

Jarosław Woron

Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Centrum Urazowe Medycyny Ratunkowej i Katastrof, Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1 oraz Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych i Geriatrii; Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM, Kraków

Interakcje leków immunosupresyjnych — dlaczego są tak istotne w praktyce klinicznej?

Interactions of immunosuppressive drugs: why they are so important in clinical practice?

ABSTRACT

The problem of drug interactions is becoming more and more important in clinical practice. When using immunosuppressive drugs, the risk of pharmacokinetic interactions increases, which is directly related to their pharmacokinetic-pharmacodynamic profile.

Knowledge of the most common interactions that occur in clinical practice allows for their active prevention, which in turn increases both the effectiveness and safety of the treatment used.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 2, 106–113

Key words: immunosuppressive drugs, transplantology, drug interactions

►►Problem interakcji leków nabiera coraz większego znaczenia w praktyce klinicznej◄◄

U pacjenta po przeszczepie wielokrotnie zachodzi konieczność stosowania politerapii. W praktyce lekarza transplantologa oraz lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) nie zawsze skutecznie prowadzi się prewencję niekorzystnych interakcji innych leków z lekami immunosupresyjnymi, co niejednokrotnie doprowadza do powikłań. Klinicznie istotne ryzyko interakcji występuje już przy jednoczesnym stosowaniu 2 leków, a w przypadku stosowania więcej niż 7 leków wystąpienie interakcji jest pewne, różny może być natomiast obraz kliniczny ich konsekwencji. Wraz ze zwiększeniem liczby stosowanych preparatów u chorych obserwuje się narastającą częstość występowania nieprawidłowości, należy się także liczyć z narastającym ryzykiem niekorzystnych interakcji. Warto przypomnieć, że przez nieodpowiednią terapię rozumie się przepisywanie preparatów, których sto-

sowanie niesie ryzyko przewyższające potencjalne korzyści, oraz leczenie niezgodne z obowiązującymi standardami medycznymi. Niedostateczne stosowanie leków wiąże się z niewłączeniem terapii, która jest zalecana do leczenia lub prewencji określonej choroby czy zespołu chorobowego. Trzeba pamiętać, że im gorszy stan zdrowia pacjenta, tym większe zagrożenie politerapią. Niestety z praktyki klinicznej wynika, że w wielu przypadkach obserwuje się też brak wiedzy fachowych pracowników opieki zdrowotnej na temat interakcji leków; co więcej, nierzadko obserwuje się wręcz negowanie praktycznego znaczenia interakcji pomiędzy równocześnie podawanymi lekami. Najpoważniejszą konsekwencją polipragmazji jest zwiększenie ryzyka zgonu, który stanowi skutek nieprawidłowej terapii, a nie choroby, oraz ryzyka wystąpienia sporu prawnego [1–4]. Obecnie często mówi się

Adres do korespondencji:

dr n. med. Jarosław Woron
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
Centrum Urazowe Medycyny
Ratunkowej i Katastrof
Zakład Farmakologii Klinicznej
Katedry Farmakologii
Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków
e-mail: farmakologiawpraktyce@woron.eu

Tabela 1. Parametry farmakokinetyczne leków immunosupresyjnych

Lek	Parametry farmakokinetyczne mogące modyfikować ryzyko wystąpienia interakcji
Takrolimus	Lek jest metabolizowany w wątrobie, głównie przez CYP3A4, a ponadto w ścianie jelita. Zidentyfikowano kilka metabolitów; jeden z nich wykazuje aktywność podobną do takrolimusu, a pozostałe mają słabe działanie immunosupresyjne lub są nieaktywne. Lek wydalana się głównie w postaci metabolitów z kałem, mniej niż 1% zastosowanej dawki w postaci niezmienionej z kałem i moczem
Cyklosporyna A	Ulega biotransformacji w wątrobie, głównie z udziałem izoenzymu CYP3A4 cytochromu P-450. Na drodze mono- i dihydroksylacji oraz N-demetylacji powstaje ok. 15 metabolitów; część z nich wykazuje słabą aktywność farmakologiczną. U zdrowych ochotników $t_{1/2}$ wynosi 6,3 h, u osób z niewydolnością wątroby — 20,4 h, u osób po przeszczepieniu nerek — ok. 11 h
Mykofenolan mofetylu	Metabolizm zachodzi głównie z udziałem glukuronylotransferazy do nieaktywnego fenylowego glukuronidu (MPAG). $t_{1/2}$ mykofenolanu mofetylu wynosi ok. 18 h, natomiast kwasu mykofenolowego — 12 h. Wydalanie w 93% następuje przez nerki, w większości w postaci MPAG, a w 6% z kałem. We wczesnym okresie po przeszczepieniu (do 40 dni) średnie AUC i c_{max} dla MPA są odpowiednio o ok. 30% i 40% mniejsze od tych wartości w późnym okresie po przeszczepieniu (po upływie 3–6 mies.). Niewydolność nerek powoduje znaczne zwiększenie stężenia MPAG. Choroby wątroby (np. pierwotna marskość żółciowa) mogą zaburzać jego metabolizm. Hemodializa nie usuwa istotnych ilości leku z osocza
Sirolimus	Sirolimus jest substratem zarówno dla izoenzymu CYP3A4 cytochromu P-450, jak i dla glikoproteiny P (P-gp) — białka biorącego udział w mechanizmie usuwania wielu leków z komórki, występującego w jelicie cienkim. W bardzo dużym odsetku lek jest metabolizowany na drodze O-demetylacji i/lub hydroksylacji. We krwi stwierdza się 7 głównych metabolitów, w tym pochodnej hydroksylowej, demetylowej i hydroksydemetylowej. We krwi pełnej u ludzi sirolimus występuje głównie w postaci niezmienionej, która decyduje o ponad 90% aktywności immunosupresyjnej leku. 91,1% leku wydalane jest z kałem, 2,2% — z moczem. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu zmieniają dostępność biologiczną leku (zmniejszają c_{max} o 34%, 3,5-krotnie wydłużają t_{max} , o 35% zwiększają AUC)
Ewerolimus	Ewerolimus jest substratem izoenzymu CYP3A4 i glikoproteiny P. Metabolizm zachodzi na drodze monohydroksylacji i O-dealkilacji; metabolity najprawdopodobniej nie wykazują aktywności farmakologicznej lub jest ona znikoma. Wydalanie następuje w postaci metabolitów, głównie z kałem i w niewielkim odsetku z moczem. U osób z umiarkowaną niewydolnością wątroby AUC ewerolimusu jest ok. 2–3-krotnie zwiększone. Zaburzenia czynności przeszczepionej nerki nie wpływają na farmakokinetykę ewerolimusu. Klirens po podaniu doustnym jest średnio o 20% większy u pacjentów rasy czarnej po przeszczepieniu. U dzieci klirens leku zwiększa się proporcjonalnie do wieku. U osób dorosłych klirens zmniejsza się o 0,33% na rok, nie ma jednak konieczności modyfikacji dawkowania u osób w podeszłym wieku

nie o działaniach niepożądanych leczenia, ale o problemach związanych z leczeniem (DRPs, *drug related problems*). W zakres tego zagadnienia wchodzi — poza niepożądanymi reakcjami lekowymi — konieczność włączania dodatkowego leczenia, stosowanie nieodpowiednich leków i ich dawek, leczenie niekonieczne, indukowanie interakcji lekowych. Odrębnym problemem, choć też związanym z leczeniem, jest brak uświadomienia pacjentowi konsekwencji medycznych politerapii oraz skutków samodzielnej modyfikacji leczenia. Jednoznacznie wykazano, że liczba DRPs wzrasta liniowo wraz z liczbą przyjmowanych leków. W praktyce lekarza transplantologa najistotniejsze są interakcje takrolimusu, cyklosporyny A i mykofenolanu mofetylu. Jest to związane z charakterystyką

parametrów farmakokinetycznych poszczególnych leków. Mniejsze ryzyko interakcji farmakokinetycznych występuje w przypadku stosowania leków cechujących się stabilnym profilem farmakokinetycznym, a także mniejszym rozkładem różnic pomiędzy stężeniem minimalnym i maksymalnym. W tabeli 1 zestawiono istotne parametry leków immunosupresyjnych, które mogą modyfikować ryzyko wystąpienia interakcji, szczególnie interakcji farmakokinetycznych [3, 5].

Najważniejsze interakcje farmakokinetyczne, jakie mogą wystąpić u pacjentów stosujących politerapię podczas przyjmowania takrolimusu oraz cyklosporyny A, wymieniono w tabeli 2 [4–9].

W praktyce klinicznej spotykamy się coraz częściej z niekorzystnymi interakcjami le-

►► W praktyce lekarza transplantologa najistotniejsze są interakcje takrolimusu, cyklosporyny A i mykofenolanu mofetylu ◀◀

Tabela 2. Najważniejsze interakcje takrolimusu oraz cyklosporyny A

Lek lub klasa leków stosowane jednocześnie z takrolimusem (TAC) lub cyklosporyną A (CSA)	Skutek interakcji	Istotne informacje praktyczne
Karbamazepina, okskarbazepina	Indukcja enzymatyczna, zmniejszenie stężeń TAC i CSA	Efekt indukcji może się utrzymywać po zakończeniu stosowania wymienionych leków
Flukonazol, ketokonazol (nie może być stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych), itraconazol, posakonazol, izawukonazol	Zwiększenie stężeń TAC i CSA	Podczas stosowania TAC i flukonazolu oraz vorikonazolu konieczne jest monitorowanie EKG; możliwość wydłużenia QTc
Meflochina	Zwiększenie stężeń TAC i CSA	Konieczne jest monitorowanie EKG; możliwość wydłużenia QTc
Ryfampicyna, ryfabutyina	Indukcja enzymatyczna, zmniejszenie stężeń TAC i CSA	Konieczne jest monitorowanie stężeń TAC i CSA
Atazanawir, kobicystat, darunawir, delawirydyna, fosamprenawir, indynawir, lopinawir, rytonawir, nelfinawir, sakwinawir	Zwiększenie stężeń TAC i CSA CSA może zwiększać stężenie inhibitorów proteaz	Konieczne jest monitorowanie stężeń TAC i CSA
Efawirenz, etrawiryina, newirapina, tipranawir	Zmniejszenie stężeń TAC i CSA	Konieczne jest monitorowanie stężeń TAC i CSA
Klarytromycyna	Zwiększenie stężeń TAC i CSA	Mniejsze ryzyko interakcji podczas stosowania spiramycyny, roksytromycyny i azytromycyny
Lewofloksacyna, metronidazol, norfloksacyna, tetracyklina, tygecyklina	Zwiększenie stężeń TAC i CSA	Konieczne jest monitorowanie stężeń TAC i CSA
Metamizol	Zmniejszenie stężeń TAC i CSA	Metamizol jest induktorem CYP3A4
Alprazolam, diazepam, klorazepan, midazolam	Wzrost stężeń benzodiazepin w surowicy podczas stosowania CSA, nasilenie działania sedatywnego	Mniejsze ryzyko interakcji podczas stosowania lorazepamu i oksazepamu — ulegają sprzężaniu w wątrobie
Amiodaron, dronedaron, lignokaina (stosowana dożylnie)	Zwiększenie stężeń TAC i CSA	Konieczne jest monitorowanie EKG; możliwość wydłużenia QTc
Apiksaban, rywaroksaban, dabigatran	Zwiększenie stężeń leków przeciwzakrzepowych, wzrost ryzyka krwawień	Należy unikać innych leków zwiększających ryzyko wystąpienia krwawień
Diltiazem, werapamil	Zwiększenie stężeń TAC i CSA	Konieczne jest monitorowanie stężeń TAC i CSA
Amlodypina, nitrendypina, felodypina, lerkanidypina	Antagoniści wapnia powodują zwiększenie stężenia TAC CSA zwiększa stężenia antagonistów wapnia; wzrost ryzyka ostrej niewydolności nerek	Konieczne jest monitorowanie stężeń TAC i CSA
Simwastatyna, atorwastatyna	Wzrost stężeń statyn w surowicy, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania z CSA; zwiększenie ryzyka miotoksyczności	Bezwzględnie przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie simwastatyny; małe ryzyko interakcji w przypadku stosowania rosuwastatyny; TAC nie wchodzi w niekorzystne interakcje z atorwastatyną
Propranolol, karwedilol	Zwiększenie stężeń TAC i CSA	W miarę możliwości należy stosować inne leki beta-adrenolityczne, np. nebiwolol, metoprolol
Aprepitant, fosaprepitant, netupitant	Zwiększenie stężeń TAC i CSA	Konieczne jest monitorowanie stężeń TAC i CSA

cd. →

Tabela 2 (cd). Najważniejsze interakcje takrolimusu oraz cyklosporyny A

Lek lub klasa leków stosowane jednocześnie z takrolimusem (TAC) lub cyklosporyną A (CSA)	Skutek interakcji	Istotne informacje praktyczne
Metoklopramid, itopryd	Zwiększenie stężeń TAC i CSA	Konieczne jest monitorowanie stężeń TAC i CSA
Omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol	Zwiększenie stężenia TAC	Możliwe jest stosowanie innych inhibitorów pompy protonowej, takich jak pantoprazol, rabeprazol, dekslanzoprazol
Oktreotyd	Zwiększenie stężenia CSA	Konieczne jest monitorowanie stężenia CSA
Allopurinol	Zwiększenie stężenia CSA	Przy braku przeciwwskazań można podjąć próbę zastosowania febuksostatu
Kolchicina	Nasilenie toksyczności kolchicyny	Konieczna jest redukcja dawki kolchicyny
Estrogeny stosowane zarówno w doustnej antykoncepcji hormonalnej, jak i w hormonalnej terapii zastępczej	Zwiększenie stężenia CSA	Konieczne jest monitorowanie stężenia CSA
Testosteron, danazol	Zwiększenie stężeń TAC i CSA	Konieczne jest monitorowanie stężeń TAC i CSA
Zopiklon, zolpidem	Nasilenie działania nasennego, zwiększenie ryzyka wystąpienia parasomnii NREM	Możliwe jest zastosowanie alternatywnych leków w leczeniu bezsenności
Glikazydy, glimepiryd, gliburyd	Zwiększenie stężenia CSA	Możliwe jest zastosowanie alternatywnych leków w leczeniu cukrzycy
Mykofenolan mofetylu	CSA powoduje spadek stężenia mykofenolanu mofetylu	Występuje konieczność zmiany dawkowania
Ewerolimus	CSA i TAC powodują wzrost stężenia ewerolimusu	Występuje konieczność zmiany dawkowania
Sirolimus	CSA może powodować wzrost stężenia sirolimusu	Występuje konieczność zmiany dawkowania
Bozentan	Spadek stężeń TAC i CSA	Konieczne jest monitorowanie stężeń TAC i CSA
Cinakalcet	Spadek stężeń TAC i CSA	Konieczne jest monitorowanie stężeń TAC i CSA
Sewelamer	Spadek stężeń TAC i CSA	Konieczne jest monitorowanie stężeń TAC i CSA
Bikalutamid, nilotynib, sunitynib, tamoksyfen, wemurafenib	Zwiększenie stężeń TAC i CSA	Konieczne jest monitorowanie stężeń TAC i CSA
Dokсорubicyna, winblastyna	Spadek stężeń TAC i CSA	Konieczne jest monitorowanie stężeń TAC i CSA
Haloperidol	Zwiększenie stężeń TAC i CSA	Możliwe jest zastosowanie innego leku przeciwpsychotycznego o mniejszym ryzyku interakcji
Fluoksetyna, fluwoksamina, sertralina, paroksetyna, reboteksyna, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, trazodon, wenlafaksyna	Zwiększenie stężeń TAC i CSA	Możliwe jest zastosowanie innego leku przeciwdepresyjnego o mniejszym ryzyku interakcji

ków immunosupresyjnych z lekami roślinnymi i suplementami diety. W tabeli 3 zestawiono najczęstsze interakcje takrolimusu i cyklosporyny A z lekami roślinnymi i suplementami diety [5–9].

TAKROLIMUS, CYKLOSPORYNA A I ANALGETYKI

U pacjentów leczonych takrolimusem oraz cyklosporyną należy ostrożnie stosować dihy-

►►W praktyce klinicznej spotykamy się coraz częściej z niekorzystnymi interakcjami leków immunosupresyjnych z lekami roślinnymi i suplementami diety◄◄

Tabela 3. Interakcje takrolimusu i cyklosporyny A z lekami roślinnymi i suplementami diety

Lek roślinny lub suplement diety stosowany jednocześnie z takrolimusem (TAC) lub cyklosporyną A (CSA)	Mechanizm interakcji	Skutek kliniczny
Ziele dziurawca	Indukcja CYP3A4 i P-gp	Indukcja enzymatyczna, zmniejszenie stężeń TAC i CSA
Czepota puszysta („koci pazur”)	Inhibicja CYP3A4	Zwiększenie stężeń TAC i CSA
Diabelski pazur	Inhibicja CYP3A4	Zwiększenie stężeń TAC i CSA
Ostropest plamisty	Inhibicja CYP3A4	Zwiększenie stężeń TAC i CSA
Żeń-szeń	Inhibicja CYP3A4	Zwiększenie stężeń TAC i CSA
Żurawina	Inhibicja CYP3A4	Zwiększenie stężeń TAC i CSA
Jeżówka purpurowa	Inhibicja CYP3A4	Zwiększenie stężeń TAC i CSA
Oskomian pospolity (karambola)	Inhibicja CYP3A4	Zwiększenie stężeń TAC i CSA
Melatonina	Indukcja CYP3A4	Indukcja enzymatyczna, zmniejszenie stężeń TAC i CSA

Tabela 4. Interakcje hydrokortyzonu

Lek lub grupa leków, które mogą być przyczyną wystąpienia interakcji z hydrokortyzonem	Potencjalne kliniczne skutki interakcji
Leki przeciwzakrzepowe oraz leki z grupy doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K — dabigatran, rywaroksaban, apiksaban	Oslabienie działania przeciwzakrzepowego; hydrokortyzon, indukując aktywność CYP3A4, może przyspieszać metabolizm rywaroksabanu i apiksabanu
Doustne leki przeciwcukrzycowe; głównie pochodne sulfonylomocznika	Zmniejszenie efektu hipoglikemizującego
Diuretyki pętlowe	Nasilenie utraty potasu
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	Znaczny wzrost ryzyka krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego
Induktory CYP 3A4	Przyspieszenie metabolizmu hydrokortyzonu

▶▶ U pacjentów leczonych takrolimusem oraz cyklosporyną A należy ostrożnie stosować dihydrokodeinę, buprenorfinę, oksykodon i fentanyl, ze względu na ryzyko interakcji farmakokinetycznych na poziomie CYP3A4◀◀

▶▶ Mykofenolan mofetylu jest wydzielany przez kanaliki nerkowe; podany wspólnie z acyklowirem, probenecydem lub innymi lekami podlegającymi wydzielaniu kanalikowemu może zwiększać ich stężenie w surowicy, szczególnie u osób z niewydolnością nerek◀◀

drokodeinę, buprenorfinę, oksykodon i fentanyl, ze względu na ryzyko interakcji farmakokinetycznych na poziomie CYP3A4. Z kolei niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) mogą modyfikować wydalanie leków immunosupresyjnych, stąd też — jeżeli to możliwe — należy unikać takiego połączenia. W przypadku konieczności zastosowania leków z grupy NLPZ należy wykorzystywać leki cechujące się małym ryzykiem wystąpienia interakcji farmakokinetycznych i krótkim okresem półtrwania na obwodzie. Do takich leków zalicza się deksketoprofen i ketoprofen, szczególnie jego sól lizynową [8, 9].

MYKOFENOLAN MOFETYLU

Lek jest wydzielany przez kanaliki nerkowe; podany wspólnie z acyklowirem, probenecydem lub innymi lekami podlegającymi wydzielaniu kanalikowemu może zwiększać ich stężenie w surowicy, szczególnie u osób

z niewydolnością nerek. Leki zobojętniające sok żołądkowy, zawierające tlenek magnezu lub glinu, powodują zmniejszanie wchłaniania leku. Cholestyramina i leki o podobnym mechanizmie działania mogą istotnie zmniejszać wartości AUC kwasu mykofenolowego (MPA); należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania. Nie zaleca się podawania leku jednocześnie z azatiopryną. Podczas stosowania mykofenolanu mofetylu z takrolimusem u chorych po przeszczepieniu wątroby wartości AUC i c_{max} dla MPA nie zostały istotnie zmienione, natomiast AUC dla takrolimusu może ulec zwiększeniu nawet o 20%; u chorych po przeszczepieniu nerki nie odnotowano zaś zmian w AUC dla takrolimusu. Norfloksacyna w skojarzeniu z metronidazolem zmniejsza narażenie na MPA o ok. 30% po podaniu pojedynczej dawki mykofenolanu mofetylu. Podczas stosowania leków immunosupresyjnych, w tym mykofenolanu mofetylu, zmniejszona może być skuteczność szczepień;

podczas leczenia nie należy stosować żywych szczepionek. U osób po przeszczepieniu serca stosowanie mykofenolanu mofetylu równoległe z sirolimusem może zwiększać ryzyko wystąpienia ostrej reakcji odrzucania [7–9].

INTERAKCJE GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW

W przypadku leków z grupy glikokortykosteroidów (GKS) warto pamiętać, że interakcje, jakie występują w praktyce klinicznej, mogą powstawać zarówno w mechanizmie farmakokinetycznym, jak i farmakodynamicznym. W przypadku GKS ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji jest zależne od profilu farmakologicznego tych leków (działanie przeciwzapalne, efekt mineralokortykoidowy); nie bez znaczenia są także parametry farmakokinetyczne poszczególnych leków [7–10].

W tabeli 5 wymieniono najczęściej stosowane w praktyce klinicznej leki, które hamują i indukują aktywność CYP3A4.

Warto pamiętać, że w przypadku jednoczesowego stosowania połączenia prednizonu lub metyloprednizonu z cyklosporyną A pacjent nie może jednocześnie przyjmować innych leków, które obniżają próg drgawkowy. Leki te wymieniono w tabeli 7.

Tabela 5. Induktory i inhibitory CYP3A4

Induktory	Inhibitory
Amodafinil	Acetazolamid
Barbiturany	Amiodaron
Deksametazon	Atorwastatyna
Dziurawiec	Buprenorfina
Fenytoina	Danazol
Karbamazepina	Diltiazem
Modafinil	Erlotynib
Okskarbazepina	Flukonazol
Omeprazol	Fluoksetyna
Prednizon	Fluwastatyna
Ryfampicyna	Fluwoksamina
Topiramet	Gestoden
	Haloperidol
	Imatynib
	Itrakonazol
	Izawukonazol
	Jeżówka purpurowa
	Kanabinoidy
	Ketokonazol
	Klarytromycyna
	Miłorząb japoński
	Metadon
	Metronidazol
	Nilotynib
	Oksykodon
	Ostropest plamisty
	Pozakonazol
	Terbinafina
	Trazodon

▶▶ W przypadku GKS ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji jest zależne od profilu farmakologicznego tych leków (działanie przeciwzapalne, efekt mineralokortykoidowy); nie bez znaczenia są także parametry farmakokinetyczne poszczególnych leków◀◀

Tabela 6. Interakcje prednizonu i metyloprednizonu

Lek lub grupa leków, które mogą być przyczyną wystąpienia interakcji z prednizonem i metyloprednizonem	Potencjalne kliniczne skutki interakcji
Leki będące inhibitorami CYP3A4	Zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych GKS, wzrost ryzyka wystąpienia supresji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	Umiarkowany wzrost ryzyka wystąpienia krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego
Leki przeciwzakrzepowe oraz leki z grupy doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K — dabigatran, rywaroksaban, apiksaban	Ostabilenie działania przeciwzakrzepowego; prednizon i metyloprednizon, indukując aktywność CYP3A4, mogą przyspieszać metabolizm rywaroksabanu i apiksabanu
Doustne leki przeciw cukrzycowe, głównie pochodne sulfonilomocznika	Zmniejszenie efektu hipoglikemizującego
Diuretyki pętlowe i tiazydowe	Zwiększenie ryzyka wystąpienia hipokaliemii, wzrost ryzyka wystąpienia hiperglikemii w przypadku stosowania z diuretykami tiazydowymi
Digoksyna	Ze względu na możliwość indukowania hipokaliemii wzrost ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca
Fluorchinolony stosowane systemowo	Wzrost ryzyka wystąpienia tendinopatii, w szczególności pęknięcia ścięgna Achillesa
Cyklosporyna A	Interakcja farmakokinetyczna, wzrost ryzyka wystąpienia drgawek

▶▶W praktyce warto pamiętać o najczęstszych interakcjach, jakie występują w transplantologii. Ich znajomość pozwala na aktywną prewencję powikłań polekowych, jakie mogą wystąpić w konsekwencji niekorzystnych interakcji leków stosowanych w politerapii◀◀

Tabela 7. Leki zmniejszające próg drgawkowy, które mogą w wyniku niekorzystnych interakcji doprowadzić do wystąpienia drgawek

Bupropion
Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny
Klozapina
Tramadol
Winpocetyna
Miłorząb japoński
Żeń-szeń

W praktyce klinicznej istotne są także interakcje leków immunosupresyjnych z pokarmami. W tabeli 9 przedstawiono dane dotyczące potencjalnych interakcji leków immunosupresyjnych z pokarmami, a także z alkoholem.

W praktyce warto pamiętać o najczęstszych interakcjach, jakie występują w transplantologii. Ich znajomość pozwala na aktywną prewencję powikłań polekowych, jakie mogą wystąpić w konsekwencji niekorzystnych interakcji leków stosowanych w politerapii [9, 10].

Tabela 8. Interakcje deksametazonu

Lek lub grupa leków, które mogą być przyczyną wystąpienia interakcji z deksametazonem	Potencjalne kliniczne skutki interakcji
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	Zwiększenie ryzyka wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego, jednak w przypadku deksametazonu ryzyko to jest najmniejsze spośród całej grupy GKS ze względu na fakt, że deksametazon nie wykazuje działania mineralokortykoidowego, co przekłada się na ryzyko uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego
Doustne leki przeciwcukrzycowe, głównie pochodne sulfonilomocznika	Zmniejszenie efektu hipoglikemizującego
Leki przeciwzakrzepowe oraz leki z grupy doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K — dabigatran, rywaroksaban, apiksaban	Oslabienie działania przeciwzakrzepowego deksametazonu, który indukując aktywność CYP3A4, może przyspieszać metabolizm rywaroksabanu i apiksabanu
Diuretyki pętlowe	Zwiększenie ryzyka wystąpienia hipokaliemii
Induktory CYP3A4	Przyspieszenie metabolizmu deksametazonu

Tabela 9. Interakcje leków immunosupresyjnych z pokarmami i alkoholem

Lek immunosupresyjny	Ryzyko interakcji z pokarmami
Takrolimus	Pokarm zmniejsza dostępność biologiczną leku, natomiast sok grejpfrutowy ją zwiększa; w trakcie zażywania takrolimusu nie należy spożywać napojów alkoholowych z uwagi na wzrost ryzyka wystąpienia powikłań neurologicznych oraz zaburzeń widzenia
Cyklosporyna A	Sok grejpfrutowy zwiększa biodostępność cyklosporyny A; lek należy przyjmować konsekwentnie w odniesieniu do pory dnia i posiłku
Mykofenolan mofetylu	Spożywanie łącznie z pokarmem zmniejsza C_{max} leku o ok. 40%, nie wpływa natomiast na AUC kwasu mykofenolowego

STRESZCZENIE

Problem interakcji leków nabiera coraz większego znaczenia w praktyce klinicznej. Podczas stosowania leków immunosupresyjnych zwiększa się ryzyko interakcji farmakokinetycznych, co jest bezpośrednio związane z ich profilem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym.

Znajomość najczęstszych interakcji, jakie występują w praktyce klinicznej, pozwala na ich aktywną prewencję, co w konsekwencji zwiększa zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo stosowanego leczenia.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 2, 106–113

Słowa kluczowe: leki immunosupresyjne, transplantologia, interakcje

1. Johnson T.J. Critical care pharmacotherapeutics. Burlington: Jones & Bartlett Learning 2013.
2. Frenzl G., Urman R.D. Pocket ICU. Philadelphia: Wolters Kluwer 2017.
3. Wells B.G., DiPiro J.T., Schwinghammer T.L. i wsp. Pharmacotherapy handbook. New York: McGrawHill 2017.
4. Kostka-Trąbka E., Woroń J. Interakcje leków w praktyce klinicznej. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2011.
5. Bazire S. Psychotropic drug directory 2018. Dorsington: Lloyd-Reinhold Communications 2018.
6. Hochadel M.A. Mosby's drug reference for health professions. St Louis: Elsevier 2016.
7. Preston C.L. Stockley's drug interactions 2015. London: Pharmaceutical Press 2014.
8. Hansten P.D., Horn J.R. Top 100 drug interactions 2018. Freeland: H&H Publications 2018.
9. Karalliedde L.D., Clarke F.J.S., Gotel U. i wsp. Adverse drug interactions. Boca Raton: CRC Press 2016.
10. Woroń J. Chory na nowotwór — interakcje analgetyków i leków stosowanych w terapii objawów towarzyszących. Warszawa: Medical Education 2019.