

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 otazníkem, 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].