

INTERAKCIJE MED ZDRAVILI PRI BOLNIKI Z OKVARO JETER

DRUG INTERACTIONS IN PATIENTS WITH LIVER DISEASES

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Lea Knez, mag. farm., spec. klin. farm.

*Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo
Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik
Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: lea.knez@klinika-golnik.si

1 UVOD

Zdravljenje z zdravili pri bolnikih z boleznimi jeter zahteva zelo skrben premislek o pričakovani koristi in možnih tveganjih vsakega posameznega zdravila in celotnega izbora predpisanih zdravil (1). Ob bolezni jeter namreč pričakujemo ne samo spremenjene farmakokinetike (FK), ampak tudi farmakodinamike (FD) zdravil. Ker se obseg teh sprememb zelo razlikuje glede na vrsto in stopnjo jetrne okvare ter ker so maloštevilni objavljeni podatki praviloma omejeni na

POVZETEK

Zdravljenje z zdravili pri bolnikih z boleznimi jeter zahteva skrben premislek o možnih tveganjih in koristi zdravljenja. Ob odsotnosti podatkov o vplivu jetrne bolezni na farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravil, še manj pa na interakcije med zdravili, je treba zdravljenje omejiti na nujno potrebna zdravila s prednostno izbiro kombinacij, ki so že uveljavljene v klinični praksi. Protivirusna zdravila v uporabi pri zdravljenju virusnega hepatitisa C imajo veliko tveganje za interakcije med zdravili, zato moramo ob vsakem predpisu zdravila preveriti in izključiti klinično pomembne interakcije med zdravili. Ob velikem vplivu sprememb delovanja jeter na farmakokinetiko zdravil je razsežnost farmakokinetičnih interakcij pri bolnikih z boleznimi jeter primerljiva in celo manjša kot pri bolnikih brez bolezni jeter, medtem ko je razsežnost farmakodinamičnih interakcij, ki poslabšajo simptome jetrne bolezni, večja.

KLJUČNE BESEDE:

Zdravila, interakcije med zdravili, bolezni jeter, jetrna ciroza, virusni hepatitis C

ABSTRACT

Drug treatment in patients with liver disease requires careful consideration of the risks and benefits of each single drug. The lack of data on the effect of liver disease on drugs' pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug interactions constrains drug use to the minimum and to combinations already established in clinical practice. Some novel drugs in the treatment of viral hepatitis C have a great potential for clinically important drug-drug interactions and mandate vigilance. In light of the major impact of liver disease on altered drugs' pharmacokinetics, the impact of pharmacokinetic drug interactions is no larger in patient with vs without liver disease, whereas the impact of pharmacodynamic drug interactions, that may worsen the complications of the underlying liver disease, is greater.

KEY WORDS:

Drugs, drug interaction, liver disease, liver cirrhosis, viral hepatitis C

bolnike z jetrno cirozo, mora biti izbira vsakega zdravila individualna na podlagi bolnikove bolezni jeter in osnovnih

ALI STE VEDELI?

- Pri bolnikih z boleznimi jeter je smiselno predpisati čim manj zdravil in v kombinacijah, ki so pri teh bolnikih preverjene v kliničnih raziskavah ali se pogosto uporabljajo v klinični praksi.
- Zdravila za zdravljenje virusnega hepatitisa C pogosto stopajo v klinično pomembne interakcije na nivoju presnovnih encimov in prenašalnih proteinov ter z zdravili, ki vplivajo na izločanje želodčne kisline.
- Farmakodinamične interakcije, ki lahko prispevajo k poslabšanju jetrne funkcije ali zapletov bolezni, zahtevajo večjo previdnost pri bolnikih z boleznimi jeter kot pri tistih brez.
- Obseg farmakokinetičnih interakcij z reverzibilnimi zaviralci presnovnih encimov je obratno sorazmeren s stopnjo jetrne okvare.

značilnostih uporabljenega zdravila (2). Ta izbor dodatno zaplete zdravljenje z več zdravili za osnovno bolezen jeter in za spremljajoče bolezni, ki lahko vstopajo v številne interakcije. Običajno so podatki o obsegu in tveganjih interakcij med zdravili omejene le na bolnike brez bolezni jeter, zato moramo sami pri oceni kliničnega pomena interakcij in predlogu ustreznih ukrepov upoštevati dodatna tveganja za neželene dogodke zdravljenja z zdravili, ki jih pričakujemo pri bolnikih z boleznimi jeter. V nadaljevanju podajamo nekaj razmislekov, ki nam lahko pri tem pomagajo.

2 POGOSTOST INTERAKCIJ MED ZDRAVILI PRI BOLNIKI Z BOLEZNIMI JETER

Zagotovo je pri bolnikih z boleznimi jeter smiselno predpisati čim manj zdravil in v kombinacijah, ki so pri teh bolnikih preverjene v kliničnih raziskavah ali se pogosto uporabljajo v klinični praksi. Žal, pogosto to ni mogoče in tako bolniki z boleznimi jeter pogosto jemljejo več zdravil. Več kot 5600 bolnikov z jetrno cirozo je v povprečju jemalo po devet zdravil, več kot 4000 bolnikov z virusnim hepatitisom C (HCV) pa je v povprečju jemalo po sedem zdravil, katerim so bila dodana še protivirusna zdravila (3, 4). Ker pri različnih boleznih jeter uporabljamo različna zdravila, se tudi tveganje za interakcije, njihova vrsta in predvsem klinični pomen razlikujejo.

2.1 INTERAKCIJE MED ZDRAVILI PRI BOLNIKI Z JETRNO CIROZO

Pri retrospektivnem pregledu zdravljenja z zdravili pri 400 bolnikih z jetrno cirozo so prepoznali 132 interakcij pri petini bolnikov (5). Te potencialne interakcije so se izrazile v 15 neželenih dogodkih zdravljenja z zdravili. Med najbolj pogosto predpisanimi zdravili pri bolnikih z jetrno cirozo so pričakovano zaviralci protonske črpalke (ZPČ), antagonist aldosteronskih receptorjev, diuretiki zanke, zaviralci beta receptorjev in benzodiazepini (3, 5). Ob predpisu teh zdravil so pričakovano bile med bolj pogostimi interakcijami tiste s povečanim tveganjem za hiperkaliemijo ob spironolaktonu z drugimi zdravili z vplivom na kalij (18 %), povečanim tveganjem za krvavitve ob hkratnem predpisu različnih zdravil z vplivom na hemostazo (13 %) in povečano tveganje za nefrotoksičnost, običajno ob predpisu NSAR (7 %). Med najbolj pogostimi neželenimi dogodki zaradi interakcij med zdravili so bile krvavitve (5/15 bolnikov) in hiperkaliemija (4/15 bolnikov) (5). Delež interakcij, ki se je izrazil v škodo bolniku, je visok, nad 10 %, in nakazuje, da je ista interakcija verjetno klinično bolj pomembna pri bolj bolnih bolnikih, kot so tisti z jetrno cirozo.

2.2 INTERAKCIJE MED ZDRAVILI PRI BOLNIKI Z VIRUSNIM HEPATITISOM C

Še večje tveganje za klinično pomembne interakcije med zdravili pričakujemo pri bolnikih z virusnim hepatitisom C (HCV), ki jih zdravimo z zdravili, ki so substrati, zaviralci in induktorji presnovnih encimov in prenašalnih proteinov, in običajno prejema še številna druga zdravila (Preglednica 1) (6, 7). Poleg interakcij na ravni presnovnih encimov in prenašalnih proteinov je absorpcija nekaterih zdravil (ledipasvir/sofosbuvir; sofosbuvir/velpatasvir; sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir; v manjšem obsegu tudi glekaprevir/pibrentasvir; ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) odvisna od želodčnega pH, kar zahteva prilagoditev zdravljenja z zdravili, ki vplivajo na izločanje želodčne kisline (7). Pri tem je zagotovo prvi korak preverba nujnosti zdravljenja z zdravilom, ki vpliva na izločanje želodčne kisline, saj so ta zdravila pogosto predpisana brez veljavne indikacije. V primeru veljavne indikacije, je, poenostavljeno, zdravila za zdravljenje HCV vedno potrebno vzeti pred zdravili, ki vplivajo na izločanje želodčne kisline, sam časovni zamik med obema zdraviloma pa je odvisen od mehanizma in časa delovanja



zdravila, ki vpliva na izločanje želodčne kisline. Samozdravljenje s temi zdravili pri bolnikih s HCV ni primerno. Ob neustrezni prilagoditvi zdravljenja pride do zmanjšane biološke uporabnosti protivirusnih zdravil in posledično lahko do izostanka kliničnega učinka, kar je ob tako pomembni bolezni in tako učinkovitih zdravilih nedopustno.

Pomen pregleda in izključitve klinično pomembnih interakcij s protivirusnimi zdravili poudarjajo tudi evropske smernice za zdravljenje hepatitisa C (8). Pogosto interakcije med zdravili vplivajo na izbiro režima zdravljenja HCV, kar pa lahko predstavlja izziv, kljub več režimom zdravljenja, ki so na razpolago. To so pokazali v retrospektivnem pregledu

interakcij med štirimi različnimi režimi zdravljenja HCV in zdravili za spremljajoče bolezni pri več kot 4000 bolnikih s HCV (4). Pri 3 do 18 % bolnikov, odvisno od izbranega režima zdravljenja HCV, so prepoznali interakcijo, ki predstavlja kontraindikacijo za zdravljenje, pri 95 bolnikih pa je bila taka interakcija prisotna z vsemi preučevanimi režimi zdravljenja HCV. Ti podatki dokazujejo, da je pri bolnikih na protivirusnem zdravljenju pregled interakcij nujen ne le ob uvedbi usmerjenega zdravljenja, ampak tudi pri predpisu vsakega novega zdravila, bolniku pa je smiselno odsvetovati uporabo zdravil in drugih izdelkov v samozdravljenju brez posveta z infektologom.

Preglednica 1: Podatki o farmakokinetičnih interakcijah zdravil za zdravljenje virusnega hepatitisa C s presnovnimi encimi in prenašalnimi proteini (7).

Table 1: Pharmacokinetic interactions of drugs for treatment of hepatitis C virus with metabolic enzymes and transport proteins (7).

Zdravilna učinkovina	CYP 3A4	P-gp	BCRP	UGT 1A1	Drugi
Daklatasvir	S; IND*	S; INH	INH	-	OATP 1B1: INH
Dasabuvir	S	S; INH	S; INH	INH	CYP 2C8: S
Elbasvir	S	S; INH	INH	-	-
Glekaprevir	INH*	S; INH	S; INH	INH*	OATP 1B1/3: S; INH; CYP 1A2: INH*
Grazoprevir	S; INH	S	INH	-	OATP 1B1/3: S
Ledipasvir	IND; INH (GIT)	S; INH	S; INH	IND; INH (GIT)	CYP 2C: IND
Ombitasvir	-	S	S	INH	-
Paritaprevir	S	S; INH	S; INH	INH	OATP 1B1/3: S; INH; OATP 2B1: INH
Pibrentasvir	INH*	S; INH	S; INH	INH*	OATP 1B1/3: INH; CYP 1A2: INH*
Simeprevir	S; INH (GIT)	S; INH	-	-	MRP2: S; INH; OATP 1B1/3: S; INH; OATP 2B1: S; CYP 1A2: INH (GIT)
Sofosbuvir	-	S	S	-	-
Velpatasvir	S	S; INH	S; INH	-	CYP 2B6, 2C8: S; OATP 1B1/3: S; INH
Voksilaprevir	S	S; INH	S; INH		CYP 1A2, 2C8: S; OATP 1B1/3: S; INH

Legenda: CYP = citokrom P450; P-gp = P-glikoprotein; BCRP = protein odpornosti pri raku dojke; GIT = gastrointestinalni trakt; IND = induktor; INH = inhibitor; MRP = protein za multiplo odpornost na zdravila; OATP = organski anionski prenašalni polipeptidi; S = substrat; *zaradi majhnega vpliva ni pričakovati klinično pomembnih interakcij

3 VPLIV BOLEZNI JETER NA INTERAKCIJE MED ZDRAVILI

Poleg zdravil, ki jih prejemajo bolniki z boleznimi jeter, moramo pri tolmačenju interakcij med zdravili upoštevati vpliv spremenjene jetrne funkcije in zapletov bolezni jeter. Ta vpliv je presenetljivo bolj pomemben pri farmakodinamičnih kakor pri farmakokinetičnih interakcijah.

3.1 VPLIV BOLEZNI JETER NA FARMAKODINAMIČNE INTERAKCIJE MED ZDRAVILI

Spremembe jetrne funkcije in zapleti ob bolezni jeter pri posameznem bolniku intuitivno velevajo previdnost pri uporabi zdravil, ki lahko le-te poglobijo. Vendar ob skrbi na prilagoditve odmerjanja zdravil ob jetrni okvari pogosto spregledamo farmakodinamične interakcije, kjer neželeni učinki zdravil lahko prispevajo k poslabšanju jetrne funkcije ali zapletov bolezni (3).

Pri bolnikih z boleznimi jeter moramo skrbno premisliti o uporabi hepatotoksičnih zdravil, njihova uporaba pa ni samoumevno kontraindicirana (1, 9). Pri redkih zdravilih, kjer je hepatotoksičnost intrinzično povezana z značilnostmi zdravila, npr. paracetamol, metotreksat, valprojska kislina lahko tveganje za le-to zmanjšamo z ustrezno prilagoditvijo odmerkov (9,10). Za veliko večino zdravil, kjer se hepato-

toksičnost pojavi praviloma redko in kot idiosinkratična reakcija, pa tveganje ni večje pri bolnikih z boleznimi jeter. Kljub temu velja previdnost pri uporabi hepatotoksičnih zdravil, saj bo pri bolniku z boleznijo jeter, tudi če je pojav hepatotoksičnosti enako verjeten kot pri ostalih bolnikih, njen potek zaradi zmanjšane funkcionalne rezerve jeter težji (1).

Morda je še večja previdnost potrebna pri zdravilih, ki zaradi svojega osnovnega delovanja ali neželenih učinkov povečajo tveganje za zaplete bolezni jeter (Preglednica 2). Tako se moramo izogibati zdravilom, ki povzročajo zaprtje, oziroma ob njihovem uporabi predpisati tudi odvajala (1, 9, 11). To je pomembno predvsem pri bolnikih s cirozo jeter in tveganjem za razvoj encefalopatije, ki se poveča ob zmanjšanem izločanju toksičnih snovi z blatom.

Bolniki z boleznimi jeter imajo pogosto moteno hemostazo, npr. zaradi manjše absorpcije vitamina K, manjše sinteze faktorjev koagulacije ali trombocitopenije, ter pogosto tudi okvarjeno gastrointestinalno (GIT) sluznico, npr. ob prekomernem uživanju alkohola in že prisotnih varicah, zato so podvrženi večjemu tveganju za krvavitve. To moramo upoštevati ob predpisu več zdravil, ki bodisi vplivajo na hemostazo ali bodisi dodatno poškodujejo GIT sluznico.

Ob predpisu vsakega zdravila, ki zaviralno deluje na centralni živčni sistem (CŽS), in predvsem ob hkratnem predpisu več takih zdravil se moramo zavedati, da so bolniki z boleznimi jeter bolj občutljivi na njihove učinke in da ta zdravila povečajo tveganje za encefalopatijo pri bolnikih z jetrno cirozo. Zaradi povečanega tveganja za epileptični

Preglednica 2: Nekatera zdravila, ki zahtevajo previdnost pri bolnikih z boleznimi jeter (1, 9, 11).

Table 2: Drugs that should be used with caution in patients with liver disease (1, 9, 11).

Zdravila, ki povzročajo/povečajo tveganje za:	Skupina bolnikov
Zaprtje (npr. opioidi, antiholinergiki, nedihidropiridinski zaviralci kalcijevih kanalčkov, setroni)	S tveganjem za encefalopatijo
GIT razjede (npr. NSAR, aspirin, kortikosteroidi)	S portalno hipertenzijo, varicami, motnjami v hemostazi, trombocitopenijo
Krvavitve (npr. antikoagulanti, antiagregacijska zdravila, SSRI, zdravila, ki povzročajo trombocitopenije)	Večina bolnikov
Sedacijo (npr. opioidi, benzodiazepini, zolpidem, antipsihotiki triciklični antidepresivi)	S tveganjem za encefalopatijo
Zadržujejo Na in vodo (npr. NSAR, zdravila z visoko vsebnostjo Na)	Z ascitesom
Nefrotoksična zdravila (npr. NSAR, aminoglikozidi)	S tveganjem za hepatorenalni sindrom



napad ob akutni odtegnitvi od alkohola se moramo izogibati zdravilom, ki znižujejo prag za zgibke, kot so tramadol in SSRI.

Previdnost velja tudi pri zdravilih, ki zadržujejo natrij in vodo v telesu, saj lahko poslabšajo ascites, in nefrotoksičnih zdravilih, ki pripomorejo k poslabšanju ledvične funkcije pri bolnikih z jetrno cirozo.

3.2 VPLIV BOLEZNI JETER NA FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE MED ZDRAVILI

Vpliv sprememb v delovanju jeter na farmakokinetiko zdravil je kompleksen, ob tem pa je sam vpliv na obseg farmakokinetičnih interakcij manj pomemben (12, 13).

Maloštevilni klinični podatki o obsegu interakcij na nivoju zaviranja presnovnih encimov iz družine citokromov P450 (CYP) pri bolnikih z jetrno cirozo opisujejo zelo zmanjšan vpliv reverzibilnih in nespremenjen vpliv ireverzibilnih zaviralcev CYP na očistke zdravil (13–16). Pri bolnikih z jetrno cirozo so sorazmerno s stopnjo jetrne okvare namreč opisali zmanjšan privzem zaviralcev CYP v hepatocite in manjšo aktivnost presnovnih encimov s posledično manjšim obsegom farmakokinetičnih interakcij. Tako so pri sočasnem zdravljenju z reverzibilnim zaviralcem CYP 1A2 fluvoksaminom in substratom CYP 1A2 lidokainom, opisali manjšanje obsega interakcije z napredujočo jetrno okvaro (14). Ob sočasni uporabi se je očistek lidokaina zmanjšal za 60 % pri zdravih prostovoljcih, za 44 % pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child-Pugh stopnje A) in za samo 9 % pri hudi jetrni okvari (Child-Pugh stopnje C). Podobna opažanja so opisali tudi pri sočasni uporabi fluvoksamina in teofilina kot substrata CYP 1A2 (15). Pri sočasnem zdravljenju z ireverzibilnim zaviralcem CYP 3A4 eritromicinom in kininom pa so opisali primerljiv vpliv eritromicina na očistek nevezanega kinina (16).

Kliničnih podatkov o spremenjenem obsegu farmakokinetičnih interakcij na ravni indukcije CYP pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo ni (13). Na podlagi poizkusov na živalih pričakujemo, da se indukcija encimov in posledično tudi interakcije na tem nivoju ohranijo tudi ob kompenzirani jetrni cirozi.

Seveda tudi ob odsotnosti podatkov o povečanem vplivu farmakokinetičnih interakcij pri hudi okvari jeter, ne smemo pozabiti, da bo izpostavljenost zdravilom, tudi ob odsotnosti interakcije, zaradi same hudo okvarjene jetrne funkcije pomembno večja in zato zahteva pozorno spremljanje in prilagajanje glede na želene in neželene učinke zdravljenja.

4 SKLEP

Zdravljenje z zdravili pri bolnikih z boleznimi jeter zahteva skrbne premislek o možnih tveganjih in koristi zdravljenja. Ob odsotnosti podatkov o vplivu jetrne bolezni na farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravil, še manj pa na interakcije med zdravili, je treba zdravljenje omejiti na nujno potrebna zdravila s prednostno izbiro kombinacij, ki so že uveljavljene v klinični praksi. Protivirusna zdravila v uporabi pri zdravljenju HCV imajo veliko tveganje za interakcije med zdravili, zato moramo ob vsakem predpisu zdravila preveriti in izključiti klinično pomembne interakcije med zdravili. Ob velikem vplivu sprememb delovanja jeter na farmakokinetiko zdravil je razsežnost farmakokinetičnih interakcij pri bolnikih z boleznimi jeter primerljiva ali celo manjša kot pri bolnikih brez bolezni jeter, medtem ko je razsežnost farmakodinamičnih interakcij, ki poslabšajo simptome jetrne bolezni, večja.

5 LITERATURA

1. Lewis JH, Stine JG. Review article: Prescribing medications in patients with cirrhosis - A practical guide. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(12):1132–56.
2. UK Medicines Information. What pharmacokinetic and pharmacodynamics factors need to be considered when prescribing drugs for patients with liver disease? [Internet]. [cited 2019 Jul 31]. Available from: www.sps.nhs.uk
3. Weersink RA, Taxis K, Drenth JPH, Houben E, Metselaar HJ, Borgsteede SD. Prevalence of Drug Prescriptions and Potential Safety in Patients with Cirrhosis: A Retrospective Real-World Study. *Drug Saf.* 2019;42(4):539–46.
4. Ahmed A, Schriever C, Britt N, Yager J, Amin R, McGuey L, et al. Comparing drug interaction frequencies of various hepatitis C treatment regimens among monoinfected patients. *Ann Hepatol.* 2019;18(4):601–6.
5. Franz CC, Egger S, Born C, Rätz Bravo AE, Krähenbühl S. Potential drug-drug interactions and adverse drug reactions in patients with liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(2):179–88.
6. Garrison KL, German P, Mogalian E, Mathias A. The drug-drug interaction potential of antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Drug Metab Dispos.* 2018;46(8):1212–25.
7. University of Liverpool. HEP Drug Interactions [Internet]. [cited 2019 Jul 31]. Available from: www.hep-druginteractions.org
8. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69(2):461–511.

9. North-Lewis P. *Drugs and the liver*. London: Pharmaceutical Press; 2011.
10. Bleibel W, Kim S, D'Silva K, Lemmer ER. *Drug-Induced Liver Injury: Review Article*. *Dig Dis Sci*. 2007 Sep 1;52(10):2463–71.
11. Diep U, Chudow M, Sunjic KM. *Pharmacokinetic Changes in Liver Failure and Impact on Drug Therapy*. *AACN Adv Crit Care*. 2017;28(2):93–101.
12. Verbeeck RK, Musuamba FT. *Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction*. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(8):757–73.
13. Palatini P, De Martin S. *Pharmacokinetic drug interactions in liver disease: An update*. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1260–78.
14. Orlando R, Piccoli P, De Martin S, Padrini R, Floreani M, Palatini P. *Cytochrome P450 1A2 is a major determinant of lidocaine metabolism in vivo: effects of liver function*. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75:80–8.
15. Orlando R, Padrini R, Perazzi M, De Martin S, Piccoli P, Palatini P. *Liver dysfunction markedly decreases the inhibition of cytochrome P450 1A2-mediated theophylline metabolism by fluvoxamine*. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(5):489–99.
16. Orlando R, De Martin S, Pegoraro P et al. *Irreversible CYP3A4 inhibition accompanied by plasma protein-binding displacement: a comparative analysis in subjects with normal and impaired liver function*. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85:319–26.

