howland RH, Kogut C, Breden Crouse EL, Koneru JN, et al. Quetiapine, QTc interval prolongation, and torsade de pointes: a review of case reports. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014 Jun;4(3):130-8.
- Dube KM, DeGrado J, Hohlfelder B, Szumita PM. Evaluation of the Effects of Quetiapine on QTc Prolongation in Critically Ill Patients. *J Pharm Pract*. 2018 Jun;31(3):292-7.
- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022 Oct 21;43(40):3997-4126.
- Grimm SW, Richtand NM, Winter HR, Stams KR, Reece SB. Effects of cytochrome P450 3A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61(1):58-69.
- Schulz-Du Bois C, Schulz-Du Bois AC, Bewig B, Gerstner I, Aldenhoff JB, Cascorbi I, et al. Major increase of quetiapine steady-state plasma concentration following co-administration of clarithromycin: confirmation of the pharmacokinetic interaction potential of quetiapine. *Pharmacopsychiatry*. 2008 Nov;41(6):258-9.
- Huang X, Zhou Y, Zhang J, Xiang H, Mei H, Liu L, et al. The importance of CYP2C19 genotype in tacrolimus dose optimization when concomitant with voriconazole in heart transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(10):4515-25.
- Bakker T, Klopotoswska JE, de Keizer NF, van Marum R, van der Sijts H, de Lange DW, et al. Improving medication safety in the Intensive Care by identifying relevant drug-drug interactions - Results of a multicenter Delphi study. *J Crit Care*. 2020 Jun;57:134-40.