

Lékové interakce u pacientů s onemocněním ledvin

PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, Ph.D.¹; Mgr. Eliška Dvořáčková²

¹ Oddělení klinické farmakologie a farmacie, Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN v Praze

² Nemocniční lékárna FN v Motole, Praha

SOUHRN

Přehledový článek o lékových interakcích je určen ambulantním specialistům a praktickým lékařům, kteří se ve své klinické praxi setkávají s pacienty s onemocněním ledvin. Článek se věnuje lékovým interakcím, na jejichž průběh a klinický výsledek mají vliv snížené renální funkce. Jedná se např. o interakce léčiv s duální (jaterní i renální) eliminací s inhibitory jaterních enzymů. Výsledek interakce bude u pacientů se sníženou renální eliminací výraznější, protože renální cesta nemůže kompenzovat zablokovanou jaterní eliminaci. Dále jsou popsány interakce s inhibitory jaterního metabolismu, které se vylučují renálně, především s flukonazolem. Vzhledem k vyšším plazmatickým koncentracím a pomalejší eliminaci flukonazolu se budou interakce s tímto azolovým antimykotikem u pacientů s renální insuficiencí projevovat silněji a bude déle trvat, než odeznějí. Třetí skupinou popsaných interakcí jsou interakce léčiv předepisovaných nefrologem, např. vazačů fosfátů, kalcineurinových inhibitorů, inhibitorů mTOR a azathioprinu.

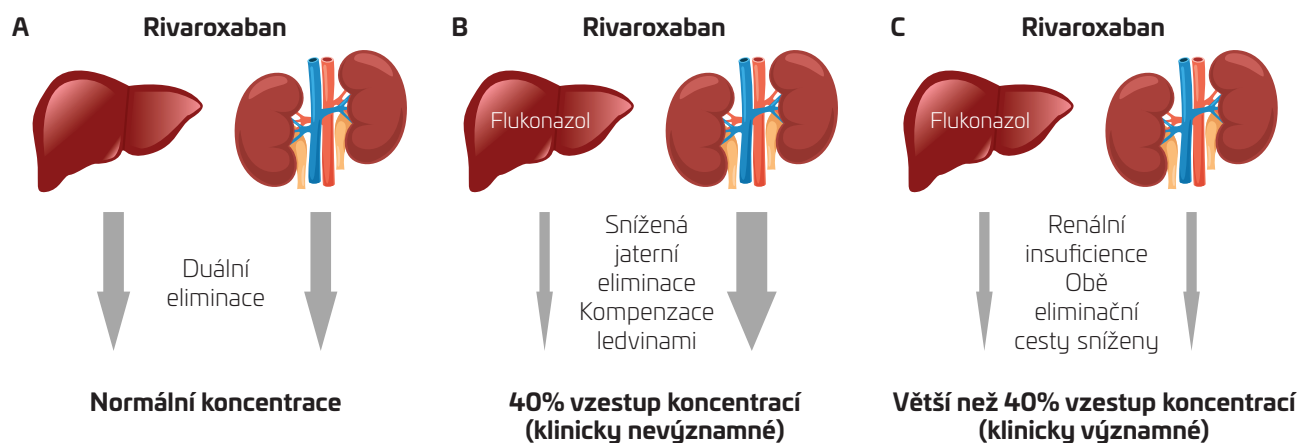
KLÍČOVÁ SLOVA: azathioprin – flukonazol – kalcineurinové inhibitory – lékové interakce – NOAC – renální insuficience – sevelamer – vazače fosfátů

Přehledový článek o interakcích je určen ambulantním specialistům a praktickým lékařům, kteří se ve své klinické praxi setkávají s pacienty s onemocněním ledvin. Zmíněny jsou nejčastější interakce specifické pro tuto skupinu pacientů, se kterými se lékaři mohou setkat v ambulantní sféře. Nejsou uváděny inkompatibility infuzních roztoků (farmaceutické inkompatibility) a interakce s léčivy podávanými převážně v nemocničním prostředí. Cílem přehledu je ilustrovat možné přístupy k řešení lékových interakcí u této specifické skupiny pacientů. V konkrétních případech lze podle potřeby kontaktovat klinického farmaceuta nebo farmakologa. V klinické praxi se vyskytují kromě chemiko-fyzikálních inkompatibilit dvou typů lékových interakcí – farmakodynamické a farmakokinetické. Farmakodynamické interakce vycházejí ze synergického nebo antagonistického mechanismu účinku jednotlivých léčiv. Jsou predikovatelné na základě znalosti mechanismu účinku léčiv a v tomto textu se jim nevěnujeme. Farmakokinetické interakce, kterým se zde budeme věnovat podrobněji, spočívají v tom, že jedno léčivo ovlivňuje pohyb druhého léčiva v těle. Ve většině případů se týkají metabolizace léčiv jaterními enzymy. Na první pohled se tedy může zdát, že v tomto ohledu

nebude u pacientů s renální insuficiencí velký rozdíl oproti pacientům s normálními renálními funkcemi. Některé interakce se však mohou právě u těchto pacientů projevit daleko výrazněji. Jsou to především interakce léčiv s duální eliminací (eliminací játry i ledvinami) a interakce s inhibitory/induktory jaterního metabolismu, které jsou vylučovány renálně, a mají tak u pacientů s renální insuficiencí delší poločas. Dále uvedeme přehled interakcí s léčivy často předepisovanými pacientům s onemocněním ledvin, jako jsou např. vazače fosfátů, kalcineurinové inhibitory, inhibitory mTOR a azathioprin.

Nová perorální antikoagulancia – příklad interakcí léčiv s duální eliminací

Pokud je léčivo eliminováno jak renálně, tak hepatálně, dochází při zablokování jedné eliminační cesty ke kompenzačnímu zvýšení eliminace cestou druhou. Například při zablokování jaterní eliminace rivaroxabanu (Xarelto®) enzymovým inhibitorem, jako je flukonazol (Mycamax®), dochází ke zvýšení renální eliminace a výsledný vzestup plazmatických koncentrací bude pouze malý (v tomto případě o 40 %). Proto souhrn údajů o přípravku (SPC) uvádí



OBR. 1 Eliminace rivaroxabanu: A) při zachované renální i hepatální eliminaci, B) při interakci s flukonazolem (středně silný inhibitor CYP 3A4) při zachovaných renálních funkcích – renální eliminace kompenzuje sníženou jaterní eliminaci, C) při interakci s flukonazolem (středně silný inhibitor CYP 3A4) při renální insuficienci.

interakci rivaroxabanu s flukonazolem (400 mg/den) nebo klaritromycinem (500 mg 2× denně) jako klinicky nevýznamnou.¹ Evropská léková agentura (EMA) však v roce 2018 doporučila změnu této formulace s uvedením, že tyto interakce mohou nabývat na významu u vysoce rizikových pacientů.² Takovými pacienty jsou právě pacienti s renální insuficiencí. Studie, které ukazují, že při současném podávání flukonazolu/klaritromycinu a rivaroxabanu stoupají koncentrace pouze přibližně o polovinu, byly totiž provedeny u dobrovolníků s normálními funkcemi ledvin.³ Pokud má však pacient renální insuficienci, nemůže se v případě zablokování jaterní eliminace kompenzatorně zvýšit eliminace renální, a interakce tak nabývá na významu (viz obr. 1). K tomu může v případě flukonazolu přispět ještě prodloužený poločas tohoto azolového antimykotika při renální insuficienci, který vede ke zvýšení jeho plasmatických koncentrací, takže flukonazol nakonec způsobí daleko silnější inhibici než u pacientů s normálními funkcemi ledvin (viz níže). **Tabulka 1** uvádí seznam silných inhibitorů CYP3A4. Léčiv, kterých se tato problematika může týkat, jsou především nová perorální antikoagulantia (rivaroxaban, apixaban [Eliquis®], edoxaban [Lixiana®], dabigatran [Pradaxa®]), která mají nízký terapeutický index (tzn. je malý rozdíl mezi terapeutickou a toxickou dávkou). U bezpečnějších léků s duální eliminací (fosinopril, rosuvastatin,...) probíhají podobné farmakokinetické změny, nicméně s malým klinickým významem.

Záměrně se zde nezabýváme interakcemi s induktory metabolismu léčiv. Lze předpokládat, že tyto lékové interakce budou probíhat u pacientů s renální insuficiencí v zásadě podobně jako u celkové populace, případně bude indukce metabolismu vyrovnávat sníženou renální eliminaci.

Flukonazol – příklad inhibitoru CYP 3A4, který je eliminován renálně

Interakce mezi azolovými antimykotiky a imunosupresivy jsou v literatuře obsáhle popisovány.⁴ Flukonazol má v rámci skupiny azolových antimykotik nejmenší interakční potenciál (je slabším inhibitorem CYP 3A4 než itrakonazol a vorikonazol a neinhibuje P-glykoprotein).^{4,5} Problém nastává opět při renální insuficienci. Flukonazol má při normálních renálních funkcích poločas 30 hodin a je z 80 % eliminován renálně v nezměněné podobě, což je mezi azolovými antimykotiky ojedinělá vlastnost.¹ V případě renální insuficience se poločas výrazně prodlužuje: při poklesu clearance kreatininu (Cl_{cr}) na hodnoty kolem 40 ml/min na cca 80 hodin a při snížení Cl_{cr} na 15 ml/min až na 100 hodin.⁶ Pokud tedy při léčbě flukonazolem neupravíme dávky, koncentrace léčiva při pravidelném podávání postupně stoupají a až 16. den mohou dosáhnout ustáleného stavu. Důležité je si uvědomit, že stejně dlouho trvá, než se flukonazol vyloučí z těla po ukončení terapie. Výsledkem je silná inhibice CYP 3A4, která navíc trvá déle,

TABULKA 1 Běžně používané silné inhibitory metabolismu léčiv

Silné inhibitory CYP 3A4

Diltiazem, verapamil, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, ritonavir a další antiretrovirotika, antivirotika v léčbě hepatitidy C (vždy vhodná konzultace s hepatologem/klinickým farmakologem nebo farmaceutem), klaritromycin, telitromycin, (erytromycin, pokud je podáván vnitřně), amiodaron

Potraviny: grapefruitová šťáva (*Citrus paradisi*), pomelo (*Citrus maxima*)

Flukonazol – ač není považován za silný inhibitor CYP 3A4, koncentrace při renální insuficienci stoupá, a inhibice tak nabývá na významu

než bychom o^{ček}ávali (m^ůže to b^{ýt} i t^ýdn^y po p^{řer}ušení terapie).

Při terapii flukonazolem výrazně stoupají nap^{ř.} koncentrace cyklosporinu (Sandimmun[®], Equoral[®]). Při podávání 200 mg flukonazolu denně je popsána t^ěm^ěr dvojnásobná expozice cyklosporinu.^{1,7} V p^řípadech dávkování flukonazolu 400 mg/den je t^řeba preemptivně snížit dávky tohoto imunosupresiva minimálně o 50 % a dále monitorovat koncentrace, protože snížení nemusí b^{ýt} dostatečné a koncentrace mohou postupně stoupat se stoupajícími koncentracemi flukonazolu. Po vysazení flukonazolu dochází u pacientů s renální insuficiencí k pomalému poklesu jeho koncentrací a interakce s cyklosporinem slábne a pozvolna odeznívá několik t^ýdnů. V tomto období naopak hrozí, že pacient bude cyklosporinem poddávkován, a je t^řeba postupně navyšovat dávky na původní hodnoty. Tuto interakci je t^řeba mít na paměti při používání jakýchkoliv substrátů CYP 3A4 spolu s flukonazolem. U takrolimu (Prograf[®], Advagraf[®], Envarsus[®] atd.) lze o^{ček}ávat ještě výraznější změny hodnot než u cyklosporinu.⁸ Dále při terapii flukonazolem stoupají koncentrace fentanylu (Durogesic[®]) a buprenofrinu (Transtec[®]). Riziko nastává p^ředevším u pacientů, kteří užívají dlouhodobě vytirované dávky opioidů, jsou na terapii dobře adaptováni a mohou vykonávat složité činnosti vyžadující soustředění (obsluhovat stroje, řidit motorová vozidla atd.). Po zahájení léčby flukonazolem koncentrace opioidu stoupnou a mohou se projevit sedativní nežádoucí účinky.⁹ Tyto interakce se v různé míře projevují i u inhibitorů mTOR (sirolimus [Rapamune[®]] a everolimus [Afinitor[®]]), které jsou vzácně využívány v transplantologii, případně v onkologii.¹⁰ Všechna uvedená léčiva interagují i s ostatními léčivy uvedeným v **tabulce 1**, zde však je možno aplikovat zkušenosti z celkové populace.

Interakce se specifickou nefrologickou terapií

Samostatnou kapitolou jsou interakce s vazači fosfátů. U všech těchto léčiv je t^řeba mít na paměti, že aby byla schopna vyvázat negativně nabit^é fosfátové anionty z potravy, musejí nést kladný náboj, a mohou tedy kromě fosfátů vázat i další anionty včetně molekul léčiv. Je v obecném povědomí, že doxycyklin, případně fluorochinolony nemají b^{ýt} podávány společně se substitucí vápníku. To samé však platí i pro léčbu sevelamerem (Renvela[®], Renagel[®]) či vazači fosfátu na bázi vápenatých, železitých (Velphoro[®]) či lanthanitých (Fosrenol[®]) iontů. Například koncentrace ciprofloxacinu při terapii sevelamerem klesají zhruba o polovinu.¹¹ Přes tento velký interakční potenciál jsou další interakce s vazači fosfátů relativně málo popsány. Kazuisticky bylo popsáno významné snížení koncentrací cyklosporinu¹² a takrolimu¹³ při současné terapii sevelamerem. V takovém případě je t^řeba vždy kontrolovat plazmatické koncentrace imunosupresiv, aby nedošlo k poddávkování. Rovněž však může nastat nebezpečná situace při vysazování vazačů fosfátů, kdy bez úpravy dávkování může dojít k výraznému vzestupu koncentrací těchto léčiv. Dalším

potenciálně ovlivněným léčivem je furosemid. Vzhledem k nízkému pKa (záporný dekadický logaritmus disociační konstanty kyseliny/zásady při teplotě 25 °C) furosemidu se jedná o kyselinu, která v gastrointestinálním traktu disociuje za vzniku aniontu, který může b^{ýt} vázán sevelamerem. Byla popsána kazuistika, kdy pacientka při zahájení terapie sevelamerem p^řišla o reziduální diurézu, která byla udržována furosemidem, a po p^{řer}ušení léčby sevelamerem ji opět obnovila (potvrzeno opakovaným nasazením a vysazením sevelameru). Terapie byla následně nastavena tak, že pacientka užila celou dávku furosemidu ráno a sevelamer pouze v poledne a večer.¹⁴ To rovněž naznačuje, jak zvládnout interakci na úrovni vstřebávání: léčiva, která se mohou vzájemně vysrážet, je t^řeba podávat s odstupem alespoň dvou hodin od sebe. Naopak máme poměrně dobré důkazy o tom, že sevelamer neovlivňuje vstřebávání enalaprilu, metoprololu,¹⁵ digoxinu a warfarinu.¹⁶

Další skupinou léčiv, která jsou často používána při terapii nefrologických onemocnění nebo u pacientů po transplantaci ledvin, jsou imunosupresiva. Jedná se p^ředevším o již zmiňované kalcineurinové inhibitory, tedy cyklosporin a takrolimus, a dále o azathioprin (Imuran[®]). Takrolimus je t^řeba vždy vnímat jako velice rizikové léčivo z hlediska lékových interakcí. Eliminace takrolimu je zcela závislá na metabolizaci cestou CYP 3A4/5 a v p^řípadech inhibice léčivy uvedenými v **tabulce 1** dochází k výraznému zvýšení koncentrací.¹⁷ Velice riziková je nap^{ř.} současná komedikace inhibitory kalcineurinu s klaritromycinem (Klacid[®]). Této lékové interakce se snažíme vyvarovat a nahradit klaritromycin jiným makrolidem (azitromycinem [Sumamed[®], Azitrox[®]]) nebo spiramycinem (Rovamycine[®]). Kromě dalších lékových interakcí s inhibitory jaterního metabolismu uvedenými v **tabulce 1** bylo v p^řípadech takrolimu rovněž popsáno zvýšení koncentrace z 9 µg/l na 17,9 µg/l při současné terapii metronidazolem (Entizol[®]) podávané pro klostridiovou kolitidu.¹⁸

V některých případech jsou tyto lékové interakce využívány záměrně. Diltiazem je nap^{ř.} podáván za účelem zvýšení koncentrací kalcineurinových inhibitorů u pacientů, u kterých je po transplantaci ledvin obtížné při podávání obvyklých dávek dosáhnout dostatečně vysokých terapeutických koncentrací takrolimu. Původně se cílené zpomalení eliminace kalcineurinových inhibitorů diltiazemem či ketokonazolem stalo součástí odborných doporučení s cílem snížit dávky léčiv, a tím náklady na léčbu. Při podávání dávky 100 mg ketokonazolu je možné snížit dávky cyklosporinu a takrolimu o více než 50 %.¹⁰ Je t^řeba mít na paměti, že vysazení diltiazemu (Diacordin[®]), který může působit v terapii jako zbytné léčivo nahraditelné nap^{ř.} betablokátozem, by v tomto případě bylo chybou. Zároveň je však potřeba si uvědomit, že diltiazem snižuje nejen eliminaci kalcineurinových inhibitorů, ale i dalších léčiv (statiny, fentanyl, nová perorální antikoagulancia atd.) a že podle toho je t^řeba upravit jejich dávky.

VzĚcnĚ se mŮžeme u pacientŮ po transplantaci ledvin sekat s kombinacĚ sirolimu a cyklosporinu. Podle SPC je sirolimus dohromady s cyklosporinem indikovĚn po dobu prvnĚch 2–3 mĚsĚcŮ k prevenci rejekce transplantovanĚ ledviny.¹ Pokud je cyklosporin podávĚn ve stejnou dobu jako sirolimus, zvŮyší se biologickĚ dostupnost sirolimu a celkovĚ expozice stoupne pŮbĚhnĚ o 30 %. Tato interakce zcela vymizĚ, pokud je sirolimus podávĚn ětyři hodiny po rannĚ dávce cyklosporinu.¹⁹

DĚle je v pŮpĚdĚ terapie 6-merkaptopurinem (6-MP [Puri-nethol®]) a jeho prolĚčivem azathioprinem tŮeba se vyvarovat terapie inhibitory xantinoxidĚzy (allopurinol [Milurit®, Purinol®], febuxostat [Adenuric®]). Inhibitory xantinoxidĚzy vŮznamnĚ snižujĚ clearance 6-MP, kterĚ nĚslednĚ zpŮsobĚ dŮeňovĚ ůtlum. Azathioprin patŮrĚ mezi lĚčiva, kterĚ jsou pouŮžívĚna v terapii autoimunitnĚch glomerulonefritid, a pacient mŮže s pŮedpisem na tento lĚk odejĚt mj. z nefrologickĚ ambulance, proto je tŮeba dbĚt na sprĚvnĚ odbĚr lĚkovĚ anamnĚzy, aby nedošlo k pŮedepsĚnĚ allopurinolu pacientovi, u nĚhož byla lĚčba azathioprinem nedĚvno zahĚjena jinĚm specialistou. PŮrĚpadnĚ snižovĚnĚ dĚvek azathioprinu na ětvrtinu podle doporuĚenĚ v SPC se jevĚ jako rizikovĚ a mĚlo by se provĚst s vĚdomĚm odbornĚka indikujĚcĚho azathioprin a vŮdy za pećlivĚ kontroly krevnĚho obrazu. NĚkteŮrĚ autoŮi doporućujĚ tento

postup u pacientŮ, kterĚ azathioprin metabolizujĚ predominantnĚ na hepatotoxickĚ 6-methylmerkaptopurin, a pŮitom u nich nachĚzĚme nĚzkĚ koncentrace ůinnĚch 6-thioguaninovĚch metabolitŮ. KrevnĚ obraz by se mĚl v tomto pŮrĚpadĚ kontrolovat minimĚlnĚ tŮdnĚ po prvnĚ ětyři tŮdny a nĚslednĚ jednou za tŮi mĚsĚce. Je rovnĚž doporućeno kontrolovat koncentrace metabolitŮ azathioprinu v krvi,^{20,21} v ĚeskĚ republice vŮak metoda ke stanovenĚ koncentrace tohoto lĚčiva ani jeho metabolitŮ nenĚ bĚžnĚ dostupnĚ, a nelze tak ovĚŮit, zda je snižĚnĚ dĚvek dostatećnĚ, nebo naopak nenĚ pŮlĚiŮ velkĚ.

ZĚvĚrem lze řĚci, Źe nejvĚce rizikovĚm krokem z hlediska lĚkovĚch interakcĚ je pŮĚdávĚnĚ novĚch lĚčiv do chronickĚ medikace pacienta, pŮrĚpadnĚ vysazovĚnĚ lĚčiv s interakćnĚm potenciĚlem. U pacientŮ s renĚlnĚ insuficiencĚ k tomu jeŮtĚ pŮstupuje zmĚnĚnĚ farmakokinetika lĚčiv vylučovanĚch ledvinami, kterĚ mŮže ovlivnit vŮsledek interakce. DĚle se u pacientŮ v pĚći nefrologa setkĚvĚme s lĚčivy indikovĚnĚmi z dŮvodu onemocnĚnĚ ledvin (vazaće fosfĚtŮ, imunosupresiva), kterĚ majĚ v nĚkterĚch pŮrĚpadech nezanedbatelnĚ interakćnĚ potenciĚl. U komplikovanĚch pŮrĚpadŮ pacientŮ s polypragmaziĚ a sniženou kapacitou eliminaćnĚch orgĚnŮ je moŹno kontaktovat klinickĚho farmakologa ći klinickĚho farmaceuta.

LITERATURA

1. PlatnĚ SPC ůvĚdĚnĚch pŮpravkŮ.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Xarelto: Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s): EMA/497511/2018.
3. Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:455–466.
4. Lempers VJC, Martial LC, Schreuder MF, et al. Drug-interactions of azole antifungals with selected immunosuppressants in transplant patients: strategies for optimal management in clinical practice. *Curr Opin Pharmacol* 2015;24:38–44.
5. KrausovĚ L, Grim J, PĚvek P. AzolovĚ antimykotika: mechanismy lĚkovĚch interakcĚ. *Klin Farmakol Farm* 2009;23:86–89.
6. Berl T, Wilner KD, Gardner M, et al. Pharmacokinetics of fluconazole in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:242–247.
7. IBM Corporation. Micromedex ® – platnĚ znĚnĚ databĚze.
8. Manez R, Martin M, Raman D, et al. Fluconazole therapy in transplant recipients receiving FK506. *Transplantation* 1994;57:1521–1523.
9. Saari TI, Laine K, Neuvonen M, et al. Effect of voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:25–30.
10. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):S1–155.
11. Kays MB, Overholser BR, Mueller BA, et al. Effects of sevelamer hydrochloride and calcium acetate on the oral bioavailability of ciprofloxacin. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1253–1259.
12. Wauters JP, Uehlinger D, Marti HP. Drug interaction between sevelamer and cyclosporin. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:660–661.
13. Merkle M, Wornle M, Rupprecht HD. The effect of sevelamer on tacrolimus target levels. *Transplantation* 2005;80:707.
14. Fleuren HW, Kho Y, Schuurmans MM, Vollaard EJ. Drug interaction between sevelamer and furosemide. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2288–2289.
15. Burke SK, Amin NS, Incerti C, et al. Sevelamer hydrochloride (Renagel), a phosphate-binding polymer, does not alter the pharmacokinetics of two commonly used antihypertensives in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2001;41:199–205.
16. Burke S, Amin N, Incerti C, et al. Sevelamer hydrochloride (Renagel), a nonabsorbed phosphate-binding polymer, does not interfere with digoxin or warfarin pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 2001;41:193–198.
17. Jones TE, Morris RG. Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and diltiazem: dose-response relationship in kidney and liver transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:381–388.
18. Herzig K, Johnson DW. Marked elevation of blood cyclosporin and tacrolimus levels due to concurrent metronidazole therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:521–523.
19. Kaplan B, Meier-Kriesche HU, Napoli KL, et al. The effects of relative timing of sirolimus and cyclosporine microemulsion formulation coadministration on the pharmacokinetics of each agent. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:48–53.
20. Geary RB, Day AS, Barclay ML, et al. Azathioprine and allopurinol: A two-edged interaction. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:653–655.
21. Kennedy DT, Hayney MS, Lake KD. Azathioprine and allopurinol: the price of an avoidable drug interaction. *Ann Pharmacother* 1996;30:951–954.