

Univerza v Ljubljani
Fakulteta *za farmacijo*



INTERAKCIJE MED ZDRAVILI: RAZUMEVANJE ZA PRAVILNO UKREPANJE

strokovno izpopolnjevanje s
področja farmacije

Ljubljana, 7. in 15. junij 2023

Univerza v Ljubljani
Fakulteta *za farmacijo*



Strokovno izpopolnjevanje s področja farmacije

INTERAKCIJE MED ZDRAVILI - RAZUMEVANJE ZA PRAVILNO UKREPANJE

Urednici

Mojca Kerec Kos, Lea Knez

INTERAKCIJE MED ZDRAVILI – RAZUMEVANJE ZA PRAVILNO UKREPANJE

Urednici: izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos, doc. dr. Lea Knez

Recenzenti: Ana Banović Koščak, izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos, doc. dr. Lea Knez, doc. dr. Igor Locatelli, Veronika Pelicon, Mateja Stopinšek, doc. dr. Alenka Šmid, Tanja Tomšič, izr. prof. dr. Tomaž Vovk

Avtorji: Ana Banović Koščak, asist. Andreja Eberl, izr. prof. dr. Nataša Karas Kuželički, izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos, doc. dr. Lea Knez, doc. dr. Igor Locatelli, Veronika Pelicon, dr. Samo Rožman, Tanja Tomšič, izr. prof. dr. Tomaž Vovk,

Lektorica: Marija Babnik Gatej

Oblikovanje: Marija Babnik Gatej, izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos, doc. dr. Lea Knez

Založila: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

Izdaja: 1. elektronska izdaja.

URL naslov: gradivo bo dostopno v pdf formatu na spletni strani Univerze v Ljubljani, Fakultete za farmacijo : <http://www.ffa.uni-lj.si/knjiznica/e-knjige/>

Kraj in leto izida: Ljubljana, 2023

Cena: 0€

Prispevki v zborniku podajajo aktualno strokovno znanje o interakcijah med zdravili, tako z vidika mehanizma nastanka, njihovega preučevanja ter vrednotenja pomena v klinični praksi. Kljub skrbnemu delu je lahko v knjigi ostala posamezna tiskarska napaka. Avtorji, recenzenti, urednici in založnik ne prevzemajo odgovornosti za škodo, ki bi nastala z uporabo te knjige.

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) so pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani:

COBISS.SI-ID 154457091

ISBN 978-961-6378-94-9 (PDF)

UVODNE BESEDE

Interakcije med zdravili so neizogiben del zdravljenja z zdravili. Pacienti se namreč pogosto zdravijo z več zdravili, dodatno pa uporabljajo še različne izdelke za samozdravljenje. Podatkovne zbirke in iskalniki interakcij med zdravili pogosto navedejo neobvladljivo število opozoril o možnih interakcijah, med katerimi lahko hitro prezremo klinično pomembna. Pomembno je, da znamo ovrednotiti interakcije med zdravili in prepoznati tiste z največjim tveganjem za klinično pomembne posledice. Ustrezno vrednotenje interakcij presega povzemanje oznak »X«, »major«, »contraindicated«, ki jih dodeljujejo posamezne podatkovne zbirke, ampak zahteva poznavanje mehanizmov in časovne dinamike interakcij, pregled primarnih virov podatkov in njihovo umestitev v kontekst posameznega pacienta.

Prispevki v prvem delu zborniku podajajo teoretična izhodišča o interakcijah med zdravili. Najprej je predstavljeno, kako so preučevane interakcije med zdravili v fazi razvoja novega zdravila in kako se vrednoti njihova klinična pomembnost. Sledijo prispevki, ki osvetlijo mehanizme zaviranja in indukcije presnovnih encimov, z opozorili na dodatne razmisleke, ki jih pri vrednotenju interakcij zahtevajo polimorfizmi presnovnih encimov. V drugem delu zbornika sledijo prispevki, v katerih se znanje iz uvodnih prispevkov utrdi na primeru interakcij z zdravili z ozkim terapevtskim oknom, kot so neposredni peroralni antikoagulant, in na primeru trenutno precej aktualnih zdravil z ritonavirjem. Nenazadnje so predstavljene še interakcije zdravil s hrano in izdelki v samozdravljenju.

S prispevki, zbranimi v zborniku, vas želimo opolnomočiti pri tolmačenju interakcij med zdravili in vam olajšati odločitve v klinični praksi.

izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos

doc. dr. Lea Knez

KAZALO

PRINCIPI PREUČEVANJA IN VREDNOTENJA INTERAKCIJ MED ZDRAVILI	5
INTERAKCIJE MED ZDRAVILI NA NIVOJU ZAVIRANJA PRESNOVNIH ENCIMOV	14
INTERAKCIJE MED ZDRAVILI NA NIVOJU INDUKCIJE PRESNOVNIH ENCIMOV	24
POLIMORFIZMI PRESNOVNIH ENCIMOV	33
KLINIČNO POMEMBNE INTERAKCIJE ZDRAVIL S HRANO	43
KLINIČNO POMEMBNE INTERAKCIJE NEPOSREDNIH PERORALNIH ANTIKOAGULANTOV	53
INTERAKCIJE NIRMATRELVIRJA/RITONAVIRJA (PAXLOVID®) Z DRUGIMI ZDRAVILI	64
INTERAKCIJE ZDRAVIL S PREHRANSKIMI DOPOLNILI PRI ONKOLOŠKIH BOLNIKI	71

PRINCIPI PREUČEVANJA IN VREDNOTENJA INTERAKCIJ MED ZDRAVILI

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

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za socialno farmacijo
Klinika Golnik

Povzetek

Interakcije med zdravili so definirane kot spremenjeni učinek zdravila ob sočasni uporabi nekega drugega zdravila, pri čemer se lahko povečajo ali zmanjšajo tako želeni kot neželeni učinki enega ali obeh zdravil. Interakcije med zdravili so neizogibni del zdravljenja z zdravili, z našimi aktivnostmi pa moramo zmanjšati tveganje za neželene dogodke zaradi interakcij med zdravili. Nabor potencialnih interakcij, ki jih dobimo z iskanjem v podatkovnih zbirkah za pregled interakcij, moramo vedno nadgraditi z razmislekom o tem, katere so klinično pomembne in za te podati ustrezne ukrepe. Ustrezno vrednotenje interakcij presega povzemanje oznak »X«, »major«, »contraindicated«, ki jih dodeljujejo posamezne podatkovne zbirke, ampak zahteva poznavanje mehanizmov in časovne dinamike interakcij, pregled primarnih virov podatkov in njihovo umestitev v kontekst posameznega pacienta.

1 UVOD

Interakcije med zdravili so definirane kot spremenjeni učinek zdravila ob sočasni uporabi nekega drugega zdravila, pri čemer se lahko povečajo ali zmanjšajo tako želeni kot neželeni učinki enega ali obeh zdravil (1). Interakcije med zdravili so neizogibni del zdravljenja z zdravili. Pacienti se pogosto zdravijo z več zdravili, dodatno pa uporabljajo še različne izdelke za samozdravljenje. Podatkovne zbirke in iskalniki interakcij med zdravili pogosto navedejo neobvladljivo število opozoril o možnih interakcijah, med katerimi lahko hitro prezremo klinično pomembna. Pomembno je, da znamo ovrednotiti interakcije med zdravili in prepoznati tiste z največjim tveganjem za klinično pomembne posledice. Ustrezno vrednotenje presega povzemanje oznak »X«, »major«, »contraindicated«, ki jih dodeljujejo posamezne podatkovne zbirke, ampak zahteva poznavanje mehanizmov in časovne dinamike interakcij, pregled primarnih virov podatkov in njihovo umestitev v kontekst posameznega pacienta. V tem prispevku podajam osnovne principe vrednotenja interakcij med zdravili, vire podatkov o interakcijah med zdravili in usmeritve za ocenjevanje njihove klinične pomembnosti pri posameznem pacientu.

2 VIRI PODATKOV O INTERAKCIJAH MED ZDRAVILI

Viri podatkov o interakcijah med zdravili se med seboj razlikujejo, zato je smotno pregledati interakcije v več virih. Priporočljivo je, da pred samim iskanjem samostojno preučimo farmakokinetične in farmakodinamične značilnosti zdravil in si tako že oblikujemo predstavo o tem, katere vrste interakcij pričakujemo pri posameznem zdravilu.

2.1 Povzetek glavnih značilnosti zdravil

Povzetek glavnih značilnosti zdravil (ang. *Summary of Product Characteristics*; SmPC) je dokument, ki povzema bistvene farmacevtske, neklinične in klinične podatke o zdravilu (1). V preteklosti so SmPC-ji sicer zajemali večino potencialnih interakcij med zdravili, ampak so bili v njihovih opisih zelo ohlapni in so pogosto nudili preskope podatke za odločitev o klinični pomembnosti interakcije (2). Predvsem pri pregledovanju SmPC-jev starejših zdravil moramo biti zato previdni in se ne prenašati v interpretaciji, da odsotnost omembe interakcij v SmPC-ju tudi pomeni odsotnost interakcij. SmPC-ji novejših zdravil so bistveno boljši, kar je posledica zelo jasnih navodil in zahtev regulatornih organov za preučevanje interakcij med zdravili že v času razvoja zdravila (3). To velja kot spodbuda, da pri vrednotenju interakcij z novejšimi zdravili pregledate tudi podatke v SmPC-ju.

Za večino zdravil z dovoljenjem za promet v Evropski uniji lahko do SmPC-jev dostopamo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (4). V teh je koristno poleg pregleda poglavja 4.5. *Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij* preveriti tudi podatke v poglavju 5.2 *Farmakokinetične lastnosti*, ki vsebuje še dodatne podatke o interakcijah med zdravili. Preveriti velja tudi informacije v SmPC-ju zdravila oziroma tako imenovanem *drug label*, ki ga odobri ameriška Uprava za hrano in zdravila (ang. *Food and Drug Association*; FDA) (5). Podrobnejši podatki in mnenja o tveganjih za interakcije, ki so jih podali ocenjevalci vloge za pridobitev dovoljenja za promet z novim zdravilom pri FDA, so dostopni pri posameznem zdravilu pod zavahkom *Original Approval, Review, Clinical pharmacology and biopharmaceutics reviews*. Zanimivo je, da se EMA in FDA pogosto razlikujeta v tolmačenju interakcij, čeprav pogosto preučujeta iste rezultate preučevanja interakcije v razvoju novega zdravila – FDA vključi manjše število opozoril v SmPC-je (3). Tako smo pri primerjavi evropskih in ameriških SmPC-jev za 35 peroralnih zdravil za zdravljenje raka ugotovili, da EMA navaja 193 farmakokinetičnih interakcij na ravni presnove ali prenašalnih proteinov, medtem ko jih FDA le 105, med katerimi le 3 niso zajeti v evropskem SmPC-ju (6). Torej, v SmPC-ju lahko dobimo zelo koristne podatke o interakcijah med zdravili, predvsem v primeru novejših zdravil. Pregled SmPC-jev je smotrno predvsem ob iskanju interakcij za eno posamezno zdravilo, ko v zdravljenju z zdravili uvajamo zdravila z velikim tveganjem za neželene dogodke ali ozkim terapevtskim oknom, kot so vsi antikoagulantni, imunosupresivi, zdravila za sistemsko zdravljenje raka in številni drugi. V takih primerih je vedno smotrno preveriti tudi podatke v evropskem in ameriškem SmPC-ju. V rutinski klinični praksi, ko običajno pregledamo interakcije med več zdravili, pa je pregled posameznih SmPC-jev zelo nepraktičen in zamuden. Takrat običajno uporabljamo druge vire podatkov.

2.1 Podatkovne zbirke o interakcijah med zdravili in njihove nadgradnje

Uporabniku prijaznejši je pregled interakcij s podatkovnimi zbirkami interakcij med zdravili. Zbirk interakcij med zdravili je mnogo, nekatere so plačljive, kot *Stockley's Drug Interactions*, *Lexicomp*, *Micromedex*, *PEPID*, nekatere pa so prosto dostopne, kot *Drugs.com*, *Medscape*, *WebMD*, *Epocrates*, *RxList*. Naštete podatkovne zbirke naslavlajo širok nabor zdravil, druge pa so usmerjene v posamezno terapevtsko področje, med katerimi so najbolj poznane zbirke *Covid-19 Drug Interactions*, *Cancer Drug Interactions*, *HIV Drug Interactions*, *HEP Drug Interactions*, ki so nastale na pobudo Univerze v

Liverpoolu in v sodelovanju z drugimi institucijami. Nekatere druge zbirke, kot *Stockley's Herbal Medicines Interactions* in *Natural Medicines database*, zajemajo le zdravila rastlinskega izvora.

Podatkovne zbirke se razlikujejo v naboru zdravil, kar je težava predvsem pri iskanju podatkov za zdravila, ki niso dostopna na ameriškem trgu, saj je večina zbirk ameriških. Zbirke se razlikujejo tudi po vrsti navedenih podatkov, kot mehanizem interakcije, ocena kliničnega pomena interakcije, zanesljivost podatkov, najpomembnejše pa pri opisu interakcije in navajanju primarnih virov, ki to dokazujejo (7). Naštete razlike so razvidne tudi iz primerjave podatkovnih zbirk. Tako so pri primerjavi treh podatkovnih zbirk (*Micromedex*, *BNF in Thesaurus*), ki celokupno vsebujejo 2.114 različnih zdravil in 121.429 parov interakcij, ugotovili, da je vsem trem zbirkam skupna le slaba tretjina zajetih zdravil in še manj, le 6 % interakcij (8). Slabo ujemanje so ugotovili tudi v oceni klinične pomembnosti, kjer je delež pomembnih (ang. *severe*) interakcij nihalo med 25 % in 72 %, zanesljivosti dokazov in predlaganih ukrepov. Sorodne raziskave so prišle do podobnih zaključkov (7, 9). Pomirjujoča je ugotovitev, da je ujemanje boljše pri klinično pomembnejših interakcijah.

Podatkovne zbirke interakcij med zdravili so lahko vključene v elektronske sisteme predpisovanja zdravil ali v podporne programe pri kliničnem odločanju (ang. *clinical decision support systems*; CPSS). Tako nas ob vsakem predpisu novega zdravila opozorijo na interakcije s predhodno predpisanimi zdravili. To lahko pripelje do neobvladljivega števila opozoril in do preziranja le-teh (ang. *alert fatigue*), saj so ugotovili, da se zdravstveni delavci ne odzovejo na 46–96 % opozoril o možni interakciji (10). Tudi v okoljih, kjer so v okviru CPSS podatkovne zbirke interakcij nadgradili in opozorila omejili na pomembne interakcije, je delež opozoril, ki jih zdravstveni delavci namerno prezrejo, visok (11). V prihodnosti si z napredovanjem orodij umetne inteligence lahko obetamo učinkovitejše nadgradnje CPSS z združevanjem podatkovnih zbirk interakcij med zdravili z več podatki o pacientu, njegovem splošnem in akutnem zdravstvenem stanju, zdravljenju z zdravili, laboratorijskih izvidih in drugimi podatki (12).

Navkljub izboljšavam podatkovnih zbirk moramo ozavestiti dvoje: i) da nas lahko opozorijo le na tiste interakcije, za katere vedo, in ii) da je zapisana klinična pomembnost interakcije vedno subjektivna ocena in je zato med različnimi zbirkami lahko različna, kljub naslanjanju na iste primarne podatke. Za prikaz teh razlik podajamo v preglednicah 1 in 2 rezultate dveh pregledov interakcij v različnih podatkovnih zbirkah.

Preglednica 1: Interakcije med imatinibom in metamizolom, zavedene v treh podatkovnih zbirkah (13–15).

Lexicomp	<p>Opis interakcije: Metamizol lahko poveča tveganje za miotoksične učinke imatiniba, zato je sočasno zdravljenje odsvetovano.</p> <p>Komentar avtorice: Miotoksičnost metamizola poteka po drugem mehanizmu kot miotoksičnost imatiniba, zato ne pričakujemo aditivnega učinka in nas iz tega vzgiba sočasno jemanje ne skrbi.</p>
Drugs.com	<p>Opis interakcije: Zbirka ne vključuje metamizola.</p> <p>Komentar avtorice: Metamizol v številnih državah ni dostopen in posledično ni vključen v številne podatkovne zbirke.</p>
Cancer Drug Interactions	<p>Opis interakcije: Metamizol kot zmeren induktor CYP3A4 lahko zmanjša sistemsko izpostavljenost in posledično učinkovitost imatiniba, zato je svetovana zamenjava metamizola za analgetik. Opis je osnovan na nizkem nivoju dokazov.</p> <p>Komentar avtorice: Ob sočasnem zdravljenju z zmernim induktorjem pričakujemo, da se bo sistemska izpostavljenost imatinibu zmanjšala na 0,62. Zaradi klinične pomembnosti posledic interakcije je obravnava interakcije pomembna kljub nizkemu nivoju dokazov. Sicer tudi SmPC zdravil z metamizolom navaja, da je metamizol induktor CYP3A4.</p>

Preglednica 2: Ocena klinične pomembnosti in predlog ukrepanja pri pregledu interakcij med zdravilom v sistemskem zdravljenju raka krizotinibom in neposrednimi peroralnimi antikoagulantami (13, 14, 16).

Zdravilo	Priporočila EHRA	Lexicomp	Drugs.com
Apiksaban	Kontraindicirana sočasna uporaba	Spremljanje zdravljenja	Zmerne stopnje
Dabigatran	Kontraindicirana sočasna uporaba	Ni interakcije	Zmerne stopnje
Edoksaban	Kontraindicirana sočasna uporaba	Ni interakcije	Visoke stopnje
Rivaroksaban	Kontraindicirana sočasna uporaba	Spremljanje zdravljenja	Zmerne stopnje

EHRA: European Heart Rythm Association

3 PRIMARNI VIRI PODATKOV O INTERAKCIJAH MED ZDRAVILI

Pri vrednotenju interakcij in odločitvi o ukrepanju pri posameznem pacientu ni ustrezno, če zgolj povzamemo priporočilo ene ali druge podatkovne zbirke, ampak moramo preučiti tudi primarne podatke in predpostavke, na osnovi katerih temeljita opis in ocena interakcije v podatkovni zbirki. Ti primarni podatki lahko izvirajo iz študij, izvedenih *in vitro* ali *in vivo* v času razvoja zdravil, lahko izvirajo iz opazovalnih raziskav uporabe zdravil v realni klinični praksi ali temeljijo le na teoretičnih predpostavkah.

3.1 Preučevanje interakcij med zdravili v času razvoja novega zdravila

Dandanes je preučitev tveganja za interakcije obvezni del razvoja novega zdravila. Posledično imamo za praktično vsa novejša zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet v zadnjih 10 letih, na voljo relativno dobre podatke vsaj o farmakokinetičnih interakcijah že takoj, ko začnemo zdravilo uporabljati v klinični praksi.

V svojih priporočilih sta si EMA in FDA podobni, saj se opirata na iste dokumente Mednarodnega odbora za harmonizacijo tehničnih zahtev zdravil za humano uporabo (ang. *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*; ICH) (17, 18). Smernice vелеvajo preučevanje le nekaterih vrst interakcij, in sicer interakcij s hrano, z zdravili, ki vplivajo na pH v želodcu, interakcij na ravni prenašalnih proteinov in interakcij na ravni presnovnih encimov. Navedeno je podrobneje opisano v naslednjih prispevkih v zborniku, zato tu izpostavljam le nekaj razmislekov, ki so pomembni pri prenosu vedenja iz teh raziskav na odločitve pri posameznem pacientu.

Preučevanje potenciala novega zdravila za interakcije s prenašalnimi proteini in presnovnimi encimi poteka stopenjsko, in sicer najprej *in vitro* in nato še *in vivo* v namenskih kliničnih preskušanjih, če rezultati raziskav *in vitro* ne izključijo tveganja za klinično pomembne interakcije. Tak pristop seveda narekuje težnja k najboljši izrabi virov in zmanjšanju števila raziskav na ljudeh. Poleg tega ima vgrajeno možnost, da podatki *in vitro* raziskav niso nujno skladni s podatki *in vivo* raziskav. V takih primerih moramo vedno upoštevati podatke iz *in vivo* raziskav. To se morda zdi samoumevno, ampak včasih v želji, da se izognemo tudi potencialno potencialnim interakcijam, zlahka pozabimo. Morda nekoliko drugačen razmislek velja pri preučevanju interakcij s prenašalnimi proteini. Ker obstaja velika navzkrižna občutljivost zdravil za različne prenašalne proteine in presnovne encime, so podatki *in vitro* raziskav interakcij s prenašalnimi proteini zaradi lažje interpretacije bolj povedni. To je najbolj vidno na primeru P-glikoproteina, kjer so skoraj vsi njegovi substrati ter praktično vsi zaviralci in induktorji hkrati substrati, zaviralci in induktorji CYP3A4. Zaradi navedenega podatki iz *in vitro* raziskav opisujejo izoliran vpliv zdravila na preučevani prenašalni protein, medtem ko podatki iz *in vivo* raziskav opisujejo skupen vpliv zdravila na farmakokinetične procese, v katerih sodeluje običajno več prenašalnih proteinov in presnovni encimi. Posebnosti prenašalnih proteinov so podrobneje opisane v prispevku o klinično pomembnih interakcijah neposrednih peroralnih antikoagulantov.

Priporočila podajajo poenotene pogoje preučevanja posamezne interakcije. Ti pogoji so pogosto drugačni od tistih, ki jih srečujemo ob uporabi zdravil v klinični praksi. Pogoji preučevanja interakcij so lahko ekstremnejši od pričakovanih ob uporabi zdravil. Morda je to najbolj razvidno v primeru preučevanja interakcij zdravila s hrano, kjer predpisani obrok, ki spominja na angleški zajtrk, ne predstavlja ravno običajnega zajtrka. Tako lahko pričakujemo, da bo obseg interakcije s hrano manjši pri jemanju zdravila z manjšim obrokom in manjšo vsebnostjo maščob. Več o tem v prispevku o klinično pomembnih interakcijah zdravil s hrano. Podobno vprašanje si lahko postavimo pri vrednotenju interakcij z zdravili, ki vplivajo na pH v želodcu, kot npr. zaviralci protonske črpalke (ZPČ). Klinična preskušanja interakcij z novim zdravilom so namreč običajno izvedena na nekaj zdravih prostovoljcih, pri katerih ob jemanju ZPČ gotovo pričakujemo večji pH v želodcu kot pri pacientih z indikacijo za

jemanje ZPČ, ki je praviloma povezana s hipersekrecijo želodčne kisline. Kot primer, pri zdravih prostovoljcih sočasnega jemanja erlotiniba z ZPČ so opisali zmanjšanje biološke uporabnosti erlotiniba za polovico, česar pa niso potrdili pri bolnikih z rakom pljuč, ki so imeli veljavno indikacijo za jemanje ZPČ (19).

Interakcije novega zdravila s presnovnimi encimi in načeloma tudi s prenašalnimi proteini so preučevane z uporabo indeksnih substratov, zaviralcev in induktorjev, ki imajo veliko občutljivost in specifičnost za posamezni izoencim (3, 17, 18). Tako bomo v primeru preučevanja interakcij na ravni presnove s CYP3A4 v vlogi substrata tipično srečali midazolam, v vlogi zaviralca itrakonazol in v vlogi induktorja rifampicin, ki pa seveda ni specifičen samo za CYP3A4. Več o tem lahko preberete v prispevkih o interakcijah med zdravili na nivoju zaviranja oz. indukcije presnovnih encimov. Pogosto moramo obseg interakcije za dve zdravili oceniti posredno, in sicer na podlagi podatkov o interakciji med našim zdravilom in indeksnimi zdravili. Pri tem moramo pri zdravilu, ki ima v interakciji vlogo storilca (ang. *perpetrator*), oceniti njegovo jakost zaviranja oz. indukcije. Vpliv na presnovne encime lahko opredelimo kot šibek, zmeren ali močen. Nasprotno vpliva zdravila na prenašalne proteine ne razlikujemo po jakosti, ampak glede na organski sistem v telesu, kjer ga pričakujemo. Tako je vpliv zdravila na prenašalne proteine lahko prisoten le v prebavnem traktu in ne v ledvicah ali jetrih, odvisno od tam doseženih koncentracij zdravila. Točne definicije in razlage so podane v naslednjih prispevkih. Pri zdravilu, ki ima v interakciji vlogo žrtve (ang. *victim*), pa moramo upoštevati podatek o deležu zdravila, ki se presnavlja preko dotičnega encima, in način uporabe zdravila, saj je obseg interakcije pri peroralni uporabi vedno večji kot pri parenteralni. Pri tej oceni nam lahko pomagajo različna spletna orodja (www.ddi-predictor.org).

3.2 Preučevanje interakcij med zdravili v redni klinični praksi

Kljub vedno temeljitejšemu preučevanju interakcij novega zdravila v času njegovega razvoja nekatere prepoznamo šele kasneje, ko zdravilo uporabljamo v redni klinični praksi na večjem številu ljudi. Ker ti podatki izvirajo iz opazovalnih raziskav, je težko prepoznati in odpraviti vpliv vseh motečih dejavnikov ter odpraviti vse neznanke.

Tako so v prejšnjem desetletju zelo odmevala poročila o večjem tveganju za pomembne srčno-žilne dogodke ob sočasnem zdravljenju s klopidogetrom in ZPČ (20). Metaanaliza 21 raziskav iz leta 2017, ki je skupno zajela več kot 30.000 pacientov s koronarno srčno boleznijo ali po perkutani koronarni intervenciji, ki so v zdravljenju prejeli klopidogetrol, je to tveganje ovrednotila kot 1,42-krat večje pri uporabnikih ZPČ (20). Ta opažanja so v primeru omeprazola in esomeprazola obrazložili z njunim zaviranjem CYP2C19, preko katerega se klopidogetrol iz predzdravila presnovi v aktivni presnovek. Zaradi navedenega tudi SmPC klopidogetrola odsvetuje sočasno uporabo omeprazola in esomeprazola (4). Zaviranje CYP2C19 pa ne more razložiti povečanega tveganja za srčno-žilne dogodke, ki so ga opazili v nekaterih raziskavah, ne pa v vseh, ob uporabi pantoprazola in lansoprazola. Pantoprazol in lansoprazol nista zaviralca CYP2C19, ampak le njegova substrata. Ob neenotnih zaključkih raziskav in ob odsotnosti jasnega mehanizma interakcije SmPC zdravila klopidogetrol dovoljuje sočasno uporabo pantoprazola, do lansoprazola pa ni opredelilve. Ob negotovosti, ki ostaja, in pomembnosti možnega izida, torej večjega tveganja za srčno-žilne dogodke, je pred sočasnim predpisom obeh zdravil potreben skrben premislek.

3.3 Predpostavke o interakcijah med zdravili na podlagi farmakokinetičnih in farmakodinamičnih značilnosti zdravil

Velika večina interakcij, zajetih v podatkovnih zbirkah, temelji na teoretičnih predpostavkah (8). To je značilno za farmakodinamične interakcije, kjer na podlagi znanih želenih in neželenih učinkov posameznega zdravila sklepamo na aditivno delovanje kombinacije. Pri vrednotenju teh interakcij moramo preučiti, kako pogosto, v kakšnem obsegu in ob uporabi kakšnih odmerkov zdravila se posamezni neželeni učinek pojavi. To lahko nazorno pokažemo na primeru kvetiapina, kjer podatki o pogostosti in stopnji neželenih učinkov izvirajo iz njegove uporabe v okviru uradnih indikacij, pri katerih so dnevni odmerki zdravila do 800 mg dnevno. Seveda pri uporabi kvetiapina v odmerku 25 mg dnevno, kot je pogosto predpisan izven uradnih indikacij za lajšanje nespečnosti, pričakujemo bistveno manj neželenih učinkov, vključno z manjšim vplivom na podaljšanje intervala QTc (21).

Morda še pomembnejša in lahko zavajajoča je odsotnost opozoril o interakcijah, tudi če bi ob poznavanju značilnosti zdravil to pričakovali. Tako bomo npr. za zdravila, ki so močni induktorji CYP3A4, kot npr. fenobarbital, pričakovali tudi indukcijo P-glikoproteina, tudi če interakcije na tem nivoju niso omenjene (14). Mehanizem indukcije P-glikoproteina je podoben kot pri citokromih, zato so podatki iz raziskav indukcije citokromov informativni tudi za indukcijo prenašalnih proteinov, čeprav pri teh pričakujemo manjši obseg interakcije. Brez tega vedenja bi lahko napačno privzeli odsotnost interakcije s substrati P-glikoproteina. V primeru sočasne uporabe z antikoagulantom dabigatranom bi tako spregledali klinično pomembno interakcijo, ki bi ob zmanjšanju sistemske izpostavljenosti dabigatranu lahko vodila do tromboemboličnega dogodka.

4 ŠE VEČ RAZMISLEKOV PRI VREDNOTENJU INTERAKCIJ IN UKREPANJU PRI POSAMEZNEM PACIENTU

Pri vrednotenju kliničnega pomena interakcije in odločitvi o ukrepih pri posameznem pacientu upoštevamo še številne druge vidike. Eden izmed pomembnejših je, da če so podatki o kakovostni sestavi izdelka, ki ga pacient uporablja, nezanesljivi, tudi vrednotenje in izključevanje interakcij z zdravili ne moreta biti zanesljiva. Ta problem, s katerim se srečujemo pri vseh izdelkih, ki niso zdravila, je izpostavljen v prispevku o interakcijah zdravil s prehranskimi dopolnili pri onkoloških bolnikih. Druga zanimiva posebnost, ki jo zlahka spregledamo, je ta, da lahko v klinične pomembne interakcije vstopajo tudi zdravila, ki jih pacient ne prejema več. To velja v primeru zdravil z dolgim razpolovnim časom, kot je amiodaron, v primeru zdravil, ki ireverzibilno zavirajo citokrome, kot je ritonavir, in tudi v primeru ukinitve zdravila, ki je vstopalo v interakcijo in je zaradi te interakcije že bilo prilagojeno zdravljenje z ostalimi zdravili, kot je pogost primer z dolgotrajnimi zdravljenji z rifampicinom. Nekaj teh vidikov je predstavljenih v prispevku o interakcijah nirmatrelvirja/ritonavirja z drugimi zdravili.

Ko se odločamo o ukrepanju v primeru posamezne interakcije, je zelo pomembno upoštevati, ali je spremljanje posledic sočasne uporabe zdravil izvedljivo in smiselno. Na slednje pomembno vpliva sam možni izid interakcije. Tako lahko v primeru povečane sistemske izpostavljenosti zdravila zaradi interakcije z drugim zdravilom spremljamo spremembo krvnega tlaka v primeru antihipertenzivov, ne moremo pa

spremljati posledice večje izpostavljenosti zdravil s citotoksičnim delovanjem zaradi velikega tveganja, da se te končajo s smrtnim izidom. Na podoben način lahko pri bolniku, ki že dlje časa prejema nespremenjeno zdravljenje z zdravili, ocenimo, ali so se potencialne interakcije pri njem dejansko izrazile. To lahko opravimo v primeru številnih interakcij, ne pa v primeru vseh.

Nenazadnje, v končnem predlogu ukrepa ob interakciji med zdravili moramo upoštevati še številne druge dejavnike pacienta, njegovih bolezni in zdravljenja z zdravili. Za isto interakcijo bomo tako lahko pri dveh različnih pacientih podali različne predloge.

5 SKLEP

Interakcije med zdravili so neizogibni del zdravljenja z zdravili. Z našimi aktivnostmi moramo zmanjšati tveganje za neželene dogodke zaradi interakcij med zdravili. Nabor potencialnih interakcij, ki jih dobimo z iskanjem v podatkovnih zbirkah za pregled interakcij, moramo vedno nadgraditi z razmislekom o tem, katere so klinično pomembne in za te podati ustrezne ukrepe. Ustrezno vrednotenje presega povzemanje oznak »X«, »major«, »contraindicated«, ki jih dodelijo posamezne podatkovne zbirke, ampak zahteva poznavanje mehanizmov in časovne dinamike interakcij, pregled primarnih virov podatkov in njihovo umestitev v kontekst posameznega pacienta.

6 LITERATURA

1. Obreza A, Šmid - Korbar J, Humar M, Janeš D, Lunder M, Razinger B, et al. Farmacevtski terminološki slovar. Humar M, Šmid - Korbar J, Obreza A, editors. ZRC SAZU, Založba ZRC; 2011.
2. Pristov M. Pregled interakcij med zdravili v sistemski terapiji pljučnega raka in zdravili za zdravljenje spremljajočih bolezni z uporabo različnih virov: diplomska naloga. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2016.
3. International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use. ICH Harmonised Guideline: Drug Interaction Studies M12. Draft version. 2022.
https://database.ich.org/sites/default/files/M12_FinalConceptPaper_2019_1117.pdf; dostopano 30.5.2023.
4. European Medicines Agency. Human Medicines European Public Assessment Reports. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>, dostopano 30.5.2023.
5. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: Approved Drugs. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>, dostopano 30.5.2023.
6. Tanja Koletnik. Primerjava podatkov o interakcijah peroralnih onkoloških zdravil z drugimi zdravili v povzetkih glavnih značilnosti zdravil: magistrska naloga v nastajanju. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2023.
7. Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:131–42.
8. Kontsioti E, Maskell S, Bensalem A, Dutta B, Pirmohamed M. Similarity and consistency assessment of three major online drug–drug interaction resources. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88:4067–79.
9. Hertz DL, Marcath LA, Xi J, Hoylman EK, Kidwell KM, Kraft SL. Comparison of Nine Tools for Screening Drug-Drug Interactions of Oral Oncolytics. *J Oncol Pract* 2018; 14:e368-e74.

10. Baysari MT, Zheng WY, Li L, Westbrook J, Day RO, Hilmer S, et al. Optimising computerised decision support to transform medication safety and reduce prescriber burden: Study protocol for a mixed-methods evaluation of drug-drug interaction alerts. *BMJ Open*. 2019;9:e026034.
11. Van De Sijpe G, Quintens C, Walgraeve K, Van Laer E, Penny J, De Vlieger G, et al. Overall performance of a drug–drug interaction clinical decision support system: quantitative evaluation and end-user survey. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2022;22:48.
12. Vo TH, Nguyen NTK, Kha QH, Le NQK. On the road to explainable AI in drug-drug interactions prediction: A systematic review. *ComputStruct Biotechn J* 2022;20:2112-23.
13. Drugs.com. Drugs.com . www.drugs.com, dostopano 30.5.2023.
14. Lexicomp Online DI. Waltham, MA: UpToDate, Inc. <https://online.lexi.com>, dostopano 30.5.2023.
15. Radboud UMC and University of Liverpool. Cancer Drug Interactions. <https://cancer-druginteractions.org>, dostopano 30.5.2023.
16. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*, 2021; 23:1612–76.
17. In Vitro Drug Interaction Studies-Cytochrome P450 Enzyme-and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>, dostopano 30.5.2023.
18. Clinical Drug Interaction Studies-Cytochrome P450 Enzyme-and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>, dostopano 30.5.2023.
19. Hilton JF, Tu D, Seymour L, Shepherd FA, Bradbury PA. An evaluation of the possible interaction of gastric acid suppressing medication and the EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *Lung Cancer*, 2013;82:136–42.
20. Niu Q, Wang Z, Zhang Y, Wang J, Zhang P, Wang C, et al. Combination Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Increases Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017;22:142–52.
21. Coe H V, Hong IS. Safety of Low Doses of Quetiapine When Used for Insomnia. *Annals of Pharmacotherapy*. 2012;46:718–22.

INTERAKCIJE MED ZDRAVILI NA NIVOJU ZAVIRANJA PRESNOVNIH ENCIMOV

izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko

Povzetek

Med farmakokinetičnimi interakcijami med zdravili prevladujejo interakcije na ravni metabolizma, v katere so najpogosteje vpleteni encimi citokromi. Zaviranje presnovnih encimov zmanjša izločanje zdravilne učinkovine in posledično so v plazmi prisotne višje koncentracije zdravilne učinkovine, kar se lahko klinično izrazi v večji pojavnosti neželenih učinkov. Če je uporabljeno zdravilo predzdravilo, je učinek zaviranja presnovnih encimov ravno nasproten, saj pričakujemo v plazmi nižje koncentracije aktivnega metabolita in manjši terapevtski učinek. Glede na mehanizem je zaviranje presnovnih encimov lahko reverzibilno ali časovno odvisno. Pomembno je, da za zdravila v razvoju čim prej ovrednotimo njihov potencial za interakcije z drugimi zdravili, pri čemer smernice priporočajo vrednotenje v *in vitro* raziskavah in kliničnih študijah, vedno bolj pa se uveljavljajo tudi različni pristopi modeliranja. Klinični pomen interakcije je odvisen od številnih dejavnikov, zato je za ustrezno interpretacijo pomembno razumevanje mehanizmov interakcije ter ozadje vrednotenja interakcij.

1 UVOD

Interakcije med zdravili delimo na farmakokinetične in farmakodinamične. Med farmakokinetičnimi prevladujejo interakcije na ravni metabolizma, predvsem na ravni citokromov P450, ter interakcije na ravni prenašalnih proteinov (1). Citokromi so vključeni v procese oksidacije zdravilnih učinkovin (ZU) in encimi CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4 so odgovorni za 90 % metabolizma ZU, ki poteka preko citokromov. Ker se pri razvoju novih ZU skušajo izogniti visoko polimorfnim citokromom, kot sta CYP2D6 in CYP2C19, posledično narašča delež ZU, ki se presnavljajo preko CYP3A4 (1).

Zaviranje presnovnih encimov zmanjša izločanje ZU in posledično podaljša njen razpolovni čas. V plazmi so prisotne višje koncentracije ZU, zato se poveča površina pod plazemsko krivuljo (ang. *area under the curve*; AUC), kar se lahko klinično izrazi v večji pojavnosti neželenih učinkov (2). Klinični pomen sočasne uporabe ZU z zaviralcem določenega presnovnega encima je odvisen od več dejavnikov, npr. kako močno zaviralec zavira aktivnost encima, kolikšen delež systemskega in/ali predsistemskega metabolizma poteka preko tarčnega encima in ali je ZU že v farmakološko aktivni obliki oz. je aplicirana v obliki predzdravila. V določenih primerih je interakcija med zdravili klinično bolj izražena, če obe ZU apliciramo peroralno, medtem ko so pri intravenski aplikaciji posledice interakcije bistveno manj izrazite (2, 3).

Potencial za interakcije med zdravili preučimo že v fazi razvoja novega zdravila. Če je neka spojina potencialni substrat ali zaviralec posameznih citokromov, najprej

ocenimo z metodami *in vitro* ter v nadaljevanju dokončno potrdimo v kliničnih študijah (1, 4, 5).

2 MEHANIZMI ZAVIRANJA PRESNOVNIH ENCIMOV

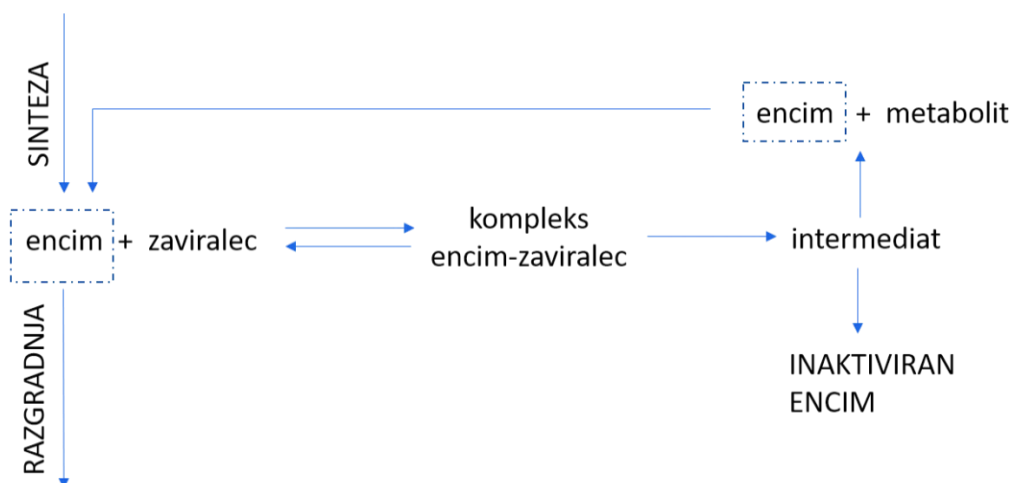
2.1 Reverzibilno zaviranje presnovnih encimov

Zaviranje presnovnih encimov je najpogosteje reverzibilno, torej vključuje asociacijo in disociacijo med ZU in encimom. Ločimo kompetitivno in nekompetitivno zaviranje. Pri kompetitivnem zaviranju, ki je najpogostejši način zaviranja presnovnih encimov, ZU in zaviralec tekmujeta za isto vezavno mesto na encimu. Maksimalna hitrost encimske reakcije (v_{\max}) ostane enaka, medtem ko se Michaelis-Mentenova konstanta (K_m) poveča. V *in vitro* poskusih lahko v tem primeru vpliv zaviranja izničimo z zadostnim povečanjem koncentracije substrata. Nekompetitivno zaviranje citokromov je redkejše; pri tej obliki zaviranja ima zaviralec drugo vezavno mesto na encimu kot substrat in se lahko veže na prosti encim ali kompleks encim-substrat. Za to obliko zaviranja je značilno zmanjšanje v_{\max} , brez spremembe K_m . Poleg tega vpliva zaviralca ne moremo izničiti z večanjem koncentracije substrata (1, 2, 6).

2.2 Časovno odvisno zaviranje presnovnih encimov

Zaviranje encimov je lahko tudi ireverzibilno. V tem primeru govorimo o časovno odvisnem zaviranju encimov (angl. *time-dependent inhibition*). Ločimo več vrst časovno odvisnega zaviranja. V procesu metabolizma lahko nastane reaktiven intermediat, ki zavira encim ali pa reagira z drugimi molekulami. Lahko nastane tudi metabolit, ki kompleksira železo v hemu citokroma (1, 3). Naslednja možnost je na mehanizmu osnovano zaviranje oz. inaktivacija encima s samomorilskim zaviralcem. V tem primeru se zaviralec po vezavi v aktivno mesto encima kemično pretvori, pri tem nastane reaktivna funkcionalna skupina, s katero tvori kovalentno vez z encimom. Za razliko od reaktivnih intermediatov na ta način nastali produkt ne zapusti encima (slika 1). Zaradi manjše količine aktivnega encima se v_{\max} zmanjša (1). Kar nekaj interakcij med zdravili temelji na inaktivaciji encima s samomorilskim zaviralcem, npr. vpliv bergamotina, komponente grenivkinega soka, na CYP3A4 (1) ter interakcija med gemfibrozilom in cerivastatinom. Slednja je drastično povečala tveganje za rabdomiolizo, zaradi česar so cerivastatin leta 2001 umaknili s trga. Interakcija poteka na ravni encima CYP2C8 in jo povzroči metabolit gemfibrozila. Zaviranje CYP2C8 je odvisno tudi od odmerka ter traja še nekaj dni po tem, ko se gemfibrozil izloči iz organizma (7, 8).

Med mehanizme časovno odvisnega zaviranja encimov sodi tudi t. i. počasno zaviranje (angl. *slow-onset inhibition*), ko se zaviralec sprva šibko veže na encim, nakar se le-ta pretvori v obliko, ki močnejše veže zaviralca. Za razliko od inaktivacije encima s samomorilskim zaviralcem je zaviranje v tem primeru sicer reverzibilno, čeprav zelo počasno. Pri metabolizmu ZU s citokromi je počasno zaviranje redko prisotno (1).



Slika 1: Shema inaktivacije encima s samomorilskim zaviralcem. Povzeto po (2).

3 VREDNOTENJE ZAVIRANJA METABOLNIH ENCIMOV

Vrednotenje potencialnih interakcij med zdravili je pomembno čim prej v fazi razvoja novega zdravila z namenom zagotavljanja varnosti in preprečevanja nepotrebnega omejevanja sočasne terapije ali izključitve bolnikov iz kliničnih študij faze 2 oz. 3. Uprava za hrano in zdravila in Evropska agencija za zdravila sta izdali smernice za *in vitro* in klinično vrednotenje interakcij med zdravili v fazi razvoja novih zdravil. Smernice se nanašajo na vrednotenje interakcij na ravni citokromov in prenašalnih proteinov. Ovrednotimo tako potencial preučevane ZU, da spremeni farmakokinetiko drugih ZU, kot tudi ali druge ZU vplivajo na farmakokinetiko preučevane ZU, kako obsežne so spremembe v farmakokinetiki in kakšen je klinični pomen potencialne interakcije (4, 5, 9). Za napovedovanje potenciala ZU za interakcije z drugimi zdravili lahko poleg *in vitro* raziskav in kliničnih študij uporabimo tudi različne pristope matematičnega in mehanističnega modeliranja, npr. fiziološke farmakokinetične modele. Ti modeli lahko na osnovi podatkov iz *in vitro* raziskav in zgornjih faz kliničnih študij napovejo, ali so potrebne dodatne klinične študije za ovrednotenje potencialnih interakcij (4).

3.1 *In vitro* raziskave

Z *in vitro* poskusi identificiramo potencialni mehanizem interakcije in jakost zaviranja, kar omogoči načrtovanje nadaljnjih kliničnih študij. Pred izvedbo kliničnih študij smernice priporočajo *in vitro* vrednotenje reverzibilnega in časovno odvisnega zaviranja encimov CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4. Najpogosteje uporabljamo humane jetrne mikrosome (ang. *human liver microsomes*; HLM), rekombinantno pridobljene encime in združene hepatocite več dajalcev (4). Pri časovno odvisnem zaviranju je pred dodatkom substrata potrebna vsaj 30-minutna predinkubacija zaviralca z encimom in nikotinamid adenin dinukleotid fosfatom (NADPH). Nižja konstanta zaviranja (k_i) v primeru predinkubacije dokazuje časovno odvisno zaviranje (7, 9).

Jakost zaviranja, določena *in vitro*, ne nujno odraža zaviralnega potenciala zaviralca *in vivo*. Pri encimu CYP3A4 je časovno odvisno zaviranje relativno pogost mehanizem interakcije. Izkazalo se je, da *in vitro* vrednotenje potencialnih časovno odvisnih

zaviralcev encima CYP3A4 s HLM ali hepatociti pogosto preceni klinično pomembnost interakcije. Posledično je preveliko število spojin lahko po nepotrebnem izključenih iz nadaljnjih faz razvoja novih zdravil (3, 10).

3.2 Klinične študije

V kliničnih študijah lahko potencial za interakcije med zdravili vrednotimo v prospektivnih ali retrospektivnih študijah. Bolj so zaželeno prospektivne študije, zlasti če je njihov glavni namen ovrednotenje interakcij med zdravili, t. i. interakcijske študije. V tovrstnih študijah uporabljamo indeksne substrate oz. zaviralce. Indeksni zaviralci so ZU, ki zavirajo točno določeno metabolno pot s predvideno jakostjo, če jih uporabimo sočasno z občutljivimi substrati (5). Zaviralci presnovnih encimov so klasificirani glede na to, koliko povečajo AUC občutljivega substrata. Za šibke zaviralce je značilno povečanje AUC $\geq 1,25 - 2$, za zmerne $\geq 2 - 5$ in za močne zaviralce ≥ 5 (1, 5). Z uporabo občutljivih substratov določimo maksimalni vpliv zaviralca na sistemsko izpostavljenost substrata. Rezultate študij z indeksnimi zaviralci lahko ekstrapoliramo na druge substrate z enako občutljivostjo za določeno metabolno pot (5). Seznam priporočenih indeksnih substratov in zaviralcev posameznih citokromov glede na smernice EMA in FDA je predstavljen v preglednici 1. Vsi substrati in zaviralci niso specifični le za navedeni citokrom, temveč so lahko substrati/zaviralci še za kakšen drug citokrom ali prenašalec. Repaglinid je npr. indeksni substrat za CYP2C8, a je tudi substrat za prenašalec OATP1B1. Smernice EMA in FDA navajajo priporočila glede načina izvedbe kliničnih študij, interpretacije rezultatov ter možnosti za ukrepanje v zvezi z interakcijami (4, 5).

Če preverjamo ZU kot substrat, klinično študijo najprej izvedemo z močnim indeksnim zaviralcem. Zmerno občutljive zaviralce uporabimo le, če za določen citokrom močni zaviralci niso na razpolago. Če z močnim zaviralcem ni potrjene interakcije, dodatne študije z zaviralci istega encima niso potrebne. Če močen zaviralec povzroči klinično pomembno interakcijo, je priporočena še uporaba zmerne zaviralca (5). Če se ZU v 80 % ali več presnavlja s citokromom, ki je podvržen genetskemu polimorfizmu in zanj obstaja dobro definiran fenotip počasnega presnavjalca (npr. CYP2D6, CYP2C19), lahko primerjava farmakokinetičnih parametrov pri posameznikih s hitrim in počasnim presnavljanjem nadomesti interakcijsko študijo. Pričakujemo primerljiv vpliv fenotipa s počasnim presnavljanjem in močnega zaviralca (5).

V klinični študiji zaviralca praviloma uporabimo v maksimalnem odmerku, v enkratnem ali večkratnem odmerjanju. Večkratna aplikacija je potrebna v primeru časovno odvisnega zaviranja ali če ima substrat dolgo razpolovno dobo. Uporaba zaviralca mora biti namreč tako dolga, da časovno pokrije vsaj 90 % plazemskega profila substrata. Uporabimo enak način aplikacije zaviralca, kot je predviden v rutinski klinični uporabi. V primeru različnih načinov uporabe zaviralca v klinični študiji uporabimo tisti način aplikacije, ki je glede na predvideni mehanizem interakcije najprimernejši. V večini študij sta zaviralec in substrat aplicirana sočasno (4, 5).

Preglednica 1: Selektivni zaviralci posameznih citokromov za vrednotenje interakcij med zdravili in vitro ter indeksnih substratov oz. zaviralcev za klinične interakcijske študije (4, 11).

	IN VITRO	KLINIČNE RAZISKAVE Z INDEKSNIMI SPOJINAMI		
	RAZISKAVE			
	Selektivni zaviralci	Indeksni substrati	Indeksni močni zaviralci	Indeksni zmerni zaviralci
CYP1A2	α-naftoflavon, furafilin*	kofein, tizanidin	fluvoksamin	/
CYP2B6	klopidogrel*, sertralin, tiotepa*, tiklopidin*	bupropion	/	/
CYP2C8	gemfibrozil, glukuronid*, montelukast, fenelzin*	repaglinid	gemfibrozil	klopidogrel
CYP2C9	sulfafenazol, tienilna kislina*	tolbutamid**, S-varfarin**, flurbiprofen	/	flukonazol
CYP2C19	loratidin, tiklopidin*	lansoprazol**, omeprazol	fluvoksamin, flukonazol	/
CYP2D6	paroksetin*, kinidin	desipramin, dekstrometorfan, nebivolol	fluoksetin, paroksetin	mirabegron
CAP3A4/5	azamulin*, itrakonazol, ketokonazol, troleandomicin*, verapamil*	midazolam, triazolam	klaritromicin, itrakonazol	eritromicin, flukonazol, verapamil

* časovno odvisno zaviranje

** zmerno občutljiv substrat

V kliničnih študijah lahko ovrednotimo tudi potencial za interakcije preučevane ZU z drugimi ZU, ki jih bolniki, ki jim bo preučevana ZU namenjena (tarčna populacija), pogosto sočasno uporabljajo. V teh študijah je nabor substratov in zaviralcev širši kot pri kliničnih raziskavah z indeksnimi spojinami, rezultate pa težko ekstrapoliramo na druge ZU (5).

Interakcija med zdravili je klinično pomembna, če je koncentracija substrata izven intervala, v katerem spremembe sistemske izpostavljenosti ne vplivajo značilno na varnost ali učinkovitost. Pri vrednotenju tveganja za posamezno interakcijo in predlaganih ukrepih je treba upoštevati tudi variabilnost v pridobljenih podatkih o interakciji, pričakovano trajanje sočasne terapije (akutna, kratkoročna ali kronična uporaba ene ali obeh ZU), mehanizem interakcije (reverzibilno ali časovno odvisno zaviranje), možnost spremljanja varnosti oz. učinkovitosti terapije (terapevtsko spremljanje plazemskih koncentracij, laboratorijski testi), možnosti alternativne terapije in klinično pomembnost neželenega učinka glede na klinično korist obeh ZU (4).

4 FARMAKOKINETIČNE IN KLINIČNE POSLEDICE INTERAKCIJ NA RAVNI ZAVIRANJA PRESNOVNIH ENCIMOV

V primeru sočasne aplikacije enkratnih odmerkov zaviralca presnovnega encima in ZU, ki se pretežno presnavlja preko tega encima, zaviralec upočasni metabolizem ZU. Posledično se zmanjša sistemski očistek ZU in podaljša njen razpolovni čas. V plazmi so prisotne višje koncentracije ZU, kar poveča tveganje za pojav neželenih učinkov. Klinični pomen interakcije je odvisen od deleža, ki ga inaktivirana pot metabolizma predstavlja glede na celokupno izločanje ZU, ter ali bi z inaktivirano potjo metabolizma nastali aktivni metaboliti (2, 10). Večja previdnost je potrebna pri ZU, ki so substrati za citokrome in imajo majhen terapevtski indeks, npr. teofilin (CYP1A2), varfarin (CYP2C9), fentanil, takrolimus in ciklosporin (CYP3A4) (1).

Če apliciramo ZU, ki je farmakološko neaktivna (predzdravilo), zaviralec presnovnega encima poveča plazemske koncentracije farmakološko neaktivnega oblike ZU, medtem ko so koncentracije aktivnega metabolita nižje kot v odsotnosti zaviralca; pričakujemo lahko manjši terapevtski učinek. Višje koncentracije farmakološko neaktivne oblike ZU so lahko v določenih primerih vzrok za neželene učinke (2).

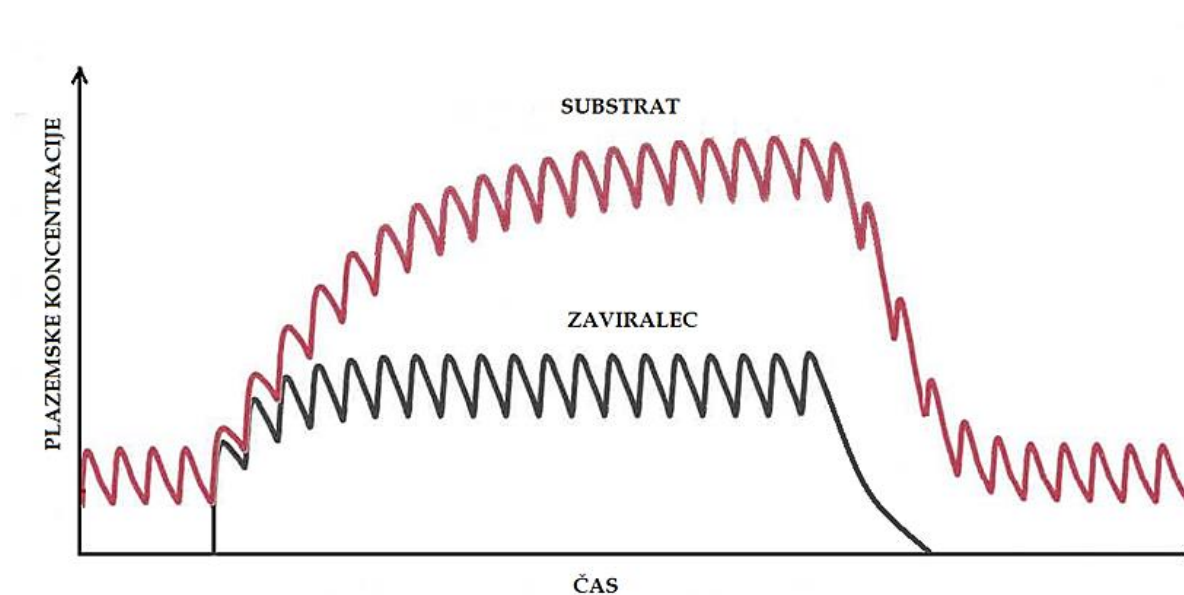
Bolnik lahko v terapiji prejema več šibkih ali zmernih zaviralcev nekega citokroma. Vpliv posameznega zaviralca na AUC substrata je lahko relativno majhen in ne zahteva prilagoditve odmerjanja. V primeru sočasne uporabe več šibkih zaviralcev je skupen vpliv na zaviranje encima lahko na nivoju močnega zaviralca ter zahteva prilagoditev odmerjanja ali iskanje alternativne farmakoterapije (2).

V primeru reverzibilnega zaviranja presnovnega encima je zmanjšanje encimske aktivnosti pogosto odvisno tudi od odmerka (preglednica 2). Stopnja zaviranja encima je namreč odvisna od koncentracije nevezanega zaviralca relativno glede na k_i . Konstanta k_i predstavlja koncentracijo nevezanega zaviralca, ki za 50 % zmanjša aktivnost encima za preučevani substrat. Manjša kot je k_i , večja je jakost zaviralca. Če je k_i pri najvišjem priporočenem odmerku neke ZU več kot 50-krat večja od povprečne nevezane maksimalne plazemske koncentracije ZU v stacionarnem stanju, potem je verjetnost zaviranja encima zelo majhna. Številne spojine *in vitro* zavirajo metabolizem ZU, a *in vivo* tega niso potrdili, ker ne dosežejo dovolj visokih nevezanih koncentracij glede na k_i . Poleg tega koncentracija zaviralca v sistemskem krvnem obtoku ni nujno enaka kot na mestu stika zaviralca s presnovnim encimom (2, 4, 12).

Preglednica 2: Povprečni farmakokinetični parametri teofilina brez enoksacina oz. v prisotnosti različnih odmerkov le-tega. Enoksacin so v klinični študiji odmerjali 7 dni, 2-krat dnevno. Skupaj z devetim odmerkom enoksacina so aplicirali še 200 mg teofilina. Enoksacin je zmerni zaviralec CYP1A2, ki predstavlja glavno pot izločanja teofilina. Povzeto po (13).

Farmakokinetični parametri teofilina	Odmerjanje enoksacina			
	brez enoksacina	25 mg/12 h	100 mg/12 h	400 mg/12 h
AUC (mg/L h)	44,2	62,9	88,8	121
C _{max} (mg/L)	2,8	3,7	4,0	4,0
CL (ml/min)	117	55	39	31
t _{1/2} (h)	7,8	10,5	13,5	14,2

V primeru večkratne aplikacije ZU in reverzibilnega zaviralca presnovnega encima je aktivnost encima zmanjšana že po prvem odmerku. Plazemske koncentracije ZU se s časom postopoma povečujejo, dokler se ne vzpostavi novo stacionarno stanje, za kar je potreben 5-kratnik razpolovnega časa ZU, ki pa je v prisotnosti zaviralca podaljšan (slika 3). Posledično je maksimalen vpliv zaviralca na zmanjšano izločanje ZU viden z zamikom in tudi neželeni učinki se lahko pojavijo šele čez nekaj dni ali tednov, ko jih ne bolnik ne zdravstveni delavec pogosto ne povežeta več z uvedbo novega zdravila v terapijo (2). V klinični raziskavi z 12 preizkušanci so vrednotili vpliv večkratne aplikacije itrakonazola (200 mg/24 h) na peroralno aplicirani midazolam (7,5 mg, enkratni odmerek). Če so midazolam aplicirali 2 uri po prvem odmerku itrakonazola, je bil AUC midazolama 3,5-krat večji, 2 uri po šestem odmerku itrakonazola pa se je vpliv na AUC midazolama skoraj podvojil. Vpliv itrakonazola na AUC midazolama je bil sorazmeren plazemskim koncentracijam itrakonazola (14). Tudi po prekinitvi uporabe zaviralca encima je potreben določen čas, da se vzpostavijo prvotne plazemske koncentracije ZU, na kar pomembno vpliva razpolovni čas zaviralca encima (2, 15).



Slika 2: Plazemske koncentracije substrata brez zaviralca presnovnega encima oz. v prisotnosti le-tega, ki predstavlja glavno pot izločanja substrata. Povzeto po (2).

V primeru reverzibilnega mehanizma zaviranja se aktivnost encima zmanjša takoj po izpostavitvi encima zaviralcu. V primeru inaktivacije encima s samomorilskim zaviralcem se zaviranje *in vivo* bolj izrazi z daljšo izpostavljenostjo zaviralcu. V primerjavi z reverzibilnim zaviranjem so učinki zmanjšane encimske aktivnosti vidni kasneje. Prav tako se po prekinitvi terapije s samomorilskim zaviralcem aktivnost encima ne povrne takoj na prvotni nivo, saj je potrebna sinteza novih encimskih molekul. Encimska aktivnost se popolnoma obnovi šele v nekaj dneh ali tednih, kar je vezano na razpolovni čas obnavljanja posameznega encima (preglednica 3). V primerjavi z reverzibilnim zaviranjem so interakcije med zdravili na osnovi inaktivacije encima s samomorilskim zaviralcem pogosteje klinično pomembne (2, 6,

7). Visoki odmerki esomeprazola (80 mg dvakrat dnevno) npr. zmerno do močno zavirajo encim CYP2C19, pri čemer gre za inaktivacijo encima s samomorilskim zaviralcem. Učinek zaviranja izzveni šele v treh dneh po prekinitvi jemanja esomeprazola, kar sovpada z razpolovnim časom obnove CYP2C19. Pri odmerkih esomeprazola 20–40 mg dvakrat dnevno je pričakovano šibko do zmerno zaviranje CYP2C19, ki pa je lahko klinično pomembno le pri ZU z majhnim terapevtskim indeksom (16).

Preglednica 3: Razpolovni čas obnavljanja posameznih citokromov (4)

Encim	t _{1/2} (h)
CYP1A2	38
CYP2B	32
CYP2C8	22
CYP2C9	104
CYP2C19	26
CYP2D6	51
CYP3A4	36
CYP3A4 (intestinalni)	24

4.1 Vpliv načina aplikacije

Zaviralci presnovnih encimov imajo največji vpliv na biološko uporabnost ZU z obsežnim predsistemskim metabolizmom. K predsistemskemu metabolizmu ZU lahko pomembno prispevajo tudi citokromi, prisotni v tankem črevesju. Tu je sicer izraženo manjše število citokromov v relevantnih količinah za metabolizem ZU kot v jetrih. CYP3A4 predstavlja 82 % vseh citokromov v prebavilih, sledi mu CYP2C19 s 14 %. V jetrih predstavlja CYP3A4 35 % vseh citokromov (17). Kljub temu da je CYP3A4 najbolj izražen citokrom v tankem črevesu, njegova količina na tem mestu predstavlja le 1 % količine v jetrih (1).

Vpliv zaviralca presnovnega encima je lahko različen, če ZU z obsežnim predsistemskim metabolizmom apliciramo intravensko ali peroralno. Preučevali so interakcijo med flukonazolom in midazolamom. Flukonazol zavira CYP3A4, preko katerega se presnavlja midazolam, pri čemer je v približno enaki meri podvržen predsistemskemu metabolizmu s CYP3A4 v steni prebavil in jetrih. Pri enakih odmerkih flukonazola je bilo povečanje AUC v primeru peroralnega midazolama skoraj dvakrat večje kot v primeru intravensko apliciranega midazolama, kar nakazuje pomemben prispevek tankega črevesja k predsistemskemu metabolizmu midazolama. V steni prebavil je koncentracija flukonazola zelo visoka in posledično lahko pričakujemo močno zaviranje CYP3A4. Pri obeh načinih aplikacije midazolama je vpliv na zaviranje encima naraščal z večanjem odmerka flukonazola (2, 17). Zanimiv je tudi primer soka grenivke, ki selektivno zavira le CYP3A4 v steni prebavil, brez pomembnega učinka na jetrni CYP3A4 (2, 17).

Na izraženost interakcije lahko vpliva tudi način aplikacije zaviralca. Če se zaviralec obsežno predsistemsko metabolizira in ima hkrati še velik volumen porazdelitve, je lahko njegova koncentracija v portalni veni in jetrih veliko višja kot v sistemskem krvnem obtoku. Posledično je lahko zaviranje encima močnejše po peroralni kot intravenski aplikaciji. Vpliv različnega načina aplikacije zaviralca bo najbolj izrazit pri ZU z obsežnim predsistemskim metabolizmom. Lovastatin se metabolizira pretežno

s CYP3A4 in ima po peroralni aplikaciji obsežen predsistemski metabolizem. Ugotovili so, da diltiazem, kot zaviralec CYP3A4, bistveno bolj zmanjša AUC lovastatina, če ga apliciramo peroralno kot intravensko, kljub enaki sistemski izpostavljenosti diltiazema. Večji vpliv peroralno apliciranega diltiazema je lahko tudi posledica zaviranja CYP3A4 v steni prebavil (2).

5 SKLEP

Razumevanje mehanizma in posledic farmakokinetičnih interakcij je ključno za ustrezno ukrepanje v klinični praksi. Zaviranje metabolnih encimov je lahko reverzibilno ali časovno odvisno. Večji izziv pri vrednotenju in interpretaciji kliničnih posledic interakcij predstavljajo časovno odvisno zaviranje, interakcije z ZU, ki imajo aktivne metabolite, ali zaviranja encima, ki je genetsko polimorfen. V fazi razvoja novih zdravil je delež spojin, ki so močni zaviralci metabolnih encimov ali imajo časovno odvisno zaviranje, večji glede na ZU na trgu, kar nakazuje, da tovrstne spojine redkeje prestanejo predklinična in klinična preskušanja in pridobijo dovoljenje za promet z zdravilom.

6 LITERATURA

1. Guengerich FP, McCarty KD, Chapman JG, Tateishi Y. Stepwise binding of inhibitors to human cytochrome P450 17A1 and rapid kinetics of inhibition of androgen biosynthesis. *J Biol Chem.* 2021;297(2):100969.
2. Derendorf H, Schmidt S. Rowland and Tozer's Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: concepts and applications. 5th ed., Wolters Kluwer, 2020; 119-168 & 531-576.
3. Eng H, Tseng E, Cerny MA, Goosen TC, Obach RS. Cytochrome P450 3A Time-Dependent Inhibition Assays Are Too Sensitive for Identification of Drugs Causing Clinically Significant Drug-Drug Interactions: A Comparison of Human Liver Microsomes and Hepatocytes and Definition of Boundaries for Inactivation Rate Constants. *Drug Metab Dispos.* 2020;49(6):442-50.
4. ICH Guideline M12 on drug interaction studies; Draft version - Step 2b EMA/CHMP/ICH/652460/2022 Committee for Medicinal Products for Human Use; 21.07.2022.
5. Clinical Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions; Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2020.
6. Kamel A, Harriman S. Inhibition of cytochrome P450 enzymes and biochemical aspects of mechanism-based inactivation (MBI). *Drug Discov Today Technol.* 2013;10(1):e177-89.
7. Kahma H, Aurinsalo L, Neuvonen M, Katajamaki J, Paludetto MN, Viinamaki J, et al. An automated cocktail method for in vitro assessment of direct and time-dependent inhibition of nine major cytochrome P450 enzymes - application to establishing CYP2C8 inhibitor selectivity. *Eur J Pharm Sci.* 2021;162:105810.
8. Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2001;2(5):205-7.
9. *In Vitro Drug Interaction Studies – Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions; Guidance for Industry.* U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services; 2020.

10. Greenblatt DJ. Mechanisms and Consequences of Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017;6(2):118-24.
11. FDA. FDA's Web site on Drug Development and Drug Interactions [updated 24.8.2022; 25.5.2023]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>. Datum dostopa: 23. 5. 2023
12. Bachmann KA, Lewis JD. Predicting inhibitory drug-drug interactions and evaluating drug interaction reports using inhibition constants. *Ann Pharmacother.* 2005;39(6):1064-72.
13. Rogge MC, Solomon WR, Sedman AJ, Welling PG, Toothaker RD, Wagner JG. The theophylline-enoxacin interaction: I. Effect of enoxacin dose size on theophylline disposition. *Clin Pharmacol Ther.* 1988;44(5):579-87.
14. Olkkola KT, Ahonen J, Neuvonen PJ. The effects of the systemic antimycotics, itraconazole and fluconazole, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam. *Anesth Analg.* 1996;82(3):511-6.
15. Venkatakrisnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet.* 2000;38(2):111-80.
16. Kaartinen TJK, Tornio A, Tapaninen T, Launiainen T, Isoherranen N, Niemi M, et al. Effect of High-Dose Esomeprazole on CYP1A2, CYP2C19, and CYP3A4 Activities in Humans: Evidence for Substantial and Long-lasting Inhibition of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(6):1254-64.
17. Galetin A, Gertz M, Houston JB. Contribution of intestinal cytochrome p450-mediated metabolism to drug-drug inhibition and induction interactions. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2010;25(1):28-47.

INTERAKCIJE MED ZDRAVILI NA NIVOJU INDUKCIJE PRESNOVNIH ENCIMOV

doc. dr. Igor Locatelli, mag. farm.

izr. prof. dr. Tomaž Vovk, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko

Povzetek

Glavni encimi iz družine citokromov P450 (CYP), ki se lahko inducirajo pri človeku, so CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6 in CYP3A4 ter v manjši meri še CYP2C8 in CYP2C9. Mehanizem indukcije teh encimov vključuje aktivacijo kompleksnih signalnih poti v jedru celic in povečanje količine encima. Posledično bo polni učinek indukcije nastopil s časovnim zamikom po aplikaciji prvega odmerka induktorja; ta učinek bo prisoten tudi, ko se bo induktor že izločil iz telesa. Sočasna aplikacija induktorja in substrata za dotični citokrom lahko privede do zmanjšanega terapevtskega učinka substrata in večjega tveganja za neželene učinke metabolita substrata. Vpliv induktorja na površino pod plazemsko krivuljo substrata je odvisen od načina aplikacije substrata, velikosti jetrnega očistka substrata, odmerka in časa zdravljenja z induktorjem. V prispevku so predstavljeni rezultati nekaterih kliničnih raziskav o vplivu rifampicina, kot močnega induktorja več encimov CYP, na farmakokinetiko zdravilnih učinkovin, ki so substrati teh encimov. Predstavljena je tudi klinična raziskava o vplivu aprepitanta, ki je znan kot sočasni zaviralec in induktor encima CYP3A4, na farmakokinetiko midazolama, ki je substrat in označevalec aktivnosti encima CYP3A4.

1 UVOD

Izpostavljenost zdravilni učinkovini ali drugemu ksenobiotiku (telesu tuje snovi) pogosto povzroči povečanje količine encimov, ki sodelujejo pri metabolizmu te snovi. To je prilagoditveni proces, ki ohranja homeostazo ob signalu, kar predstavlja splošno načelo pri regulaciji izražanja proteinov, njihovi razpoložljivosti in razgradnji. Indukcija jetrnih encimov je proces, pri katerem se aktivnost teh encimov poveča, kar vpliva na povečano presnovo in posledično na nižje plazemske koncentracije zdravilnih učinkovin ter manjši terapevtski učinek. Hkrati se lahko poveča sinteza metabolitov zdravilnih učinkovin, kar pa lahko poveča tveganje za neželene učinke teh metabolitov. Pri tem se pojavi bojazen, ali ni že sam pojav indukcije jetrnih encimov toksičen za jetra, saj bi lahko prihajalo do nastanka toksičnih presnovkov (npr. radikalov) tudi pri drugih ksenobiotikih. Ugotovili so, da je hepatotoksičnost zaradi indukcije jetrnih encimov prisotna le pri indukciji encima CYP2E1, ki jo pripisujejo pretiranemu kroničnemu pitju alkohola. Pri ostalih tipih indukcije encimov niso ugotovili neposrednega vpliva na pojav hepatotoksičnosti (1).

Ena od glavnih skupin jetrnih encimov, ki sodelujejo pri metabolizmu zdravilnih učinkovin, so citokromi P450 (CYP). Induktorji teh encimov delujejo tako, da aktivirajo gensko ekspresijo in povečajo proizvodnjo specifičnih encimov CYP. Poleg indukcije encimov CYP lahko nekatera zdravila vplivajo tudi na indukcijo drugih

jetrnih encimov, kot so glukuroniltransferaze. Ti encimi so odgovorni za konjugacijo zdravilnih učinkovin s polarnimi molekulami, kar omogoča njihovo lažje izločanje iz telesa. Indukcija teh encimov lahko vodi do povečane hitrosti konjugacije zdravil, kar tudi pospešuje izločanje zdravil iz telesa (1).

Vpliv zdravilnih učinkovin na indukcijo presnovnih encimov je poznan že kar nekaj časa, saj je vpliv induktorja enostavno proučevati s poskusi na živalih pod ustreznimi pogoji. Posledično so v sedemdesetih letih prejšnjega stoletja že vedeli, da je indukcija encimov odvisna od odmerka induktorja, prav tako so ugotovili, da pri zelo velikem odmerku (odmerki, veliko večji od maksimalnih terapevtskih) večina zdravilnih učinkovin izkazuje sposobnost indukcije encimov CYP. Kasneje so se zelo razširile tudi raziskave na izoliranih hepatocitih, tako živalskega kot tudi človeškega izvora (t. i. *in vitro* raziskave). Te raziskave so dale natančnejši vpogled v mehanizem indukcije in vpletenost posameznih encimov iz družine citokromov P450 v proučevani tip indukcije (2, 3).

Ne glede na množico raziskav o indukciji encimov pa je večno vprašanje o tem, kako to znanje uporabiti pri optimizaciji farmakoterapije, torej kakšen je pomen indukcije encimov v klinični praksi, ostalo bolj ali manj neodgovorjeno. Nekaj premikov v tej smeri so naredile smernice o kliničnih raziskavah za vrednotenje interakcij med zdravili tako Ameriškega urada za hrano in zdravila (FDA) (4) kot tudi Evropske agencije za zdravila (EMA) (5), ki priporočajo, da vsako novo zdravilno učinkovino testiramo, ali je induktor ali zaviralec oziroma ali aplikacija induktorja/zaviralca vpliva na farmakokinetične lastnosti te nove učinkovine. V prispevku bodo na kratko razloženi mehanizmi indukcije jetrnih encimov ter pomen v klinični praksi z izpostavljenimi primeri.

2 MEHANIZMI INDUKCIJE CITOKROMOV P450

Mehanizmi indukcije jetrnih encimov so kompleksni in vključujejo aktivacijo specifičnih signalnih poti v jetrnih celicah. Eden od zanimivih vidikov encimov CYP je, da so nekateri od teh encimov inducirani, vendar ne vsi. Človeški encimi CYP1A, CYP2A, CYP2B, CYP2C, CYP2E in CYP3A so znani kot inducibilni encimi. Po drugi strani pa encim CYP2D6, ki izkazuje veliko inter-individualno variabilnost zaradi genskih polimorfizmov, ni inducibilen. Nedavne študije kažejo, da se večina encimov CYP inducira tako, da se poveča transkripcija genov za te encime prek mehanizmov, ki jih sprožajo različni receptorji (preglednica 1). Posledično se v celicah poveča število kopij dotičnega encima (3).

Preglednica 1: Tipi jedrnih receptorjev, ki so povezani z indukcijo encimov iz družine citokromov P450 (CYP). Povzeto po (3).

Tip jedrnega receptorja	Glavni vpliv	Manjši vpliv
AhR	CYP1A1, CYP1A2	CYP1B1
CAR	CYP2B6	CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4
PXR in GR	CYP3A4	CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9

AhR: receptor za aril ogljikovodike, CAR: konstitutivni androstanski receptor, GR: glukokortikoidni receptor, PXR, pregnanski receptor X.

Transkripcijo genov za encime iz družine CYP1A uravnava receptor za aril ogljikovodike (AhR), ki se nahaja v citosolu. Ko se ligand, v našem primeru je to ksenobiotik, ki povzroča indukcijo encimov, veže na ta receptor, se aktivira prehod tega kompleksa v jedro celice. V jedru celice kompleks aktivira jedrni translokator, poimenovan od receptorja za aril ogljikovodike odvisni jedrni translokator (ang. aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator - ARNT). Aktivirani ARNT integrira z jedro DNA, kar povzroči transkripcijo ali prepis gena za encime družine CYP1A, pa tudi gene za druge metabolne encime, kot so glutation-S-transferaze in uridin difosfat glukuroniltransferaze. Mehanizem aktivacije receptorja za aril ogljikovodike je že dolgo poznan in s proučevanjem tega receptorja so pojasnili metabolizem aromatskih ogljikovodikov v telesu. Tako so ugotovili, da kajenje tobaka, ki je povezano z vnosom policikličnih aromatskih ogljikovodikov v telo, povzroča aktivacijo receptorja AhR in s tem tudi indukcijo encimov družine CYP1A. Še več, potrdili so tudi, da je intenzivnejše kajenje povezano z večjo indukcijo teh encimov. To so ugotovili s proučevanjem farmakokinetike kofeina, ki je substrat za encime družine CYP1A. Osebe, ki so intenzivneje kadile, so imele večji očistek (hitrejši metabolizem) kofeina. Dva encima iz družine CYP1A sta pomembna pri metabolizmu zdravilnih učinkovin in ostalih ksenobiotikov; CYP1A2, ki se nahaja v jetrih, in CYP1A1, ki je običajno izražen v pljučih, posteljici in limfocitih (1, 6).

Družini encimov CYP2 in CYP3 imata podoben mehanizem aktivacije njihovega gena, in sicer preko klasičnih jedrnih receptorjev; konstitutivnega androstanskega receptorja (CAR), pregnanskega receptorja X (PXR) ter glukokortikoidnega receptorja (GR). Tako CAR kot PXR pripadata isti poddružini jedrnih receptorjev (NR1; ang. nuclear receptor subfamily 1), medtem ko glukokortikoidni receptor spada v poddružino NR3. Podobno kot receptor za aril ogljikovodike se tudi CAR, PXR in GR nahajajo v citosolu. Ko se induktorji vežejo nanje, se ti receptorji premaknejo v jedro, kjer se vežejo na druge jedrne dejavnike, kar aktivira transkripcijo določenih genov. V primerjavi z dobro raziskano AhR-posredovano indukcijo genov CYP1A pa je bil napredek pri razumevanju molekularnega mehanizma indukcije genov CYP znotraj poddružin CYP2 in CYP3 relativno počasen. Tako so veliko kasneje ugotovili, da je za povečano transkripcijo gena za encime družine CYP2B odgovoren CAR, medtem ko sta za povečano transkripcijo gena za encima CYP3A4 odgovorna PXR in GR, čeprav lahko aktivacija PXR in GR v manjši meri poveča tudi transkripcijo genov za encime CYP2B in CYP2C. Prav tako lahko aktivacija CAR v manjši meri poveča tudi transkripcijo genov za encime CYP2C in CYP3A4 (1, 6).

Posledica vseh transkripcijskih (receptorskih) tipov mehanizma indukcije CYP je povečanje števila mRNA. Tako lahko z merjenjem koncentracije mRNA za dotične encime CYP ovrednotimo intenziteto indukcije v raziskavah *in vitro*. Druga posledica tega mehanizma indukcije je zamik v času do polnega izražanja indukcije: proces aktivacije transkripcije genov je namreč kompleksen in časovno zamuden, zato so tudi pri raziskavah *in vitro* hepatociti inkubirani s proučevanim induktorjem vsaj 72 ur (3). Po drugi strani pa so znani tudi drugi mehanizmi indukcije encimov CYP, ki niso povezani z jedrnimi receptorji (aktivacija transkripcije genov). Tak mehanizem je indukcija encima CYP2E1 z etanolom, za katero je značilen mehanizem povečane stabilizacije encima in/ali mRNA, in ne povečana transkripcija gena (3).

3 KLINIČNI POMEN VPLIVA INDUKCIJE CITOKROMOV NA FARMAKOKINETIKO UČINKOVIN

V primerjavi s predkliničnimi raziskavami indukcije, kjer lahko direktno merimo povečane količine in aktivnosti encimov v organih, je klinično raziskovanje indukcije omejeno na indirektno metode. V kliničnih raziskavah indukcije primerjamo površine pod plazemsko krivuljo (ang. area under the plasma curve, AUC) zdravilne učinkovine oziroma substrata za določen encim CYP pred sočasno aplikacijo induktorja proučevanega encima CYP in po le-tej. Proces indukcije poveča metabolizem substrata, ki se zato hitreje izloči iz organizma, kar opazimo v zmanjšanem AUC substrata. Na podlagi spremembe AUC so smernice FDA in EMA definirale intenziteto indukcije. Tako močan induktor sproži zmanjšanje AUC substrata za več kot 5-krat, kar pomeni, da bo razmerje v AUC substrata po aplikaciji induktorja v primerjavi pred aplikacijo induktorja (faktor indukcije) manjše od 0,2 (zmanjšanje za 80 % ali več). Zmeren induktor sproži zmanjšanje AUC substrata za več kot 2-krat in manj kot 5-krat, kar pomeni, da bo razmerje v AUC substrata po aplikaciji induktorja v primerjavi pred aplikacijo induktorja med 0,2 in 0,5 (zmanjšanje za 50–80 %). Šibek induktor sproži zmanjšanje AUC substrata za več kot 1,25-krat in manj kot 2-krat, kar pomeni, da bo razmerje v AUC substrata po aplikaciji induktorja v primerjavi pred aplikacijo induktorja med 0,5 in 0,8 (zmanjšanje za 20–50 %) (4, 5). Velikost spremembe v AUC zdravilne učinkovine po aplikaciji induktorja je zelo odvisna od načina aplikacije zdravila in lastnosti zdravilne učinkovine. Posledično spremembe v aktivnosti encimov ne vodijo vedno do sorazmernih sprememb v AUC. Ker so v proces metabolizma vpleteni številni encimi, je vpliv indukcije na AUC še dodatno zapleten (6). Proces indukcije CYP se lahko v različnih tkivih zelo razlikuje. V raziskavah na miškah so tako ugotovili, da se je po aplikaciji induktorja aktivnost CYP1A1 povečala za od 20- do 40-krat v jetrih, pljučih in koži. Primerjava različnih tkiv je pokazala, da je aktivnost CYP1A1 pred aplikacijo induktorja v pljučih znašala le 4 % aktivnosti v jetrih, vendar se je po indukciji povečala na 10–15 % aktivnosti v jetrih (7). Na osnovi predstavljenega lahko zaključimo, da je interpretacija sprememb v AUC zdravilnih učinkovin po indukciji zelo kompleksna. V nadaljevanju se bomo osredotočili le na primere sprememb farmakokinetike zdravilnih učinkovin pri sočasni uporabi z rifampicinom. Rifampicin je eden izmed klinično pomembnih induktorjev, ki ga je prepoznala tudi FDA (8) in ga uvrstila med močne induktorje CYP2C19 in CYP3A ter zmerne induktorje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 in CYP2C9 (preglednica 2).

Preglednica 2: Primeri klinično pomembnih induktorjev metabolizma citokromov. Povzeto po (8).

	Močan induktor	Zmeren induktor	Šibek induktor
CYP1A2	/	fenitoin ^(a) , rifampicin ^(b) , kajenje, teriflunomid	-
CYP2B6	karbamazepin ^(c)	efavirenz ^(d) , rifampicin ^(b)	izavukonazol, lemboreksant, lorlatinib, nevirapin, ritonavir ^(e,f)
CYP2C8	/	rifampicin ^(b)	-
CYP2C9	/	enzalutamid ^(g) , rifampicin ^(b)	apalutamid ^(h) , aprepitant, karbamazepin ^(c) , dabrafenib, lorlatinib, ritonavir ^(e,f)
CYP2C19	rifampicin ^(b)	apalutamid ^(h) , efavirenz ^(d) , enzalutamid ^(g) , fenitoin ^(a)	ritonavir ^(e,f)
CYP3A	apalutamid ^(h) , karbamazepin ^(c) , enzalutamid ^(g) , ivosidenib ⁽ⁱ⁾ , lumakaftor, mitotan, fenitoin ^(a) , rifampicin ^(b) , šentjanževka ^(j)	bosentan, cenobamat ^(k) , dabrafenib, efavirenz ^(d) , etravirin, lorlatinib, peksidartinib, fenobarbital, primidon, sotorasib	armodafinil, elagoliks, mobocertinib, modafinil ^(l) , rufinamid, vemurafenib, zanubrutinib

^a Močan induktor CYP3A in zmeren induktor CYP1A2 in CYP2C19; ^b Močan induktor CYP2C19 in CYP3A ter zmeren induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 in CYP2C9; ^c Močan induktor CYP2B6 in CYP3A ter šibek induktor CYP2C9; ^d Zmeren induktor CYP2B6, CYP2C19 in CYP3A; ^e Šibak induktor CYP2B6, CYP2C9 in CYP2C19. Klasifikacija temelji na raziskavi, kjer so uporabili ritonavir (ne velja za ostale učinkovine za zdravljenje okužb s HIV) v odmerkih 100–200 mg/dan, čeprav poročajo pri uporabi večjih odmerkov ritonavira o večjih kliničnih učinkih; ^f Zmeren induktor CYP1A2 pri odmerkih 800 mg ritonavirja na dan (ne velja za ostale učinkovine za zdravljenje okužb s HIV). Učinek na CYP1A2 ni znan pri nižjih odmerkih ritonavirja; ^g Močan induktor CYP3A in zmeren induktor CYP2C9 in CYP2C19; ^h Močan induktor CYP3A, zmeren induktor CYP2C19 in šibek induktor CYP2C9; ⁱ Učinek temelji na napovedi fizioloških farmakokinetičnih modelov; ^j Učinek pripravkov iz šentjanževke je zelo variabilen in je odvisen od vrste pripravka; ^k Klasifikacija temelji na 200 mg odmerku cenobamata na dan. Njegov učinek bi lahko bil večji pri odmerku 400 mg na dan; ^l Klasifikacija temelji na učinku modafinila pri uporabi 200 mg na dan. Pri uporabi 400 mg na dan poročajo o večji indukciji CYP3A4.

3.1 Vpliv načina aplikacije in lastnosti učinkovin

Način aplikacije zdravila ima glede na lastnosti zdravilne učinkovine velik vpliv na spremembo AUC pri sočasni uporabi induktorja (6). Za učinkovine z visokim jetrnim očistkom pričakujemo po peroralni (*p. o.*) aplikaciji veliko zmanjšanje AUC v primeru indukcije metabolizma, medtem ko je po intravenski aplikaciji vpliv indukcije na AUC majhen. AUC je po intravenski aplikaciji odvisen od sistemskega očistka. Ker je sistemski očistek učinkovin z velikim jetrnim očistkom odvisen predvsem od pretoka krvi skozi jetra, spremembe v aktivnosti jetrnih encimov nimajo vpliva nanj.

Posledično se AUC po *i. v.* aplikaciji za učinkovine z visokim jetrnim očistkom ne bo bistveno spremenil, tudi če pride do indukcije jetrnih encimov. Nasprotno na sistemski očistek učinkovin z visokim jetrnim očistkom po *p. o.* aplikaciji bistveno vpliva biološka uporabnost. Ker je po indukciji zelo povečan učinek prvega prehoda, bo AUC za učinkovine z velikim jetrnim očistkom zelo zmanjšan. To lahko ponazorimo na primeru sočasne uporabe rifampicina v odmerku 600 mg na dan in nifedipina, ki ima visok jetrni očistek (9). AUC nifedipina se je po peroralni aplikaciji 20 mg na dan in indukciji z rifampicinom zmanjšal za 15,5-krat v primerjavi brez sočasne aplikacije z rifampicinom, medtem ko se je AUC nifedipina po *i. v.* odmerku 20 µg/kg telesne teže in indukciji z rifampicinom zmanjšal le za približno 30 % v primerjavi brez indukcije. Ker so v raziskavi dokazali, da indukcija metabolizma z rifampicinom le minimalno vpliva na biološko razpolovno dobo nifedipina po intravenskem ali peroralnem načinu aplikacije, so s tem potrdili, da je za zmanjšanje AUC odgovoren vpliv na predsistemski metabolizem in posledično na njegovo biološko uporabnost. Podoben vpliv so opazili tudi pri sočasni aplikaciji rifampicina ter verapamila in indinavirja, ki se prav tako kot nifedipin izločata s CYP3A4 in sodita med učinkovine z visokim jetrnim očistkom. AUC po peroralni aplikaciji in indukciji z rifampicinom se je za obe učinkovini zmanjšal za od 50- do 15-krat v primerjavi brez sočasne uporabe induktorja.

V primeru indukcije encimov in sočasne uporabe učinkovin z nizkim jetrnim očistkom ima indukcija vpliv tako na sistemski očistek kot tudi AUC, pri čemer način aplikacije nima vpliva. Ker na učinkovine z nizkim jetrnim očistkom predsistemski očistek nima prevelikega vpliva, bo AUC po intravenskem ali peroralnem načinu aplikacije odvisen predvsem od sistema očistka. To lahko ponazorimo na primeru sočasne uporabe metadona, ki je učinkovina z nizkim jetrnim očistkom, in rifampicina. V raziskavi vpliva indukcije je bil rifampicin uporabljen v odmerku 600 mg na dan, pet dni pred intravensko ali peroralno uporabo metadona. Ugotovili so, da se je razmerje med AUC metadona pred uporabo rifampicina in po le-tej po intravenski uporabi povečalo za 3,1-krat, medtem ko se je po peroralni uporabi povečalo za 4,3-krat (10). Za učinkovine z nizkim jetrnim očistkom je značilno, da ima indukcija velik vpliv tudi na biološki razpolovni čas.

Vpliv indukcije CYP se bo za učinkovine po peroralni aplikaciji bistveno razlikoval glede na njihovo velikost jetrnega očistka. Zdravilne učinkovine lahko glede na jetrni očistek razdelimo v skupino učinkovin z majhnim (< 200 ml/min), srednjim (> 500 ml/min) in velikim (>1000 ml/min) jetrnim očistkom. Jakost vpliva indukcije na učinkovine, ki se metabolizirajo s CYP3A4, bo največja za učinkovine z velikim jetrnim očistkom in bo znašala med 15- in 50-krat. Vpliv indukcije bo bistveno manjši na učinkovine z nizkim jetrnim očistkom, kjer je ta vpliv med 3- in 8-krat. Indukcija CYP2C8 oz. 2C9 je v primerjavi s CYP3A4 bistveno nižja za učinkovine z majhnim jetrnim očistkom, saj je v tej skupini učinkovin faktor indukcije le med 1,5 in 3,7. Razlike v indukciji CYP z rifampicinom so verjetno posledica razlik v indukciji genov. *In vitro* raziskave so pokazale, da je rifampicin v humanih hepatocitih povečal mRNA CYP3A4 za približno 25-krat v primerjavi brez indukcije, medtem ko je indukcija povečala mRNA CYP2C9 za od tri- do štirikrat (11). Podobne rezultate je pokazala *in vitro* raziskava na humanih hepatocitih, kjer so po indukciji z rifampicinom merili količino proteina in aktivnost CYP3A4 oz. CYP 2C9. V primeru CYP3A4 se je količina

proteinov oz. aktivnost povečala za 10-krat, medtem ko sta se pri CYP2C9 povečali za od tri- do petkrat (12).

Vpliv indukcije z rifampicinom na zdravilne učinkovine, ki imajo različen jetrni očistek in se pretežno presnavljajo le s CYP3A4, CYP2C8 in CYP2C9, je prikazan v preglednici 3.

Preglednica 3: Vpliv rifampicina^a na metabolizem učinkovin, ki se pretežno metabolizirajo s CYP 3A4, 2C8 in 2C9, po peroralni aplikaciji. Povzeto po (6).

CYP	Učinkovina	Jetrni očistek ^b	Faktor indukcije ^c
3A4	Ciklosporin	Majhen	3,7
	Takrolimus	Majhen	3,1
	Metadon	Majhen	4,3
	Alprazolam	Majhen	8,0
	Diazepam	Majhen	4,2
	Zolpidem	Majhen	3,6
	Midazolam	Srednji	24,0
	Triazolam	Srednji	20,0
	Nifedipin	Velik	15,5
	Indanavir	Velik	16,0
	S, R Verapamil	Velik	30,0–52,0
2C8, 2C9	Rosiglitazon	Majhen	2,7
	Glimeprid	Majhen	1,5
	Gliklazid	Majhen	2,9
	R, S Varfarin	Majhen	3,3–3,7

^a Odmerek rifampicina je 450 ali 600 mg/dan in je uporabljen vsaj 4 dni pred aplikacijo proučevane zdravilne učinkovine; ^b Vrste jetrnega očistka: Majhen očistek < 200 ml/min, srednji očistek > 500 ml/min, velik očistek > 1000 ml/min; ^c Faktor indukcije = $\frac{AUC_{pred\ uporabo\ rifampicina}}{AUC_{po\ uporabi\ rifampicina}}$

3.2 Vpliv odmerka in časa zdravljenja na indukcijo CYP

Encimska indukcija je počasen in reguliran proces, ki vključuje biosintezo mRNA in proteina. Proces indukcije je odvisen od časa zdravljenja in odmerka (koncentracije) induktorja. V številnih *in vitro* raziskavah so dokazali, da pri nizkih odmerkih induktorja indukcije ne opazimo, medtem ko nadaljnje povečanje vodi do sorazmernega povečanja indukcije vse do točke, ko dosežemo plato in postane indukcije neodvisna od odmerka. Časovna odvisnost *in vitro* se kaže s povečano ekspresijo proteinov CYP že v 24 urah po izpostavitvi induktorja, vendar le-ta doseže maksimalno povečanje šele v nekaj dneh. Nato po ukinitvi izpostavljenosti induktorju sledi počasen upad aktivnosti kot posledica počasne razgradnje proteina, ki lahko traja tudi nekaj deset dni (6).

Podobne rezultate so potrdili tudi v kliničnih raziskavah. Rifampicin za zdravljenje tuberkuloze uporabljamo v odmerkih med 450 in 600 mg na dan. V klinični raziskavi, kjer so raziskovali vpliv rifampicina na farmakokinetiko diazepam, so dokazali, da se metabolizem diazepam ni razlikoval, če so uporabili odmerke rifampicina med 600 in 1200 mg na dan. Faktor indukcije je bil približno 3,7 pri 600 in 1200 mg odmerku rifampicina (13). Podoben učinek so dokazali tudi pri sočasni uporabi s propranololom, ki je za razliko od diazepam učinkovina z visokim jetrnim očistkom. Zaključimo lahko, da se maksimalen učinek indukcije z rifampicinom izrazi že pri

odmerkih med 450 in 600 mg na dan. Poleg koncentracijske odvisnosti so klinično potrdili tudi časovno odvisnost za indukcijo z rifampicinom. Časovno odvisnost indukcije CYP3A4 so dokazali za verapamil, kjer so spremljali njegove minimalne koncentracije v stacionarnem stanju pred, med in po 12 dnevih indukcije s 600 mg rifampicina na dan. Maksimalen učinek rifampicina na aktivnost CYP3A4 je bil dosežen po 8 dneh od začetka aplikacije rifampicina. Po prenehanju aplikacije rifampicina se je aktivnost CYP3A4 povrnila na aktivnosti pred njegovo uvedbo po približno 14 dneh. Ker je verjetno povečanje aktivnosti CYP3A4 posledica njegove povečane sinteze, zmanjšanje aktivnosti pa posledica njegove razgradnje, lahko zaključimo, da je proces razgradnje počasnejši od procesa sinteze proteina (14).

3.3 Vpliv zdravilne učinkovine, ki je hkrati induktor in zaviralec CYP

Aprepitant je selektiven antagonist na humanih receptorjih za substanco P nevrokinin-1 in ga uporabljamo za preprečevanje slabosti in bruhanja, ki spremljata visoko emetogeno ter srednje emetogeno kemoterapijo raka. Aprepitant uporabljamo tri dni po shemi zdravljenja, in sicer 125 mg *p. o.* prvi dan ter po 80 mg *p. o.* dnevno drugi in tretji dan zdravljenja s kemoterapijo (15). V interakcijskih kliničnih raziskavah so opazili njegov vpliv na aktivnost CYP3A4 in CYP2C9 ter ga nato nadalje proučili. Zdravim prostovoljcem, ki niso smeli jemati hrane ali prehranskih dopolnil, ki bi vplivale na aktivnost CYP3A4 in 2C9, so aplicirali *i. v.* označevalec aktivnosti CYP3A4 midazolam ter *p. o.* označevalec aktivnosti CYP2C9 tolbutamid pred aplikacijo ter 4., 8. in 15. dan po aplikaciji aprepitanta. Aprepitant so aplicirali prve tri dni. AUC midazolama se je na 4. dan zdravljenja (en dan po zaključku zdravljenja z aprepitantom) povečal za 25 % v primerjavi z AUC pred aplikacijo aprepitanta. To dokazuje šibek zaviralen vpliv aprepitanta na CYP3A4. Na 8. dan zdravljenja, ko aprepitanta ni bilo več v plazmi in zato odsotnost njegovega zaviralnega delovanja, so opazili šibek induktiven vpliv na CYP3A4, saj se je AUC midazolama zmanjšal za 19 %. Na 15. dan zdravljenja, ko je induktiven učinek aprepitanta izzvenel, se je AUC razlikoval od AUC pred aplikacijo aprepitanta le za 4 %. Aprepitant je imel na CYP2C9 le induktiven učinek, ki je bil najbolj opazen na 8. dan zdravljenja. Vsi učinki aprepitanta na aktivnost CYP3A4 in CYP2C9 so bili šibki in zato za večino učinkovin klinično nepomembni, razen za učinkovine z zelo ozkim terapevtskim indeksom (16).

4 SKLEP

Indukcija CYP je proces, ki je dobro raziskan na *in vitro* nivoju, kjer za večino induktorjev relativno natančno poznamo mehanizem na molekularnem nivoju. Znano je, da ima aktivacija jedrnih receptorjev AhR, CAR, PXR in GR za posledico aktivacijo predvsem CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6 in CYP3A4. Mnogo slabše je poznan vpliv induktorjev v klinični praksi, kar oteži optimizacijo terapije v primeru sočasne aplikacije zdravilne učinkovine, ki je induktor, ter zdravilne učinkovine, ki je substrat induciranih CYP. Danes vemo, da je jakost indukcije odvisna predvsem od načina aplikacije zdravila ter od lastnosti zdravilne učinkovine. Med slednjimi ima najpomembnejši vpliv velikost jetrnega očistka. Jakost indukcije določa tudi koncentracija oz. odmerek induktorja in čas zdravljenja z induktorjem, ki so mnogokrat individualno pogojeni, kar še dodatno oteži optimizacijo odmerjanja. Individualno napovedovanje izražanja procesa indukcije je mogoče opredeliti le z

raziskovanjem dejavnikov, ki vplivajo na indukcijo v tarčni populaciji bolnikov, kar predstavlja velik klinični izziv.

5 LITERATURA

1. Fuhr U. Induction of Drug Metabolising Enzymes. Clin Pharmacokinet. 2000;38(6):493–504.
2. Barry M, Feely J. Enzyme induction and inhibition. Pharmacol Ther. 1990;48(1):71–94.
3. Bünning P. Drug–Drug Interaction: Enzyme Induction. In: Drug Discovery and Evaluation: Safety and Pharmacokinetic Assays. Berlin, Springer; 2013. p. 975–87.
4. FDA. Clinical Drug Interaction Studies-Cytochrome P450 Enzyme-and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry. 2020. <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm> (Dostopano: 1. 6. 2023).
5. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use ICH Guideline M12 on drug interaction studies. 2022. www.ema.europa.eu/contact (Dostopano: 1. 6. 2023).
6. Lin JH. CYP induction-mediated drug interactions: In vitro assessment and clinical implications. Pharm. Res. 2006;23:1089–116.
7. Diliberto JJ, Akubue PI, Luebke RW, Birnbaum LS. Dose-Response Relationships of Tissue Distribution and Induction of Cyp1A1 and Cyp1A2 Enzymatic Activities Following Acute Exposure to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin (TCDD) in Mice. Toxicol Appl Pharmacol. 1995;130(2):197–208.
8. FDA. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers> (Dostopano: 1. 6. 2023).
9. Holtbecker N, Fromm MF, Kroemer HK, Ohnhaus EE, Heidemann H. The nifedipine-rifampin interaction. Evidence for induction of gut wall metabolism. Drug Metab Dispos. 1996;24(10):1121–3.
10. Kharasch E, Hoffer C, Whittington D, Sheffels P. Role of hepatic and intestinal cytochrome P450 3A and 2B6 in the metabolism, disposition, and miotic effects of methadone. Clin Pharmacol Ther. 2004;76(3):250–69.
11. Dvořák Z, Modrianský M, Pichard-Garcia L, Balaguer P, Vilarem MJ, Ulrichová J, et al. Colchicine Down-Regulates Cytochrome P450 2B6, 2C8, 2C9, and 3A4 in Human Hepatocytes by Affecting Their Glucocorticoid Receptor-Mediated Regulation. Mol Pharmacol. 2003;64(1):160–9.
12. Madan A, Graham RA, Carroll KM, Mudra DR, Burton LA, Krueger LA, et al. Effects of Prototypical Microsomal Enzyme Inducers on Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes. Drug Metab Dispos. 2003;31(4):421–31.
13. Ohnhaus EE, Brockmeyer N, Dylewicz P, Habicht H. The effect of antipyrine and rifampin on the metabolism of diazepam. Clin Pharmacol Ther. 1987;42(2):148–56.
14. Fromm MF, Busse D, Kroemer HK, Eichelbaum M. Differential induction of prehepatic and hepatic metabolism of verapamil by rifampin. Hepatology. 1996;24(4):796–801.
15. Povzetek temeljnih značilnosti Aprepitant. <http://www.cbz.si> (Dostopano: 1. 6. 2023).
16. Shadle CR, Lee Y, Majumdar AK, Petty KJ, Gargano C, Bradstreet TE, et al. Evaluation of Potential Inductive Effects of Aprepitant on Cytochrome P450 3A4 and 2C9 Activity. J Clin Pharmacol. 2004;44(3):215–23.

POLIMORFIZMI PRESNOVNIH ENCIMOV

izr. prof. dr. Nataša Karas Kuželički, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za klinično biokemijo

Povzetek

Farmakogenetika je veda, ki preučuje vpliv genetskih polimorfizmov presnovnih encimov na metabolizem zdravil ter posledično na učinkovitost in varnost terapije. Na osnovi genetskih sprememb lahko posameznikom pripišemo metabolni fenotip in v skladu s tem načrtujemo optimalno terapijo. Poleg interakcij zdravilo-gen se lahko pojavljajo tudi interakcije zdravilo-zdravilo-gen, kjer lahko drugo zdravilo zavira ali inducira encim, na katerega vplivajo tudi mutacije v genu za isti encim. Situacija je lahko še zapletenejša, če zdravilo presnavlja več različnih polimorfni encimov, na katere lahko kot zaviralci ali induktorji vplivajo druga zdravila. Take interakcije so zelo relevantne, saj so skoraj vsi presnovni encimi visoko polimorfni, poleg tega pa veliko bolnikov jemlje več zdravil sočasno. Čeprav je kompleksne interakcije med zdravili in geni težje predvideti, imajo lahko le-te velik klinični pomen.

1 UVOD

Izraza farmakogenetika in farmakogenomika danes uporabljamo kot sinonima, čeprav sta bila prvotno ustvarjena kot dva pomensko ločena izraza. Farmakogenetika naj bi preučevala vpliv sprememb v genih za presnovne encime (PE) na učinkovitost in varnost farmakoterapije, medtem ko naj bi se farmakogenomika ukvarjala širše z vsemi geni v genomu, ki lahko vplivajo na odziv posameznika na zdravilo, npr. prenašalci in tarčnimi molekulami zdravil (1). Cilj farmakogenetike je torej predvideti, kako se bo bolnik odzval na določeno zdravilo, še preden to zdravilo apliciramo. S tem se izognemo, da bi bolnik utrpel škodo zaradi hudih neželenih učinkov zdravila ali pa zaradi neučinkovite terapije. Reakcijo bolnika lahko predvidimo na osnovi analize njegove DNA, kjer pregledamo nukleotidno zaporedje genov, ki kodirajo PE, ki so relevantni za metabolizem določenega zdravila ali predzdravila. Dober farmakogenetski kazalec mora imeti visoko korelacijo s fenotipom ter mora biti v dani populaciji dovolj pogost, da je preiskava finančno vzdržna. Ponavadi v diagnostične panele vključimo polimorfizme PE, ki imajo alelsko frekvenco vsaj 1-%. Izjemoma včasih vključimo tudi redkejša polimorfizme, če ima preiskovani polimorfizem alelsko frekvenco 1-% ali več samo v določenih populacijah ter če gre za polimorfizem z zelo močno povezavo s fenotipom (2).

Trenutno je v smernicah Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) za farmakogenetsko testiranje vključenih 14 genov, ki vplivajo na 49 pogosto predpisovanih zdravil: CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A5, DPYD, NUDT15, TPMT, UGT1A1, VKORC1 (encimi), SLCO1B1 (prenašalec), F5 (Faktor V Leiden, kumulativni učinek z oralnimi kontraceptivi na tveganje za trombozo), HLA-B in HLA-A (sproženje imunskega odziva zaradi navzkrižne vezave zdravil na določene genetske različice proteinov HLA) (2). Od tega je 10 (71 %) genov, ki kodirajo PE, vključno s 5 (36 %) geni za citokrome P450.

Praktično vsi PE, ki sodelujejo pri metabolizmu zdravil v fazi I in II, so polimorfni. Razlog za to je, da so omenjeni geni evolucijsko zelo nizko ohranjeni, saj ima večina PE endogeno vlogo detoksifikacije okolijskih toksinov in sestavin hrane. Ker njihova vloga nima vpliva na s preživetjem celic povezane fiziološke procese, posamezniki z odsotno funkcijo omenjenih PE nimajo patološkega fenotipa. Omenjeni geni zato niso bili podvrženi naravni selekciji in so se v njih sčasoma nakopičile številne mutacije (3). Obsežne genetske študije so pokazale, da so PE, ki sodelujejo v metabolizmu zdravil, pod vplivom pozitivne naravne selekcije, kar tudi pojasni visoko frekvenco nekaterih mutacij v genih za PE, kot tudi populacijsko heterogenost le-teh (4). Omenjeni polimorfizmi lahko povzročijo zmanjšan ali povečan metabolizem zdravil (3). Spremembe genov za PE vključujejo: spremembe števila kopij gena (delecije in amplifikacije gena), majhne delecije in insercije, kot tudi točkovne mutacije. Mutacije lahko privedejo do zamenjave aminokislina (drugačnosmiselne mutacije), prezgodnje uvedbe ali ukinitve STOP kodona (nesmiselne mutacije), spremembe bralnega okvirja, spremembe cepitvenega mesta, spremembe izražanja gena (mutacije v promotorski in regulatornih regijah) ter lahko vplivajo na hitrost translacije (tihe mutacije) (5). Vse to ima lahko za posledico povečano ali zmanjšano sistemsko izpostavljenost zdravilni učinkovini, kar pa vodi v pretirano toksičnost oziroma zmanjšano učinkovitost terapije. Zadeve so še kompleksnejše, če na PE poleg polimorfizmov vplivajo tudi druga zdravila, ki lahko PE zavirajo ali inducirajo. Poznamo dva tipa interakcij med geni in zdravili, interakcijo zdravilo-gen in interakcijo zdravilo-gen, ki si ju bomo podrobneje pogledali v nadaljevanju.

2 KAKO SPREMEMBE V GENIH ZA PRESNOVNE ENCIME VPLIVAJO NA ODZIV NA TERAPIJO?

2.1 Mehanizem interakcij zdravilo-gen

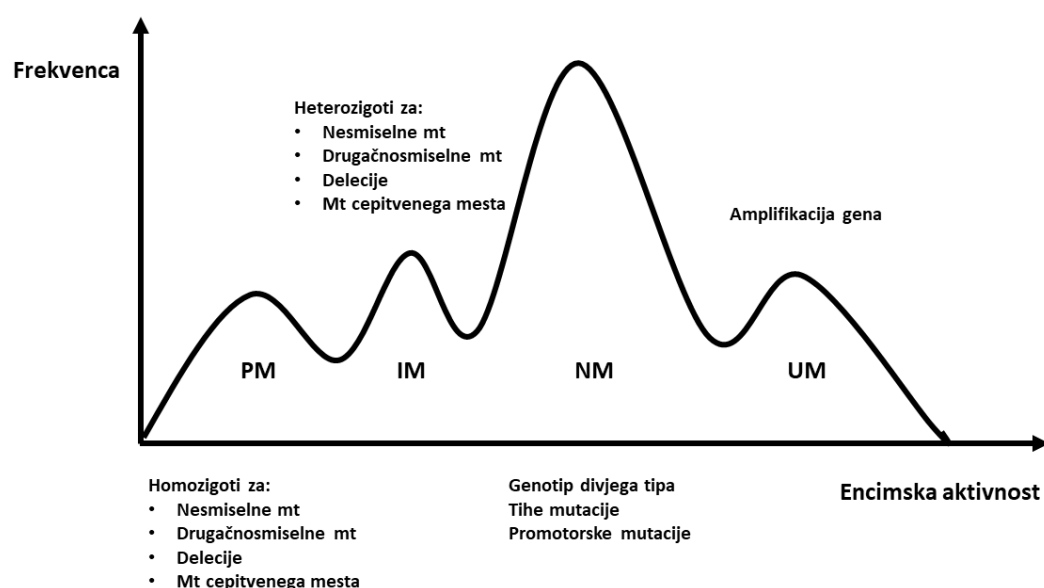
Aktivnost PE je v visoki korelaciji s številom funkcionalnih alelov gena za PE. Posamezniki, ki imajo dva funkcionalna alela (normalno hitri presnavljalci, angl. normal metabolizers – NM), imajo normalno (100-%) aktivnost encima in zato zdravila presnavljajo na pričakovani način. Pri njih načeloma ne pričakujemo neželenih učinkov ali neučinkovitosti terapije. NM imajo lahko genotip divjega tipa, lahko pa so pri njih prisotne tudi tihe mutacije ali mutacije v promotorski regiji, ki pa imajo ponavadi minimalen vpliv na encimsko aktivnost (slika 1).

Posamezniki, ki nimajo nobenega funkcionalnega alela (počasni presnavljalci, angl. poor metabolizers – PM), imajo ponavadi nezaznavno ali zelo nizko encimsko aktivnost (< 10 %) in zato zdravila presnavljajo zelo počasi. Posledično so izpostavljeni večjim koncentracijam zdravila, pri njih obstaja večja verjetnost neželenih učinkov. Če gre za PE, ki aktivira predzdravilo, imajo taki bolniki manjše koncentracije aktivne učinkovine in posledično neodzivnost na terapijo. PM so navadno homozigoti za mutacije, ki zelo vplivajo na strukturo proteina PE (slika 1).

Posamezniki z enim funkcionalnim alelom (srednje hitri presnavljalci, angl. intermediate metabolizers – IM) imajo encimsko aktivnost okrog 50 % normalne aktivnosti, zato zdravila presnavljajo sicer bolj počasi kot NM, vendar hitreje kot PM. Njihov fenotip je posledično nekje vmes med PM in NM. Večinoma potrebujejo nekoliko nižje odmerke zdravil in so bolj nagnjeni k neželenim učinkom kot NM. Če

gre za aktivacijo predzdravil, je nastanek aktivnega metabolita upočasnen, zato imajo nekoliko manjšo odzivnost na terapijo. Ti bolniki so običajno heterozigoti za mutacije, ki zelo vplivajo na strukturo proteina PE (slika 1).

Posamezniki z več kot dvema funkcionalnima aleloma (zelo hitri presnavljalci, angl. ultra-fast metabolizers – UM) imajo encimsko aktivnost večjo kot 100 % normalne aktivnosti, zato zdravila presnavljajo zelo hitro. Posledično imajo nižje koncentracije zdravila v krvi, kar vodi v neučinkovito terapijo. Če gre za PE, ki aktivira predzdravilo, imajo taki bolniki zelo visoke koncentracije aktivne učinkovine in posledično večje tveganje za neželene učinke. Do takega stanja pride zaradi amplifikacije gena. Čim večje je število kopij aktivnega gena, večja je encimska aktivnost (slika 1) (3).



Slika 1: Frekvence posameznih metabolnih fenotipov in vzročne genetske spremembe. Mt – mutacije, PM – počasni presnavljalci, IM – srednje hitri presnavljalci, NM – normalno hitri presnavljalci, UM – zelo hitri presnavljalci.

2.2 Pogostost interakcij zdravilo-gen

Kot že prej omenjeno, so polimorfizmi v genih za PE v večini populacij relativno pogosti. O tem pričajo tudi študije, ki so preučevale pogostost sprememb v genih za citokrome, ki so najbolj relevantni PE za metabolizem zdravil (6, 7). Zanimivo je, da ima le 6 % posameznikov genotip divjega tipa za vse tri gene CYP – 2D6, 2C19 in 2C9 (7). V študiji, ki je zajela 5 relevantnih genov CYP (2D6, 2C19, 2C9, 3A4 in 3A5) je bilo takih posameznikov 7 % (6). Distribucija metabolnih fenotipov za tri najrelevantnejše gene CYP je prikazana v preglednici 1. Zaključimo lahko, da ima večina posameznikov v populaciji nestandardno obliko presnavljanja zdravil, zato je analiza bolnikovega genoma pred aplikacijo zdravila izredno pomembna, če želimo doseči učinkovito in varno terapijo.

Preglednica 1: Frekvenca metabolnih fenotipov za CYP2D6, CYP2C19 in CYP2C9 (6, 7). PM – počasni presnavljalci, IM – srednje hitri presnavljalci, NM – normalno hitri presnavljalci, UM – zelo hitri presnavljalci.

CYP2D6		CYP2C19		CYP2C9	
Fenotip	Frekvenca	Fenotip	Frekvenca	Fenotip	Frekvenca
NM	53–56 %	NM	42–43 %	NM	68–69 %
IM	36–38 %	IM	26–27 %	IM	28–29 %
PM	5–7 %	PM	2–3 %	PM	3–4 %
UM	3–4 %	UM	28–30 %	UM	/

2.3 Primer interakcije zdravilo-gen

Zelo značilen primer vpliva genetske sestave posameznika na odziv na terapijo je vpliv genetskih sprememb v genu za CYP2D6 na učinkovitost in varnost terapije s tramadolom in kodeinom. Tramadol je opioid, ki ga CYP2D6 O-demetilira do O-desmetiltramadola, ki predstavlja aktivno učinkovino (tramadol pa je predzdravilo). V primeru kodeina pride po O-demetilaciji do nastanka aktivnega metabolita morfina. CYP2D6 je zelo polimorfen encim, saj so do sedaj odkrili več kot 130 različnih alelov gena CYP2D6 (8).

Najpogostejši so naslednji aleli: CYP2D6*1, *2 in *35, za katere je značilna normalna aktivnost encima, CYP2D6*9, *10, *17, *29 in *41 (zmanjšana aktivnost) in CYP2D6*3–*6 (odsotna encimska aktivnost). Možna je tudi deležija celotnega gena (CYP2D6*5) ali amplifikacija le-tega. Amplifikacije označimo z xN, kjer je N število kopij gena v cis-poziciji. Kombinacija CYP2D6 alelov določa bolnikov diplotip, ki korelira z določenim fenotipom, na katerem temeljijo klinična priporočila za terapijo. Fenotip določimo na osnovi t. i. ocene aktivnosti, ki je ponavadi med 0 in 3. Ocena aktivnosti je seštevek vrednosti aktivnosti obeh alelov. Vsakemu alelu pripišemo vrednost aktivnosti, ki zavzema vrednosti od 0 do 1, kjer 1 pomeni 100-% aktivnost, 0 pa odsotno aktivnost. Preglednica 2 prikazuje korelacije med diplotipi CYP2D6, fenotipi in kliničnimi priporočili za terapijo s tramadolom in kodeinom.

Preglednica 2: CPIC priporočila za odmerjanje tramadola in kodeina glede na diplotip in fenotip CYP2D6 (8). PM – počasni presnavljalci, IM – srednje hitri presnavljalci, NM – normalno hitri presnavljalci, UM – zelo hitri presnavljalci.

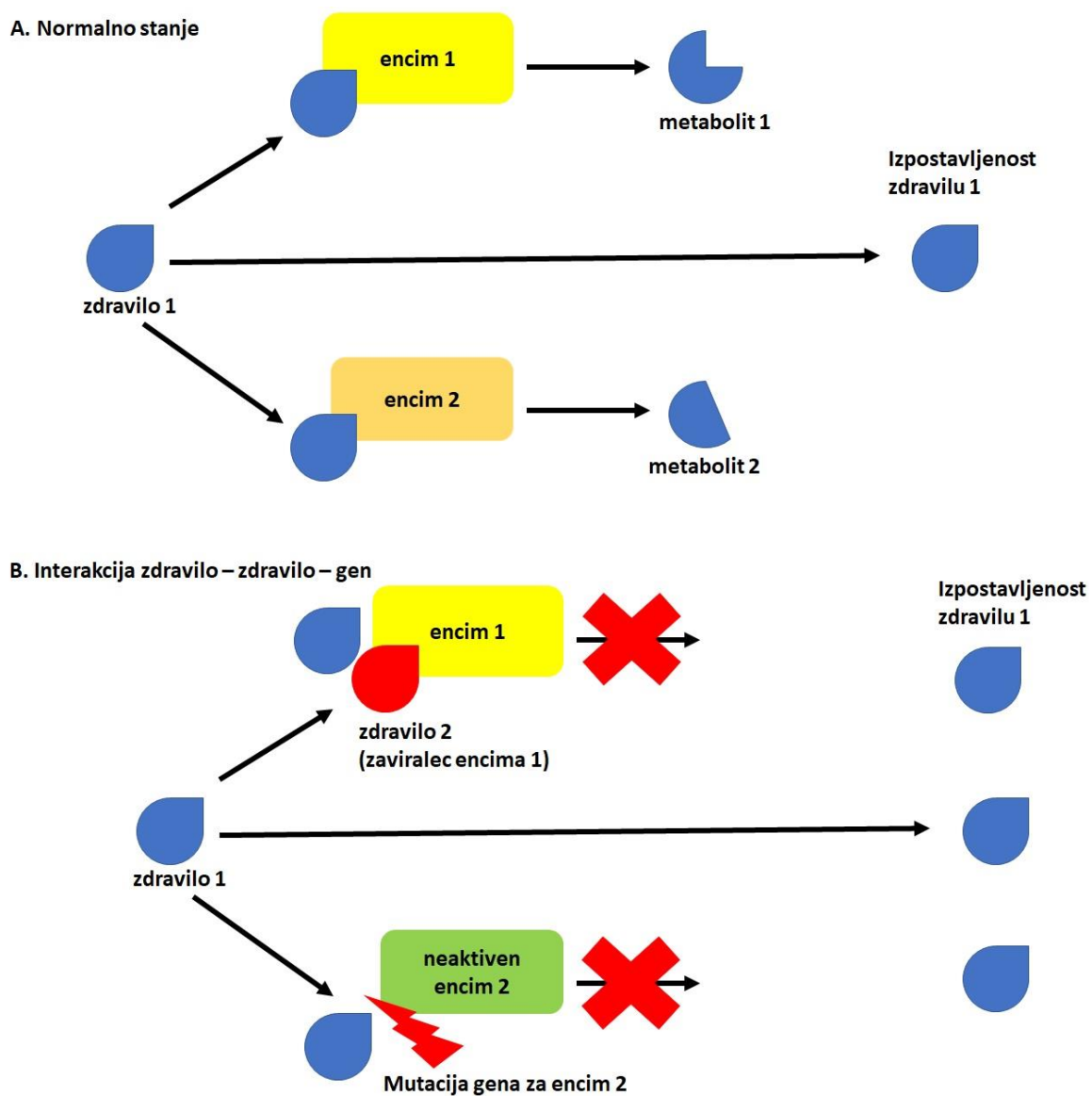
Metabolni fenotip	Ocena aktivnosti	Najbolj pogosti diplotipi	Klinične posledice in priporočila
UM	> 2.25	*1/*1xN, *1/*2xN, *2/*2xN	Povečana toksičnost, izogibaj se uporabi tramadola (kodeina)
NM	$1.25 \leq x \leq 2.25$	*1/*10, *1/*41, *1/*9, *10/*41x3, *1/*1, *1/*2, *2x2/*10	Pričakovana koncentracija aktivnega metabolita, odmerjanje glede na starost in telesno težo
IM	$0 < x < 1.25$	*4/*10, *4/*41, *10/*10, *10/*41, *41/*41, *1/*5	Nižja koncentracija aktivnega metabolita, standardno odmerjanje in spremljanje učinka terapije*
PM	0	*3/*4, *4/*4, *5/*5, *5/*6	Odsotnost učinka, izogni se uporabi tramadola (kodeina)

* V primeru nezadostnega učinka se odločimo za drug opioid, ki pa ne sme biti kodein (v primeru tramadola) oziroma tramadol (v primeru kodeina).

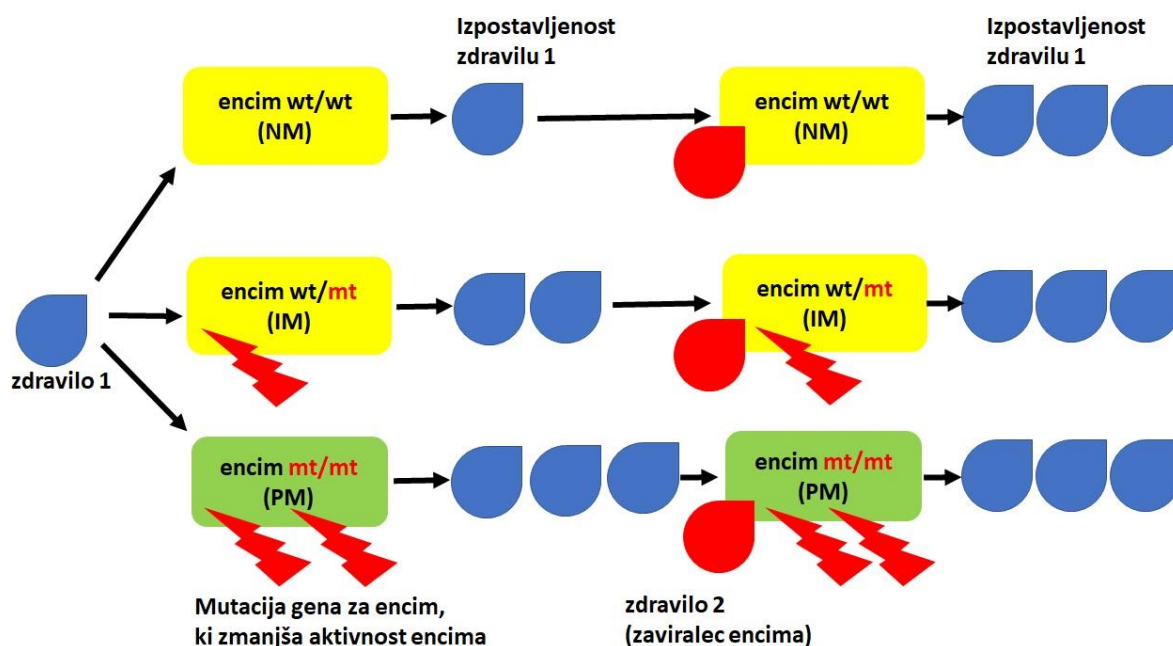
3 KAKO SPREMEMBE V GENIH ZA PRESNOVNE ENCIME VPLIVAJO NA INTERAKCIJE MED ZDRAVILNIMI UČINKOVINAMI?

3.1 Mehanizem interakcij zdravilo-zdravilo-gen

Do interakcije zdravilo-zdravilo-gen pride ponavadi pri zdravilih, ki se presnavljajo po več metabolnih poteh, v katerih sodeluje več različnih encimov. Če je recimo en izmed PE, ki presnavljajo zdravilo, neaktiven zaradi mutacije v genu za PE, je metabolizem odvisen pretežno od alternativne presnovne poti, v kateri sodeluje drug PE. Če bolnik sočasno z zdravilom jemlje še drugo zdravilo, ki je zaviralec drugega PE, se eliminacija zdravila zelo zmanjša, posledično pa se zelo poveča tveganje za toksične zaplete (7) (slika 2). Druga možnost je, da se zdravilo presnavlja preko polimorfne encima, ki je hkrati podvržen zaviranju (ali indukciji) z drugimi zdravili (slika 3). V tem primeru je učinek zaviralca bolj izražen pri posameznikih s fenotipom NM in IM kot pri počasnih presnavljalcih PM. Fenotip PM je po učinku namreč primerljiv z delovanjem močnega zaviralca encima (slika 3).



Slika 2: Mehanizem interakcije zdravilo-zdravilo-gen, ko se zdravilo presnavlja po dveh metabolnih poteh. A.: normalno stanje. B.: Zmanjšanje aktivnosti encima 1 zaradi zaviranja z zdravilom 2 ter zmanjšanje aktivnosti encima 2 zaradi genetske spremembe.



Slika 3: Mehanizem interakcije zdravilo-zdravilo-gen, ko se zdravilo presnavlja z enim polimorfnim encimom, ki je dovzeten na zaviranje z drugim zdravilom. wt – encim divjega tipa, mt – encim, ki je spremenjen zaradi mutacije v genu za encim, PM – počasni presnavljalci, IM – srednje hitri presnavljalci, NM – normalno hitri presnavljalci.

3.2 Pogostost interakcij zdravilo-zdravilo-gen

Neželene učinki zdravil so šesti najpogostejši vzrok smrti v ZDA in letno povzročijo okrog 100.000 smrti (9). Vodilni vzrok za neželene učinke zdravil so interakcije med zdravili. V študiji 1.143 posameznikov z znanimi genotipi CYP2D6, CYP2C19 in CYP2C9 je bila prevalenca potencialnih interakcij med zdravili, ki so jim bila predpisana, okrog 65%. Prevalenca potencialnih interakcij med zdravilom in genom je bila 14%, interakcij zdravilo-zdravilo-gen pa 21% (7). Iz tega sledi, da če neželene učinke zdravil napovedujemo samo na osnovi interakcij med zdravili, zgrešimo pribl. 25 % klinično pomembnih interakcij.

Zdravila, ki so najpogosteje vpletena v omenjene interakcije, so: metoprolol, klopidoogrel, simvastatin, aspirin in hidrokodon. Najpogosteje vpleteni encimi oziroma geni so CYP2D6, 2C19 in 2C9. Kar 53 % posameznikov v splošni populaciji naj bi imelo genetske spremembe v dveh od omenjenih treh genov, 10 % oseb pa naj bi imelo mutacije v vseh treh genih. Največ (35 %) oseb ima hkrati mutacije v genih za CYP2D6 in 2C19, 16 % v CYP2D6 in 2C9 ter samo 3 % v 2C19 in 2C9 (7). Sklepamo lahko, da je CYP2D6 zelo pomemben za interakcije zdravilo-gen in zdravilo-zdravilo-gen.

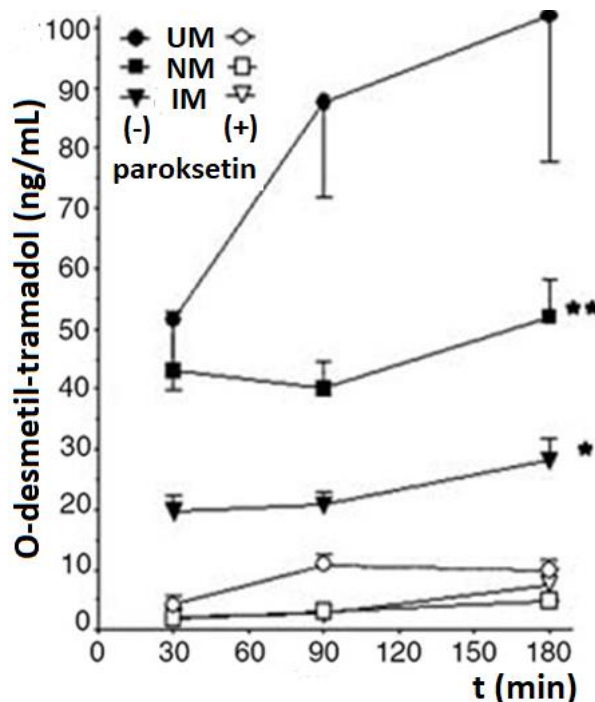
3.3 Primeri interakcij zdravilo-zdravilo-gen

Metabolni fenotip se lahko spremeni pri bolnikih, ki hkrati s tramadolom ali kodeinom jemljejo zdravila, ki so zaviralci CYP2D6. Priporočilo Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®) je, da pri bolnikih, ki jemljejo močne zaviralce CYP2D6, oceno aktivnosti spremenimo na 0, ne glede na genotip CYP2D6. Pri njih veljajo priporočila za počasne presnavljalce (PM). Pri bolnikih, ki

jemljejo zmerne zaviralce CYP2D6, oceno aktivnosti, izračunano na osnovi diplotipa CYP2D6, pomnožimo z 0,5 in jim nato na osnovi kriterijev iz preglednice 2 določimo metabolni fenotip. Celotni seznam zaviralcev CYP2D6 (in drugih citokromov) je dostopen na spletni strani Medicinskega oddelka Univerze v Indiani (Department of medicine, Indiana University) (10). Zdravila so po kriterijih FDA klasificirana glede na jakost zaviranja (11). Trenutno ni znanih induktorjev CYP2D6, obstajajo pa dokazi, da lahko pride do povišanja encimske aktivnosti med nosečnostjo (12). Ker so v študijah ugotovili veliko interindividualno variabilnost, vezano na indukcijo CYP2D6 med nosečnostjo, priporočila za korekcijo ocene aktivnosti pri nosečnicah ne obstajajo. Znano je, da nosečnost ne vpliva na oceno aktivnosti nefunkcionalnih alelov CYP2D6.

3.3.1 Interakcija tramadol-paroksetin-fenotip CYP2D6 srednje hitri in počasni presnavljalci

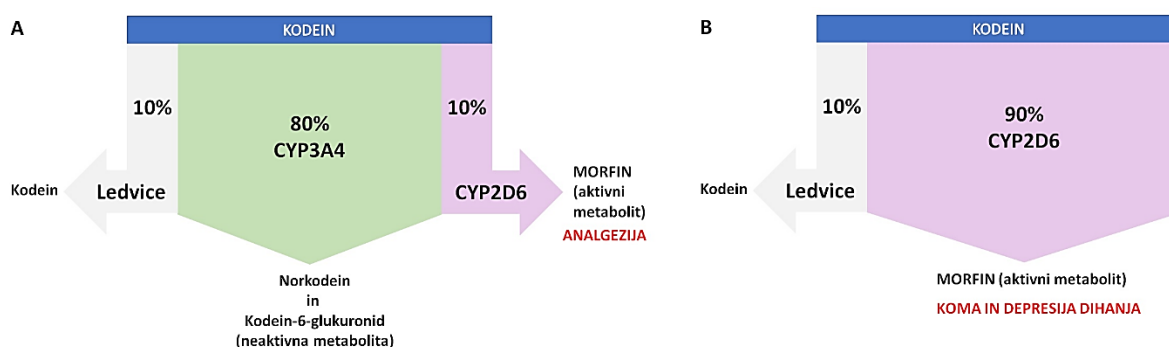
Pri sočasni terapiji z opioidnim analgetikom tramadolom in antidepresivom paroksetinom pride do izničenja vpliva genotipa CYP2D6 na učinkovitost analgezije s tramadolom. Paroksetin je namreč močan zaviralec CYP2D6, zato vpliv metabolnih fenotipov, povzročenih z genotipom CYP2D6, postane nepomemben za napoved odzivnosti na terapijo, saj imajo zaradi zaviranja CYP2D6 s paroksetinom vsi diplotipi CYP2D6 podoben metabolni profil kot počasni presnavljalci (PM) (slika 4). Razlika v znižanju površine pod (plazemsko koncentracijsko) krivuljo, angl. Area Under the Curve (AUC), O-desmetil-tramadola je najbolj izražena pri bolnikih z več funkcionalnimi aleli CYP2D6 (13).



Slika 4. Koncentracija aktivnega metabolita tramadola v odvisnosti od časa pri različnih metabolnih fenotipih CYP2D6, z in brez koterapije s paroksetinom. Prirejeno po Stamer et al. (13). IM – srednje hitri presnavljalci, NM – normalno hitri presnavljalci, UM – zelo hitri presnavljalci.

3.3.2 Interakcija kodein-klaritromicin ali vorikonazol-fenotip CYP2D6 zelo hitri presnavljalci

Do še kompleksnejše interakcije pride, če se zdravilo presnavlja preko več metabolnih poti, ki jih katalizirajo različni PE. Kodein se recimo do aktivnega metabolita morfina, ki deluje analgetično, presnavlja preko CYP2D6. Hkrati se ga 10 % izloči skozi ledvice v nespremenjeni obliki, 80 % pa se ga presnovi preko CYP3A4 do neaktivnih metabolitov (slika 5A). Če hkrati s kodeinom apliciramo še močan zaviralec CYP3A4 (npr. antibiotik klaritromicin ali antimikotik vorikonazol), se metabolizem kodeina preusmeri v celoti na CYP2D6, zato nastaja več morfina. Omenjena kombinacija zdravil je še posebno nevarna pri CYP2D6 UM, saj pri njih koncentracije morfina dosežejo tudi od 20- do 80-krat večje koncentracije v krvi od pričakovanih terapevtskih, kar lahko privede do kome in depresije dihanja ter smrti (slika 5B) (14).



Slika 5: Interakcija kodein-klaritromicin/vorikonazol-CYP2D6 UM. A.: Metabolizem kodeina pri normalno hitrem presnavljalcu CYP2D6 brez sočasne terapije. B.: Metabolizem kodeina pri zelo hitrem presnavljalcu CYP2D6 ob sočasni terapiji s klaritromicinom ali vorikonazolom (14).

4 SKLEP

Genetska sestava posameznika ima pomemben vpliv ne samo na metabolizem posameznih zdravil in odziv na terapijo, ampak tudi na moč interakcij med zdravili. Interakcije med zdravili imajo večji vpliv pri normalno hitrih presnavljalcih (največji pri UM) kot pri zmerno hitrih in počasnih presnavljalcih. Interakcije zdravilo-zdravilo-gen imajo veliko večji vpliv na odziv na terapijo kot interakcije med zdravili. Kompleksne interakcije zdravilo-zdravilo-gen so tako lahko usodnejše za bolnika kot interakcije zdravilo-zdravilo, hkrati pa jih je veliko težje napovedati. Kompleksne interakcije zdravilo-zdravilo-gen lahko napovemo z različnimi bioinformatičnimi orodji. Primer prosto dostopnega orodja je DDI predictor (15).

Obstajata dva pristopa k farmakogenetskemu testiranju, in sicer predterapevtsko in preventivno testiranje. Pri prvem testiramo manjše število genov in ga izvedemo samo pred pričetkom terapije ali med terapijo z določenim zdravilom. Informacijo farmakogenetskega testiranja uporabimo takoj. Preventivno testiranje večjega števila (panela) genov izvedemo pri zdravih posameznikih, ki še nimajo predpisanega zdravila. Informacijo farmakogenetskega testiranja uporabimo v prihodnosti, če se pri posamezniku pokaže potreba po jemanju določenega zdravila. Za prvi pristop uporabljamo enostavne genotipizacijske metode (npr. hidrolizirajoče TaqMan sonde), za drugega pa kompleksnejše metode, kot je sekvenciranje naslednje generacije (NGS).

V Sloveniji izvajamo izključno predterapevtsko farmakogenetsko testiranje, med drugim tudi v Laboratoriju za molekularno diagnostiko UL FFA, ki ima dovoljenje za delo Ministrstva za zdravje, ter Laboratoriju za farmakogenetiko UL MF, ki kot podizvajalec za tovrstne preiskave sodeluje z različnimi bolnišnicami.

5 LITERATURA

1. Pirmohamed M. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. Br J Clin Pharmacol 2001; **52** (4): 345-7.
2. van der Wouden CH, van Rhenen MH, Jama WOM, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM, Konta L, Schwab M, Swen JJ, and Guchelaar HJ. *Development of the PGx-Passport: A Panel of Actionable Germline Genetic Variants for Pre-Emptive Pharmacogenetic Testing*. Clin Pharmacol Ther 2019; **106** (4): 866-873.
3. Ingelman-Sundberg M, *Drug-Metabolising Enzymes: Genetic Polymorphisms*, in *Encyclopedia of Life Sciences*. 2011, John Wiley & Sons: Chichester.
4. Li J, Zhang L, Zhou H, Stoneking M, and Tang K. *Global patterns of genetic diversity and signals of natural selection for human ADME genes*. Hum Mol Genet 2011; **20** (3): 528-40.
5. Sim SC, Kacevska M, and Ingelman-Sundberg M. *Pharmacogenomics of drug-metabolizing enzymes: a recent update on clinical implications and endogenous effects*. Pharmacogenomics J 2013; **13** (1): 1-11.
6. Hocum BT, White JR, Jr., Heck JW, Thirumaran RK, Moyer N, Newman R, and Ashcraft K. *Cytochrome P-450 gene and drug interaction analysis in patients referred for pharmacogenetic testing*. Am J Health Syst Pharm 2016; **73** (2): 61-7.
7. Verbeurgt P, Mamiya T, and Oesterheld J. *How common are drug and gene interactions? Prevalence in a sample of 1143 patients with CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 genotyping*. Pharmacogenomics 2014; **15** (5): 655-65.
8. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Callaghan JT, Samer CF, Klein TE, Haidar CE, Van Driest SL, Ruano G, Sangkuhl K, Cavallari LH, Muller DJ, Prows CA, Nagy M, Somogyi AA, and Skaar TC. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy*. Clin Pharmacol Ther 2021; **110** (4): 888-896.
9. Giacomini KM, Krauss RM, Roden DM, Eichelbaum M, Hayden MR, and Nakamura Y. *When good drugs go bad*. Nature 2007; **446** (7139): 975-7.
10. Department of medicine IU. *Drug Interactions Flockhart Table*. cited 2023 12.4.; Available from: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>.
11. (FDA) Fada. *Drug Development and Drug Interactions | Table of Substrates, Inhibitors and Inducers*. cited 2023 12.4.; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers#classInhibit>.
12. Heikkinen T, Ekblad U, Palo P, and Laine K. *Pharmacokinetics of fluoxetine and norfluoxetine in pregnancy and lactation*. Clin Pharmacol Ther 2003; **73** (4): 330-7.
13. Stamer UM, Musshoff F, Kobilay M, Madea B, Hoeft A, and Stuber F. *Concentrations of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes*. Clin Pharmacol Ther 2007; **82** (1): 41-7.
14. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, and Desmeules J. *Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism*. N Engl J Med 2004; **351** (27): 2827-31.
15. University Claude Bernard Lyon F. *DDI Predictor*. cited 2023 12.4.; Available from: <https://www.ddi-predictor.org/>.

KLINIČNO POMEMBNE INTERAKCIJE ZDRAVIL S HRANO

Ana Banović Koščak, mag. farm., spec. klin. farm.
Goriška lekarna Nova Gorica

Povzetek

Med zdravili in hrano lahko pride do različnih interakcij, med katerimi so nekatere klinično nepomembne, druge pa lahko življenjsko ogrožajoče. Vpliv hrane na peroralno biološko uporabnost zdravila je rezultat kompleksnega medsebojnega delovanja zdravilne učinkovine, formulacije zdravila, fiziologije prebavnega trakta in sestave obroka hrane. Neposredni vplivi hrane na biološko uporabnost zdravil so možni na nivoju sproščanja, absorpcije in predsistemskega metabolizma zdravilne učinkovine. Zaradi tveganja, ki ga možna interakcija med hrano in zdravilom prinaša, in potrebe po pravilni interpretaciji klinične pomembnosti le-te je ocena vpliva hrane na biološko uporabnost zdravila sedaj sestavni del dokumentacije za registracijo novega zdravila za uporabo v humani medicini. Vsa priporočila v zvezi s časovnim zaporedjem zaužitja zdravila glede na hrano naj bi bila podana z namenom zmanjšanja variabilnosti izpostavljenosti zdravilu in doseganja optimalnega terapevtskega učinka.

1 UVOD

Vnos hrane vodi do različnih sprememb fizioloških stanj v prebavnem traktu, kar lahko vpliva na farmakokinetiko zdravila. Hrana lahko vpliva na biološko uporabnost (BU) zdravil tako, da upočasni čas praznjenja želodca, spremeni pH v prebavilih, stimulira izločanje žolča, poveča pretok krvi v jetrih ali spremeni metabolizem zdravilne učinkovine (ZU) v lumnu prebavnega trakta (1). Interakcije med hrano in zdravili vplivajo na farmakokinetiko in farmakodinamiko ZU.

Farmakodinamične interakcije potekajo na nivoju mehanizma delovanja ZU. Pri njih gre za interakcijo ZU in specifične komponente hrane, ki se sistemsko absorbira. Lahko gre za kompetitivne interakcije med ZU in hrano za ista receptorska mesta ali za vpletanje obeh v iste biokemijske mehanizme. Posledice so pogosto klinično pomembne in v številnih primerih je edina rešitev izključitev določenih hranil iz prehrane oz. dosledno upoštevanje ustrezne diete (2).

Farmakokinetične interakcije med hrano in zdravili lahko potekajo na nivoju vseh farmakokinetičnih procesov po aplikaciji zdravila. Neposredni vplivi hrane na BU zdravil so možni v fazah sproščanja, absorpcije in predsistemskega metabolizma. Večinoma so precej nespecifični in so direktna posledica spremenjenih pogojev v prebavnem traktu po zaužitju hrane. Določena specifičnost je značilna za interakcije na nivoju aktivnega transporta v procesu absorpcije in na nivoju zaviranja in indukcije encimov v sklopu predsistemskega metabolizma. Klinično pomembne farmakokinetične interakcije lahko pomembno spremenijo BU zdravila ter posledično njihov terapevtski učinek in varnost. Včasih je treba določeno vrste hrane popolnoma izključiti iz prehrane bolnika (npr. grenivkin sok sočasno s ciklosporinom, simvastatinom ali lerkanidipinom), v večini primerov pa zadostuje že upoštevanje

ustreznega režima odmerjanja glede na zaužitje hrane (npr. na tešče, po mastnem obroku, po lahkem obroku) (2).

2 VPLIV HRANE NA POGOJE V PREBAVNEM TRAKTU IN POSLEDIČNO BIOLOŠKO UPORABNOST ZDRAVIL

Med komponentami zdravila in hrano lahko pride do fizikalno-kemijskih interakcij, lahko pa se zaradi prisotnosti hrane spremenijo fiziološki pogoji v prebavnem traktu. Ravno tako so fiziološki pogoji v prebavnem traktu različni v odsotnosti in prisotnosti hrane, zato potekajo procesi, katerim sta izpostavljeni farmacevtska oblika in ZU v prisotnosti hrane, drugače kot v praznem prebavnem traktu (3). Sestava in kalorična vrednost obroka, prostornina in temperatura obroka lahko povzročijo v prebavnem traktu spremembe fizioloških pogojev, kar vpliva na čas prehoda zdravila, raztapljanje in njegovo BU (4).

2.1 Viskoznost in konsistenca medijev v lumnu prebavnega trakta

Komponente hrane lahko spremenijo viskoznost in konsistenco vsebine v lumnu prebavnega trakta. Prisotnost hrane v želodcu poveča viskoznost, samo povečanje pa je odvisno od zaužitega obroka. S časom po zaužitju obroka se nato viskoznost hitro zmanjšuje zaradi redčenja z želodčnim sokom. Sprememba viskoznosti lahko vpliva na mehanizem razpada farmacevtske oblike in sproščanje ZU. Če zdravilo zaužijemo skupaj s trdnim ali visoko viskoznim obrokom, lahko hrana predstavlja fizično bariero in oteži dostop ZU do mesta absorpcije (5).

2.2 Motiliteta prebavnega trakta in čas praznjenja želodca

V praznem želodcu poteka stalna motorična aktivnost v ciklih, ki trajajo približno 2 uri. Vsak cikel je sestavljen iz štirih faz, praznjenje želodca poteka le v tretji fazi. Če zdravilo zaužijemo z majhnim volumnom tekočine na prazen želodec, lahko zapusti želodec že po nekaj minutah ali pa se v njem zadrži do dveh ur – odvisno od faze, v kateri je bilo aplicirano (3).

Vnos hrane spremeni vzorec gibanja miškulature, ki je drugačna v vsakem delu prebavnega trakta, kar lahko vpliva na raztapljanje in absorpcijo zdravil. Še posebej izrazita je razlika v gibanju miškulature želodca v stanju na tešče in po zaužitju hrane. Gre za spremembo frekvence in intenzitete kontrakcij, ki so stalne in enakomerno močne, vse dokler je hrana v želodcu, za razliko od ciklusov tipičnih vzorcev gibanja, ki se odvijajo v praznem želodcu. Posledično je farmacevtska oblika v želodcu s hrano izpostavljena drugačnim mehanskim vplivom in se v njem zadržuje dlje časa. Vpliv hrane na prehode farmacevtskih oblik je manj izrazit v nadaljevanju prebavnega trakta, saj se časi prehodov skozi tanko črevo (~ 3–4 ure) po obroku le malo razlikujejo od časov prehodov pri jemanju na tešče (4, 5).

Tako prisotnost hrane in motiliteta želodca ob tem imata lahko ključno vlogo pri delovanju farmacevtskih oblik s prirejenim sproščanjem. Stopnja erozije tablet s prirejenim sproščanjem je različna pri dajanju formulacije na tešče in po jedi zaradi različnih vzorcev gibljivosti želodca. V polnem želodcu lahko mehanska obremenitev zaradi kontrakcij povzroči hitrejšo erozijo (4).

2.3 pH želodčnega medija

Zaužitje hrane lahko dvigne pH želodca tudi do vrednosti 7, vendar se istočasno prične povečano izločanje želodčne kisline, zaradi česar se pH želodca počasi vrne na vrednost na tešče (pH med 1 in 3). Poleg tega je ob prisotnosti hrane pH v distalnem delu želodca nižji kot v proksimalnem. Ob prisotnosti hrane se tudi variabilnost vrednosti pH v želodcu poveča, tako da zaužitje farmacevtske oblike z obrokom ali po le-tem še ne pomeni, da ta sploh ne bo izpostavljena nizkemu pH oz. je zelo težko točno predvideti, kakšnim vrednostim pH bo zdravilo izpostavljeno ob različnih časih zadrževanja v želodcu (4, 6).

2.4 Izločanje žolča

Po zaužitju hrane se poveča izločanje žolča z namenom solubilizacije maščobnih komponent hrane, s tem pa se hkrati zmanjša tudi površinska napetost prebavnih sokov v zgornjem delu prebavnega trakta. Če s hrano zaužijemo tudi farmacevtsko obliko s slabo topno ZU, lahko v večini primerov pričakujemo solubilizacijo ZU in posledično povečano raztapljanje ter absorpcijo, še posebej ob uživanju hrane z visoko vsebnostjo maščob (3, 4).

2.5 Pretok krvi v jetrih in predsistemski metabolizem

Predvidevamo, da lahko hrana poveča pretok krvi v jetrih za 20–60 %, običajno v 40–80 minutah po obroku; ta vpliv traja do tri ure. Vpliv povečane prekrvavljeneosti jeter je najbolj izražen pri učinkovinah s hitro in obsežno absorpcijo, ki se v velikem obsegu presnavljajo s prvim prehodom skozi jetra. Povečan pretok krvi v jetrih poveča očistek ZU z visokim ekstrakcijskim razmerjem, posledično se zmanjša učinek prvega prehoda skozi jetra in poveča BU (npr. propranolol, ivabradin). Glede na to, da povečan pretok krvi v jetrih, ki ga povzroči hrana, traja do tri ure, vpliv hrane na BU zdravilnih učinkovin z obsežnim metabolizmom prvega prehoda ni klinično pomemben. Vendar je za zmanjšanje nihanj v izpostavljenosti zdravilu priporočljivo konsistentno jemanje (vedno na prazen želodec ali vedno s hrano) (1, 7).

Nekatere vrste hrane vsebujejo spojine, ki lahko zavirajo ali inducirajo metabolične encime. Če hkrati jemljemo ZU, ki so substrati teh encimov, pride do spremembe v obsegu njihovega metabolizma in posledično do spremembe BU. Enterociti v tankem črevesu so običajno prvo mesto presnove peroralno zaužitih zdravil. CYP3A in CYP2C9 predstavljata več kot 95 % vseh izoencimov CYP450 (CYP) v tankem črevesu. Vendar je treba opozoriti, da so encimi CYP, ki so pomembni za presnovo zdravil, različno razporejeni vzdolž tankega črevesa in so številčnejši od encimov CYP v jetrih (8).

Črevesni metabolizem z encimi CYP3A prispeva k metabolizmu prvega prehoda številnih zdravil (npr. ciklosporin, verapamil, midazolam, takrolimus, simvastatin ali nifedipin). Interakcije povzroča grenivkin sok, katerega komponente zavirajo CYP3A4, s tem se zmanjša metabolizem in hkrati povišajo plazemske koncentracije številnih učinkovin, ki so substrati tega encima. Ta učinek so opazili tudi, če je bila grenivka zaužita 24 ur pred aplikacijo zdravila. Grenivka zavira le CYP3A4 v steni črevesa, medtem ko na isti encim v jetrih nima vpliva, zato je v večini primerov ta učinek omejen na peroralno jemanje zdravila. Vpliv grenivke na absorpcijo lahko torej

pričakujemo predvsem pri tistih učinkovinah, ki se močno predsistemske metabolizirajo (2, 4, 9).

2.6 Vpliv na aktivni transport

Enterociti vsebujejo tudi veliko različnih prenašalnih proteinov, ki sodelujejo v procesu absorpcije in izločanja hranil. Molekule zdravil lahko uporabijo identične poti do sistemskega krvnega obtoka, interakcije med hrano in zdravili na tej ravni so neizogibne (2).

Organske anionske prenašalne polipeptide (OATP), ki so privzemni prenašalci endogenih snovi in ZU, najdemo tako v črevesju kot v jetrih. Prenášalci OATP2B1 in v manjši meri OATP1A2 so prisotni na apikalni membrani enterocitov in so lahko zelo vpleteni v absorpcijo hranil in zdravil v prebavnem traktu (npr. statini, feksofenadin, midazolam, montelukast). Tako lahko grenivkin sok, ki je zaviralec OATP, zmanjša absorpcijo in BU sočasno zaužitih zdravil (4).

P-glikoprotein (P-gp) je najbolj raziskan efluksni prenašalec in znan posrednik za klinično pomembne interakcije med hrano in zdravili. Ta prenašalec najdemo v številnih tkivih, čeprav je v kontekstu medsebojnega delovanja hrane in zdravil najpomembnejša izrazita prisotnost v enterocitih (10). Grenivkin sok kot zaviralec P-gp lahko poveča absorpcijo in posledično BU substratov P-gp, kot je ciklosporin (4, 11).

3 RAZISKAVE KLINIČNO POMEMBNIH INTERAKCIJ MED ZDRAVILI IN HRANO V FAZI RAZVOJA ZDRAVIL

Ameriška Uprava za hrano in zdravila (ang. *Food and Drug Administration*; FDA) je že leta 2002 izdala smernice za določanje vpliva hrane na BU novih originatorskih zdravil. S tem ocenimo učinke hrane na hitrost in obseg absorpcije zdravila, ko zdravilo jemljemo po obroku v primerjavi z jemanjem zdravila na tešče. Tako je dosežena standardizacija postopkov v času kliničnega preskušanja zdravil, kar omogoča tudi boljše razumevanje vpliva hrane na absorpcijo in BU zdravil (12, 13). Leta 2012 je tudi Evropska agencija za zdravila (ang. *European Medicines Agency*; EMA) smernice v veliki meri uskladila priporočilom FDA (14).

3.1 Standardizirani obrok

Predvidevamo, da so učinki hrane na BU največji, če zdravilo vzamemo kmalu po zaužitju obroka. Poleg tega bodo obroki z visoko vsebnostjo maščob imeli največji vpliv na fiziologijo prebavil in s tem na BU ZU, zato je treba ta vpliv raziskati kot najslabši možni scenarij jemanja zdravil. Tako je v obeh smernicah za preiskovanje medsebojnega delovanja zdravil in hrane podan predlog standardiziranega obroka z visoko vsebnostjo maščob (800–1000 kcal, od tega 500–600 kcal iz maščob, 150 kcal iz beljakovin in 250 kcal iz ogljikovih hidratov). Tipični standardni testni obrok je lahko sestavljen iz dveh jajc, ocvrtih na maslu, dveh trakov slanine, dveh rezin toasta z maslom, 100 g rjavega krompirja in 240 ml polnomastnega mleka. Zamenjave v tem testnem obroku so možne, če obrok zagotavlja podobne količine kalorij iz beljakovin, ogljikovih hidratov in maščob ter ima primerljivo količino in viskoznost obroka (12, 14). Navedeni standardizirani obrok predstavlja splošni standard za raziskave učinka

hrane na BU zdravil – večina farmakokinetičnih podatkov o vplivu hrane, ki so bili objavljeni v zadnjih 15 letih, temelji na tem obroku (4).

3.2 Standardni postopek izvajanja raziskav

Za določanje vpliva hrane na BU je priporočena randomizirana navzkrižna raziskava z enkratnim odmerkom, pri čemer zdravilo v dveh ločenih obdobjih raziskave vzamemo enkrat na tešče in drugič po jedi. Navedeno velja za peroralna zdravila s takojšnjim ali prirejenim sproščanjem ZU (12, 14). Na tešče zdravilo zaužijemo z 240 ml vode po 10-urnem postu, po jedi pa v 30 minutah po začetku zaužitja obroka. Preiskovanci se morajo vzdržati hrane vsaj 4 ure po odmerku zdravila. Vodo lahko dovolimo po želji, razen eno uro pred aplikacijo zdravila in eno uro po le-tej. Preiskovanci morajo zaužiti standardizirane obroke hrane, razporejene ob istem času v vsakem obdobju raziskave (12, 14).

Raziskave izvajamo na zdravih prostovoljcih, izbranih iz splošne populacije, oz. na populaciji bolnikov, če varnostni pomisleki preprečujejo vključitev zdravih oseb. Najmanj 12 preiskovancev mora zaključiti raziskavo, da je dosežena ustrezna moč za statistično oceno učinkov hrane na BU (12).

Če bo zdravilo priporočljivo jemati z obrokom, so priporočljive dodatne študije o učinkih zmernega obroka, ki je ravno tako standardiziran (400–500 kcal, pri čemer maščobe prispevajo k pribl. 150 kcal). Če je vpliv hrane zelo velik, je priporočljivo raziskati tudi vpliv obroka bogatega z ogljikovimi hidrati (14).

3.3 Interpretacija klinično pomembnih interakcij med zdravili in hrano

Vpliv hrane na BU zdravil ovrednotimo glede na spremembe farmakokinetičnih parametrov po zaužitju zdravila na tešče in po jedi. Primerjata se površini pod plazemsko krivuljo (AUC_{0-t}) in maksimalni plazemski koncentraciji (C_{max}), včasih pa tudi čas, potreben za doseg maksimalne plazemske koncentracije (t_{max}), čas zamika (t_{lag}) za farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem in terminalni razpolovni čas ($t_{1/2}$). Končna ocena vpliva hrane temelji na 90-% intervalu zaupanja razmerij geometričnih sredin AUC oz. C_{max} po jemanju zdravila po jedi in na tešče. Če so intervali zaupanja izven območja sprejemljivosti (< 80 % in > 125 %), je vpliv hrane klinično pomemben (12, 14). Glede na razmerje AUC , ugotovljeno po jemanju zdravila po obroku in na tešče, ločimo pozitivne (povečana peroralna BU, npr. rivaroksaban) in negativne (zmanjšana peroralna BU, npr. bisfosfonati, perindopril) učinke hrane na zdravila (12).

4 PRIMERI KLINIČNO POMEMBNIH INTERAKCIJ ZDRAVIL S HRANO

4.1 Vpliv hrane na farmacevtsko obliko

4.1.1 Zaviralci protonske črpalke (ZPČ)

Hrana povzroča farmakokinetične in farmakodinamične reakcije z ZPČ (15).

ZPČ so predzdravila, ki se absorbirajo v dvanajstniku in nato difundirajo iz krvnega obtoka v parietalne celice, kjer se aktivirajo v kislem okolju parietalnih celic. Da bi se izognili prezgodnji aktivaciji v želodcu po peroralni uporabi, ZPČ vgrajujemo v gastrozistentne (GR) farmacevtske oblike z zapoznelim sproščanjem, ki varno

prenašajo učinkovino do mesta njihove absorpcije v črevesju (15, 16). ZPČ je zato treba jemati na tešče, saj bi ob drugačnem jemanju lahko ob višjem pH v želodcu prišlo do raztapljanja gastrozistentne obloge, sproščanja ZU v želodcu in njegove prezgodnje aktivacije. To bi vodilo do neučinkovitosti zdravila.

ZPČ so najučinkovitejši, ko so parietalne celice postprandialno stimulirane za izločanje kisline. Ker je količina H^+ , K^+ -ATP-aze, prisotne v parietalnih celicah, največja po dolgotrajnem postu, je priporočeno jemanje ZPČ pred prvim dnevnim obrokom, torej zjutraj na tešče (16). Drugačno jemanje bi vodilo v manjšo učinkovitost zdravljenja z ZPČ.

4.1.2 Acetilsalicilna kislina

Zdravila z acetilsalicilno kislino v jakosti 100 mg, ki jo uporabljamo za preprečevanje tromboemboličnih dogodkov, so pogosto v GR farmacevtski obliki. Če GR tableto zaužijemo na tešče, se acetilsalicilna kislina ne bo sprostila v želodcu, ampak v bazičnem okolju črevesja. S tem se izognemo lokalnemu draženju želodca, ki ga lahko povzroči acetilsalicilna kislina kot kislina. Kljub uporabi GR farmacevtske oblike pa ne zmanjšamo tveganja za druge gastrointestinalne (GIT) neželene učinke, kot so razjede GIT sluznic in s tem povezane krvavitve. Ti neželeni učinki so namreč posledica sistemskega delovanja acetilsalicilne kisline na zaviranje sinteze prostaglandinov in izostanek njihove zaščitne vloge. Vseeno je za zagotovitev ustreznega učinka GR tablete in boljše prenašanje zdravila najbolje vzeti tablete na tešče (17).

Acetilsalicilna kislina se po peroralnem jemanju hitro in popolnoma absorbira iz prebavil. Sočasno zaužitje hrane privede do zakasnitve absorpcije, hrana vpliva na hitrost absorpcije, ne pa na njen obseg. Zaradi povezave med celokupno izpostavljenostjo acetilsalicilne kisline v plazmi in njenim zaviralnim učinkom na agregacijo trombocitov, ki je ireverzibilno, zakasnitev absorpcije GR tablete ni pomembna pri kroničnem zdravljenju z nizkimi odmerki. Zaradi podobnih razlogov tudi čas dneva, v katerem vzamemo acetilsalicilno kislino, ne bo vplival na njeno učinkovitost.

4.2. Vpliv hrane na biološko uporabnost zdravil

4.2.1 Feksofenadin

Grenivkin sok zavira privzemni prenašalec OATP1A2 – ugotovljeno je, da pitje grenivkega soka lahko zniža plazemske koncentracije feksofenadina. V študijah na zdravih prostovoljcih je zaužitje feksofenadina (120 mg) z grenivkinim sokom (300 ml) zmanjšalo AUC_{0-8 h} za 52 % v primerjavi z zaužitjem z vodo. Pitje grenivkega soka 2 uri pred jemanjem feksofenadina je zmanjšalo AUC za 38 %, medtem ko grenivkin sok, zaužit 4 ure pred jemanjem feksofenadina, ni vplival na absorpcijo zdravila (18). Tako se medsebojnemu delovanju lahko izognemo, če svetujemo jemanje feksofenadina in uživanje grenivkega soka ločeno, vsaj v razmaku 4 ur (19).

4.2.2 *Rivaroksaban*

Klinična preskušanja jemanja rivaroksabana na tešče ali po obroku so pokazala, da uživanje hrane ne vpliva na absorpcijo 2,5 mg ali 10 mg tablet. Farmakokinetični parametri odmerkov do 10 mg rivaroksabana so bili sorazmerni z odmerkom in so imeli visoko peroralno BU neodvisno od hrane. S povečanjem odmerka rivaroksabana farmakokinetika ni več linearna in se BU zmanjšuje. To je izrazitejše pri jemanju rivaroksabana na tešče (20 mg, BU ~ 66 %) kot skupaj s hrano. Ugotovljeno je, da je absorpcija 20 mg rivaroksabana optimalna (BU ≥ 80 %) po jemanju z mastnim in kaloričnim obrokom. Iz tega razloga je treba tablete rivaroksabana 15 mg in 20 mg jemati s hrano (20).

4.2.3 *Kvetiapin*

Tablete kvetiapina s podaljšanim sproščanjem je treba jemati enkrat na dan na prazen želodec (vsaj eno uro pred obrokom). V študiji, ki je preučevala učinke hrane na BU kvetiapina, so odkrili, da zelo masten obrok statistično značilno poveča C_{max} in AUC za približno 50 % oziroma 20 %. V primerjavi s tem lahek obrok ni značilno vplival ne na C_{max} ne na vrednost AUC kvetiapina, zato je priporočeno jemanje tablet s podaljšanim sproščanjem brez hrane enkrat na dan (21).

4.2.4 *Lapatinib*

Vpliv hrane na farmakokinetični profil zaviralca tirozinske kinaze lapatiniba je v tem pogledu še posebej osupljiv primer, ki je sprožil veliko polemik glede priporočila način jemanja. V primerjavi z jemanjem na tešče se peroralna BU enkratnega odmerka 1500 mg lapatiniba v povprečju poveča za 325 % po zaužitju z visokokaloričnim standardnim obrokom. Tako je peroralna izpostavljenost ene tablete, zaužite s hrano, primerljiva z več kot štirimi tabletami, zaužitimi na tešče. Zaradi velikega vpliva hrane na BU in velike variabilnosti BU ob jemanju s hrano, je priporočeno, da lapatinib jemljemo na tešče (4). Podane so bile številne pobude za uporabo manjšega odmerka lapatiniba, zaužitega s hrano, ki pa ta trenutek niso še v uporabi v klinični praksi.

4.2.5 *Bisfosfonati*

Bisfosfonati imajo zelo nizko peroralno BU (povprečno 0,76 %). Jemanje s hrano ali večvalentnimi kationi lahko praktično izniči BU. Ugotovljeno je, da jemanje alendronata takoj po zajtrku ali 2 uri po le-tem zmanjša BU za 85–90 %. Dodatek kalcija v obroku v 1. ali 2. uri po odmerku ni povzročil dodatnega zmanjšanja BU v primerjavi s samimi obroki. Če zdravilo zaužijemo s kavo ali pomarančnim sokom, se prav tako zmanjša BU (na približno 60 %). Optimalna učinkovitost je bila dokazana z jemanjem alendronata na tešče, z navadno vodo, vsaj 30 minut do 2 uri pred zajtrkom (22, 23).

4.2.6 *Metotreksat*

Več poročil potrjuje, da so otroci dovzetnejši za vplive hrane na BU kot odrasli. Kot primer, hrana ni imela pomembnega vpliva na BU peroralnega metotreksata pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom in pri zdravih prostovoljcih, medtem ko so imeli bolniki z juvenilnim revmatoidnim artritisom večjo BU pri jemanju zdravila na tešče. Pri otrocih je tako priporočeno jemanje metotreksata na prazen želodec (5).

4.3 Vpliv hrane na čas nastopa učinka in prenosljivost zdravil

4.3.1 Metformin

Na začetku zdravljenja z metforminom so najpogostejši neželeni učinki slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba teka. Omenjeni neželeni učinki sicer v večini primerov spontano izzvenijo, vendar je z namenom boljšega prenašanja zdravil priporočena postopna titracija odmerka in jemanje metformina po obroku. Hrana zmanjša obseg absorpcije metformina in jo rahlo upočasni (40 % nižja C_{max} , 25-% zmanjšanje AUC in 35-minutno podaljšanje t_{max}) (24).

Pri bolnikih, ki tožijo za omenjenimi neželenimi učinki kljub jemanju metformina s hrano, je priporočeno jemanje tablet s podaljšanim sproščanjem. V tem primeru se absorpcija metformina bistveno upočasni (t_{max} je 7 ur), kar prispeva k boljši prenosljivosti jemanja metformina. Priporočeno je jemanje v enkratnem odmerku z večernim obrokom (25).

4.3.2 Karvedilol

Hrana upočasni absorpcijo karvedilola in prepreči pojav ortostatske hipotenzije, pri tem pa ne vpliva na BU karvedilola. Z namenom zmanjšanja tega neželenega učinka lahko priporočamo jemanje zdravila po jedi (26).

4.3.3 Analgetiki

Hrana lahko vpliva na hitrost absorpcije in čas doseganja C_{max} tako paracetamola kot tudi nesteroidnih protivnetnih zdravil (t_{max} na tešče < 4 ure, od 1,3- do 2,8-krat daljši t_{max} pri jemanju s hrano), vendar ne spremeni obsega absorpcije in njihove BU. Za doseganje hitre analgezije z enkratnim odmerkom lahko analgetike (paracetamol, ibuprofen, diklofenak, acetilsalicilna kislina in naproksen) jemljemo na prazen želodec. Pri dolgotrajnem rednem jemanju nesteroidnih protivnetnih zdravil je vseeno priporočljivo jemanje s hrano z namenom zmanjšanja neželenih učinkov v prebavilih (dispepsija), vendar s tem ne zmanjšamo tveganja za zaplete GIT (27, 28).

4.4. Posredni vpliv hrane na izpostavljenost

4.4.1 Memantin

Hrana lahko povzroči tudi spremembe pH urina zaradi procesov, kot je alkalizacija zaradi uživanja mleka ali zaradi čiste vegetarijanske prehrane, ali obratno zakisanost, ki jo povzroča prehrana, bogata z beljakovinami. Spremembe pH urina lahko spremenijo izločanje ZU skozi ledvice. V primeru alkalnega urina lahko pride do zmanjšane hitrosti izločanja memantina (4, 29).

5 SKLEP

Interakcije med hrano in zdravili imajo največkrat nespecifične mehanizme. Hrana spremeni pogoje v prebavnem traktu in tako lahko vpliva na sočasno aplicirana peroralna zdravila, ki so občutljiva na spremembe teh pogojev. Še vedno pa obstaja veliko zdravil, ki ne vstopajo v interakcije s hrano in jih lahko jemljemo neodvisno od obroka. Ali se bodo klinično pomembne interakcije s hrano pri določenem zdravilu pojavile ali ne in s kakšno hrano, lahko sicer z določeno verjetnostjo predvidimo z in

vitro vrednotenji, bistveno večjo težo pa imajo podatki, pridobljeni v *in vivo* pogojih, ki so sestavni del dokumentacije pri registraciji novega zdravila.

V praksi veliko bolnikov in zdravstvenih delavcev meni, da pomanjkanje opozorila ali nasveta o sočasnem jemanju zdravila s hrano ali pijačo pomeni, da interakcije ni. Prav tako pogosto ne štejemo za težavo drobljenja tablet ali odpiranja kapsul. Če so za zdravilo predpisani režim odmerjanja glede na uživanje hrane in/ali ustrezni ukrepi, povezani z določenimi vrstami hrane, moramo razmisliti, kaj je razlog za tak predpis in kakšne so posledice neupoštevanja tega nasveta. Včasih so stroge zahteve glede jemanja zdravil glede na hrano neosnovane, pri večini zdravil pa je njihovo neupoštevanje lahko vzrok za neučinkovitost ali neželene učinke zdravljenja.

6 LITERATURA

1. Jing-He Y. Food Effect on Oral Bioavailability: Old and New Questions. *Clinical Pharmacology in Drug Development* 2017; 6 (4): 323-30.
2. Felicijan T, Bogataj M. Biofarmacevtski vidiki interakcij med hrano in zdravili. *Farm Vest* 2018; 69: 75-80.
3. Fleisher D, Li C, Zhou Y et al. Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36(3): 233-54.
4. Koziolok M, Alcaro S, Augustijns P et al. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group. *Euro J Pharm Sci* 2019; 134: 31-59.
5. Singh BN. Effects of food on clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37(3): 213-55.
6. Dressman JB, Bass P, Ritschel WA. Gastrointestinal parameters that influence oral medications. *J Pharm Sci* 1993; 82(9): 857-72.
7. Olanoff LS, Walle T, Cowart TD et al. Food effects on propranolol systemic and oral clearance: Support for a blood flow hypothesis. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40(4): 408-14.
8. Paine MF, Hart HL, Ludington SS et al. The human intestinal cytochrome P450 “pie”. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 880-6.
9. Kane GC, Lipsky JJ. Drug-Grapefruit Juice Interactions. *Mayo Clinic Proceedings* 2000; 75(9): 933-42.
10. Marchetti S, Mazzanti R, Beijnen JH, Schellens JHM. Concise review: clinical relevance of drug drug and herb drug interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Oncologist* 2007; 12: 927-41.
11. Centralna baza zdravil. Sandimmun Neoral 100 mg/ml peroralna raztopina. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/1758AE91B205D44FC12579C2003F5924/\\$File/s-027404.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/1758AE91B205D44FC12579C2003F5924/$File/s-027404.pdf). Datum dostopa: 14.4.2023.
12. U.S. Food and drug administration. Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. FDA 2002.
13. U.S. Food and drug administration. Drugs FDA Glossary of Terms <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drugsfda-glossary-terms>. Datum dostopa: 14.4.2023.
14. European Medicines Agency. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). EMA 2012.
15. Wiesner A, Zwolinska-Wcislo M, Pasko P. Effect of Food and Dosing Regimen on Safety and Efficacy of Proton Pump Inhibitors Therapy – A Literature Review. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 3527.

16. Wolfe MM. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. UpToDate 2022; https://www.uptodate.com/contents/proton-pump-inhibitors-overview-of-use-and-adverse-effects-in-the-treatment-of-acid-related-disorders?search=Dose%20and%20timing%20of%20administration%20PPIs&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#. Datum dostopa: 16.5.2023.
17. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Aspirin protect 100 mg gastrorezistentne tablete. <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/115D8FFCD33E79C1C12579EC001FFAB6?opendocument>. Datum dostopa: 14.4.2023.
18. Glaeser H, Bailey DG, Dresser GK et al. Intestinal drug transporter expression and the impact of grapefruit juice in humans. Clin Pharmacol Ther 2007; 81: 362-70.
19. Lexicomp® Drug Interactions. https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist. Datum dostopa: 14.4.2023.
20. Rivaroksaban: Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M, Mueck W. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. Int J Clin Pharmacol Ther 2013; 51(7):549-61.
21. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Seroquel SR 200 mg tablete s podaljšanim sproščanjem. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/EF8B53E7ADD15EE0C12579C2003F691F/\\$File/s-026244.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/EF8B53E7ADD15EE0C12579C2003F691F/$File/s-026244.pdf). Datum dostopa: 14.4.2023.
22. Gertz BJ, Holland SD, Kline WF et al. Studies of the oral bioavailability of alendronate. Clin Pharmacol Ther 1995; 58(3): 288-98.
23. Porras AG, Holland SD, Gertz BJ. Pharmacokinetics of Alendronate. Clin Pharmacokinet 1999; 36 (5): 315-28.
24. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Glucophage 500 mg filmsko obložene tablete. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/4E1BA339E6DA4724C12579C2003F535F/\\$File/s-027099.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/4E1BA339E6DA4724C12579C2003F535F/$File/s-027099.pdf). Datum dostopa: 14.4.2023.
25. Electronic medicines compendium. Glucophage SR 500 mg prolonged release tablets. Summary of Product Characteristics. Merck 2022; <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6298/smpc#gref>. Datum dostopa: 14.4.2023.
26. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Coryol 12,5 mg tablete. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/D39863F2EAFE72E7C12579C2003F5E7F/\\$File/s-023453.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/D39863F2EAFE72E7C12579C2003F5E7F/$File/s-023453.pdf). Datum dostopa: 14.4.2023.
27. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S. Effects of food on pharmacokinetics of immediate release oral formulations of aspirin, dipyrrone, paracetamol and NSAIDs - a systematic review. Br J Clin Pharmacol 2015; 80(3): 381-8.
28. Faisal AU, Hasan SMF, Naqvi BS, Hassan F. Studies of food drug interactions. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences 2010; 23 (3): 313-20.
29. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ebixa 20 mg filmsko obložene tablete. <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/684394A827651B27C12579EC00200167?opendocument>. Datum dostopa: 14.4.2023.

KLINIČNO POMEMBNE INTERAKCIJE NEPOSREDNIH PERORALNIH ANTIKOAGULANTOV

Veronika Pelicon, mag. farm., spec. klin. farm.
Klinika Golnik

Povzetek

V peroralnem antikoagulacijskem zdravljenju venskih tromboembolizmov (VTE) in preprečevanju tromboemboličnih dogodkov ob atrijski fibrilaciji (AF) so neposredni peroralni antikoagulant (NOAK) v zadnjih dveh desetletjih prevzeli primat zaviralcem vitamina K. V slovenskem prostoru so trenutno dostopni apiksaban, edoksaban in rivaroksaban, zaviralci faktorja Xa, in dabigatran, neposredni zaviralec trombina. Pri vseh NOAK lahko pričakujemo farmakokinetične interakcije na nivoju prenašalnih proteinov, zlasti P-glikoproteina. Citokromi, predvsem CYP3A4, pa imajo pomembno vlogo pri presnovi apiksabana in rivaroksabana. Pri pregledu interakcij s sočasno terapijo ob zdravljenju z NOAK moramo biti zelo pozorni tudi na morebitne farmakodinamične interakcije.

1 UVOD

Neposredni peroralni antikoagulant (NOAK) so si v zadnjih dveh desetletjih z veliko hitrostjo utrdili svoje mesto v klinični praksi. V peroralnem antikoagulacijskem zdravljenju venskih tromboembolizmov (VTE) in preprečevanju tromboemboličnih dogodkov ob atrijski fibrilaciji (AF) so NOAK prevzeli primat zaviralcem vitamina K (acenokumarol, varfarin). V slovenskem prostoru so trenutno dostopni apiksaban, edoksaban in rivaroksaban, zaviralci faktorja Xa, in dabigatran, neposredni zaviralec trombina.

Pri zaviralcih vitamina K je zaradi velikega vpliva hrane, ki vsebuje vitamin K, vpliva fizioloških in patofizioloških stanj ter interakcij s sočasno terapijo antikoagulacijski učinek težko predvidljiv, zato je potrebno pogosto rutinsko laboratorijsko spremljanje učinka (INR) in prilagajanje odmerka. Prednosti NOAK so kratek razpolovni čas, hiter nastop in prenehanje delovanja ter manjši vpliv hrane in sočasne terapije na njihovo aktivnost. Bolj predvidljiv antikoagulacijski učinek NOAK omogoča uporabo fiksnih odmerkov brez potrebe po rutinskem spremljanju koagulacije. Zaradi teh prednosti in hkrati primerljive ali celo superiorne učinkovitosti in varnosti v primerjavi z varfarinom pri preprečevanju in zdravljenju VTE ali preprečevanju embolije pri AF so NOAK hitro prevzeli glavno vlogo v peroralnem antikoagulacijskem zdravljenju (1, 2). Interakcij s sočasno terapijo je pri NOAK sicer manj kot pri varfarinu, vendar so še vedno lahko prisotne. Dejstvo, da rutinskega laboratorijskega spremljanja učinka pri NOAK ne izvajamo, je tako včasih prej slabost kot prednost.

2 FARMAKOKINETIKA NEPOSREDNIH PERORALNIH ANTIKOAGULANTOV

Za ustrezno interpretacijo možnih farmakokinetičnih interakcij z NOAK moramo najprej dobro poznati njihovo farmakokinetiko in razumeti razlike med posameznimi

NOAK. Farmakokinetične lastnosti posameznih NOAK so povzete v Preglednici 1 (3–10).

Preglednica 1: Farmakokinetika NOAK (3–10).

	Dabigatran	Apiksaban	Edoksaban	Rivaroksaban
Biološka uporabnost	od 3 do 7 % hrana ne vpliva	50 % hrana ne vpliva	62 % hrana ne vpliva	15/20 mg tabl. 66 % na tešče, 100 % s hrano
Predzdravilo	DA: dabigatran eteksilat	NE	NE	NE
Izločanje nespremenjeno skozi ledvice	80 %	27 %	50 %	33 %
AUC_{led}/AUC	6,3x	1,5x	1,7x	1,6x
Substrat P-gp	Predzdravilo DA, dabigatran NE	DA	DA	DA
Substrat BCRP	ni podatka	DA	ni podatka	DA
Substrat CYP3A4	NE	DA (≈ 20 %)*	NE (< 4 %)*	DA (≈ 30 %)*
Razpolovni čas	12–17 h	12 h	10–14 h	5–9 h (mladi) 11–13 h (starejši)

*delež absorbiranega NOAK, ki se presnavlja preko CYP3A4.

Okrajšave: AUC, izpostavljenost pri osebah z normalno ledvično funkcijo (očistek kreatinina > 80 mL/min); AUC_{led}, izpostavljenost pri osebah s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15–29 mL/min); BCRP, ang. *breast cancer resistance protein*; CYP3A, citokrom p450 3A; P-gp, p-glikoprotein; tabl., tableta.

2.1 Dabigatran

Dabigatran (Pradaxa®) je edini NOAK, ki se nahaja v farmacevtski obliki predzdravila (dabigatran eteksilat). Slednji se absorbira iz prebavil v predsistemiški krvni obtok, kjer ga esteraza s hidrolizo v celoti pretvori v dabigatran, ki je aktivna oblika zdravila v plazmi. Absolutna biološka uporabnost dabigatrana je majhna, in sicer od 3 do 7 %, hrana pa nanjo ne vpliva. Kapsul z dabigatran eteksilatom ne smemo odpirati, saj se biološka uporabnost pelet brez ovojnice pomembno poveča, in sicer po enkratnem odmerku za 75 %, v stanju dinamičnega ravnovesja pa za 37 %. Absorpcija dabigatran eteksilata je namreč odvisna od kislosti okolja. V kapsulah je formuliran skupaj z vinsko kislino, tako absorpcija ni odvisna od kislosti v gastrointestinalnem traktu (11). Predzdravilo dabigatran eteksilat je substrat za transportni protein p-glikoprotein (P-gp), medtem ko dabigatran ni. Interakcije preko P-gp bodo torej pri dabigatranu prisotne samo na nivoju predzdravila v prebavilih. Dabigatran se nespremenjen ali v obliki aktivnih konjugatov večinoma izloča skozi ledvice (80–87 %). Ob okrnjenem delovanju ledvic se zato izpostavljenost dabigatranu (AUC, ang. »area under the curve«) in razpolovni čas ($t_{1/2}$) pomembno povečata. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15–29 mL/min) se AUC poveča za 6,3x v primerjavi z bolniki z ohranjenim

delovanjem ledvic (očistek kreatinina > 80 mL/min). Citokromi (CYP) pri presnovi dabigatrana ne sodelujejo, zato interakcij na nivoju citokromov pri dabigatranu ni (3, 4).

2.2 Apiksaban

Absolutna biološka uporabnost apiksabana (Eliquis®) v odmerkih do 10 mg je približno 50-%, hrana nanjo ne vpliva. Apiksaban je substrat za prenašalni beljakovini P-gp in BCRP (ang. *breast cancer resistance protein*). Apiksaban se le v manjšem deležu izloča skozi ledvice (27 %), večina se ga izloči z blatom, nespremenjeno ali v obliki neaktivnih presnovkov (približno 25 % uporabljenega odmerka se izloči v obliki presnovkov). Pri bolnikih z zelo zmanjšanim delovanjem ledvic (očistek kreatinina 15–29 mL/min) se AUC apiksabana poveča za 1,5x v primerjavi z bolniki z ohranjenim delovanjem ledvic. Presnova apiksabana poteka večinoma preko citokromov, in sicer ima glavno vlogo CYP3A4/5, preko katerega se presnovi ≈ 20 % absorbiranega odmerka, v manjši meri pa presnova poteka preko CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 in 2J2 (5, 6).

2.3 Edoksaban

Absolutna biološka uporabnost edoksabana (Roteas®) je približno 62 %, hrana pa nanjo ne vpliva pomembno. Edoksaban je substrat za prenašalni protein P-gp, podatka o tem, ali je substrat za BCRP v dokumentaciji, dostopni pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) in pri ameriškem vladnem uradu za prehrano in zdravila (FDA, ang. *food and drug administration*), ni. Edoksaban se v enakem deležu izloča z ledvičnim in neledvičnim očistkom (50 %). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15–29 mL/min) se AUC poveča za 1,7x v primerjavi z bolniki z ohranjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina > 80 mL/min). Prevladujoča oblika v plazmi je nespremenjeni edoksaban. Edoksaban se torej presnavlja le v manjšem deležu, največ s hidrolizo, ki jo katalizira karboksilesteraza 1. Oksidacija s CYP3A4/5 klinično ni pomembna pot presnove, zato ne pričakujemo, da bodo interakcije preko citokromov pri edoksabanu pomembne. Edoksaban ima tri aktivne presnovke, prevladujoči presnovek (M-4), ki nastane s hidrolizo, doseže manj kot 10 % izpostavljenosti izhodne spojine (7, 8).

2.4 Rivaroksaban

Absorpcija rivaroksabana (Xarelto®) po peroralni uporabi je skoraj popolna, biološka uporabnost 2,5 in 10 mg tablete je od 80 do 100 %, hrana pri teh odmerkih ne vpliva na biološko uporabnost. Pri višjih odmerkih (15 in 20 mg), ki jih uporabljamo pri zdravljenju VTE in preprečevanju tromboemboličnih dogodkov ob AF, pa je biološka uporabnost na tešče pomembno manjša (66 %) v primerjavi z biološko uporabnostjo ob jemanju s hrano (100 %). Rivaroksaban 15 mg oziroma 20 mg je zato treba jemati s hrano. Rivaroksaban je substrat za prenašalni beljakovini P-gp in BCRP, vendar glede na popolno absorpcijo ob jemanju s hrano transportni proteini (P-gp, BCRP) na nivoju prebavit pri rivaroksabanu niso pomembni. Približno tretjina uporabljenega odmerka se kot nespremenjena učinkovina izloči skozi ledvice, dve tretjini pa se presnovita, od tega se polovica izloči skozi ledvice, druga polovica pa z blatom. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15–29 mL/min) se AUC poveča za 1,6x v primerjavi

z osebami z normalno funkcijo ledvic (očistek kreatinina > 80 mL/min). Presnovki rivaroksabana niso aktivni. Prevladuje presnova preko citokromov, in sicer preko CYP3A4, preko katerega se presnovi $\approx 20\%$ absorbiranega odmerka, in CYP2J2 (9, 10).

3 FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE Z NOAK

Pri vseh NOAK lahko pričakujemo farmakokinetične interakcije na nivoju prenašalnih proteinov (P-gp, BCRP in drugi). Citokromi, zlasti CYP3A4, pa imajo pomembno vlogo le pri presnovi apiksabana in rivaroksabana, medtem ko pri presnovi dabigatrana in edoksabana nimajo kliničnega pomena.

3.1 Interakcije preko prenašalnih proteinov (P-glikoprotein)

Prenašalni proteini imajo pomembno vlogo pri farmakokinetiki številnih zdravil. V nasprotju s presnovnimi encimi (npr. citokromi), ki se večinoma izražajo v jetrih in tankem črevesu, se prenašalni proteini izražajo v tkivih po vsem človeškem telesu (prebavni trakt, jetra, ledvica, krvno-možganska pregrada). Njihova naloga je, da uravnavajo dostop endogenih in eksogenih snovi do različnih mest v telesu. Namen P-gp in tudi drugih prenašalnih proteinov je čim prej izločiti eksogene snovi, tudi NOAK, iz sistemskega krvnega obtoka. To nalogo P-gp opravlja že na nivoju prebavil, in sicer z zmanjševanjem absorpcije zdravil. Če se zdravilu uspe absorbirati, pa je naloga P-gp preprečevanje porazdeljevanja zdravila v tkiva, zlasti možgane, in skrb za čim hitrejšo izločanje v žolč ali urin (12).

P-gp sodeluje pri farmakokinetiki vseh NOAK, poleg P-gp pa sodelujejo tudi drugi prenašalni proteini (npr. BCRP), ki pa so manj preučevani (5, 9). Dabigatran eteksilat in edoksaban sta indeksna substrata za preučevanje interakcij na nivoju P-gp. Za indeksne substrate P-gp veljajo tri dejstva, in sicer da se njihova izpostavljenost poveča za $\geq 1,5x$ ob sočasnem jemanju itrakonazola, kinidina ali verapamila, da se pri ljudeh ne presnavljajo v pomembni meri in da so *in vitro* substrati P-gp (13). Ob sočasnem prejemanju zaviralcev P-gp pričakujemo povečano izpostavljenost NOAK zaradi povečane absorpcije (dabigatran, apiksaban, edoksaban) ter zmanjšanja izločanja NOAK skozi ledvice in jetra (apiksaban, edoksaban, rivaroksaban) (3, 5, 7, 9). Zavedati se moramo, da so indeksni zaviralci P-gp (npr. ketokonazol, verapamil), uporabljeni v kliničnih raziskavah za preučevanje farmakokinetičnih interakcij, vsi tudi zaviralci citokromov, zato pri apiksabanu in rivaroksabanu ne moremo ovrednotiti, kolikšen delež interakcije gre na račun P-gp in kolikšen na račun citokromov (zlasti CYP3A4). Pri edoksabanu in dabigatranu eteksilatu pa vemo, da je povečana izpostavljenost lahko samo na račun zaviranja prenašalnih proteinov (zlasti P-gp), saj citokromi ne sodelujejo pri presnovi v pomembni meri (13).

Obseg interakcije z zaviralcem P-gp je zaradi različne koncentracije zaviralca različen v prebavilih, jetrih in ledvicah. Večja kot je koncentracija zaviralca, večji obseg interakcije pričakujemo. Pri jemanju zaviralca P-gp per os torej pričakujemo največji obseg interakcije na nivoju prebavil (absorpcije), kjer je koncentracija zaviralca največja, manjši obseg pa pričakujemo na nivoju jeter in ledvic. Pri novejših zdravilih tako že zasledimo podatek, da je učinkovina zaviralec P-gp samo v prebavilih, ne pa tudi v ledvicah in jetrih, kjer koncentracije niso dovolj visoke, da bi se zaviranje P-gp izrazilo. Primer takšne učinkovine je npr. krizotinib. Maksimalna plazemska koncentracija krizotiniba v stacionarnem stanju ($c_{max} = 0,4$ mcg/mL) je namreč $6,5x$

nižja od koncentracije, ki zavre delovanje P-gp proteina za 50 % *in vitro* (IC50 krizotiniba za digoksin = 2,6 mcg/mL) (14, 15). Pri preučevanju vpliva zaviralcev P-gp na NOAK je torej pomembno ugotoviti, ali zaviralec vpliva na P-gp substrate samo na nivoju prebavil, kot to velja za krizotinib, ali tudi na nivoju jeter in ledvic. Pri veliki večini zaviralcev P-gp bo vpliv prenašalnih proteinov v jetrih in ledvicah in posledično interakcije z NOAK na tem nivoju zanemarljiv. Pri dabigatranu vpliva zaviralcev P-gp na nivoju ledvic in jeter sploh ni, saj je substrat za P-gp le predzdravilo dabigatran eteksilat (4).

Vpliv zaviralca P-gp je seveda odvisen tudi od lastnosti »žrtve«, torej v našem primeru NOAK. Zaviralci P-gp na nivoju prebavil vplivajo na dabigatran ter tudi apiksaban in edoksaban. Nasprotno pri rivaroksabanu vpliva zaviralcev P-gp ali BCRP na nivoju prebavil ni. P-gp in ostali prenašalni proteini namreč nimajo pomembne vloge pri absorpciji rivaroksabana, kar je razvidno že iz popolne absorpcije rivaroksabana ob jemanju skupaj s hrano (16). Tudi pri ostalih NOAK (dabigatran, apiksaban, edoksaban) se lahko interakciji z zaviralci P-gp na nivoju prebavil izognemo. To dosežemo s časovno ločenim jemanjem obeh zdravil, in sicer jemanjem NOAK 2 uri pred zaviralcem P-gp. To potrjujejo klinične raziskave o vplivu verapamila na izpostavljenost dabigatranu, povzete v Preglednici 2. Vidimo namreč, da redno jemanje 120 mg verapamila s takojšnjim sproščanjem dvakrat na dan praktično ne vpliva na izpostavljenost dabigatranu, če slednjega vzamemo 2 uri pred verapamilom. Izpostavljenost dabigatranu se v tem primeru poveča samo za 1,2x (17). V primeru krizotiniba, ki zavira P-gp samo v prebavilih, se bomo torej interakciji na nivoju P-gp v celoti izognili z jemanjem NOAK (dabigatran, apiksaban, edoksaban) 2 uri pred krizotinibom, pri rivaroksabanu pa interakcije s krizotinibom niti ne pričakujemo. Krizotinib je sicer tudi zmeren zaviralec CYP3A, te interakcije se bomo dotaknili v nadaljevanju.

Preglednica 2: Vpliv verapamila na izpostavljenost dabigatranu (17).

Odmerjanje verapamila	Čas aplikacije verapamila glede na dabigatran	AUC _{ver} /AUC
120 mg IR, en odmerek	1 uro pred dabigatranom	2,5x
120 mg IR 2x dnevno	1 uro pred dabigatranom	1,5x
240 mg ER, en odmerek	sočasno	1,7x
120 mg IR 2x dnevno	2 uri po dabigatranu	1,2x

Okrajšave: ER, podaljšano sproščanje (ang. *extended release*); IR, takojšnje sproščanje (ang. *immediate release*); AUC_{ver}, izpostavljenost dabigatranu ob prisotnosti verapamila; AUC, izpostavljenost dabigatranu brez verapamila.

Poleg zaviralcev poznamo seveda tudi induktorje P-gp, ki zmanjšujejo izpostavljenost NOAK, tako da zmanjšujejo absorpcijo in pospešujejo izločanje NOAK skozi ledvice in jetra. Enako kot pri zaviralcih tudi pri induktorji velja, da so induktorji P-gp (npr. rifampicin, karbamazepin), uporabljeni v kliničnih raziskavah, tudi induktorji citokromov in da pri apiksabanu in rivaroksabanu ne moremo ovrednoti, kolikšen delež interakcije gre na račun P-gp in kolikšen na račun citokromov (13).

V primeru indukcije P-gp se interakciji na nivoju prebavil ne moremo izogniti s časovno ločenim jemanjem induktorja in NOAK. Induktor namreč poveča sintezo

prenašalnega proteina. Po nekaj dneh jemanja induktorja imamo tako na membranah celic prisotno večje število P-gp, ki ostaja povečano še več dni po tem, ko z jemanjem induktorja prekinemo in ta ni več prisoten v sistemskega obtoku (18). Uporaba NOAK pri bolnikih, ki sočasno prejemajo induktorje P-gp, zato ni priporočljiva (3, 5, 7, 9).

3.2 Interakcije preko CYP3A

Citokromi (zlasti CYP3A4) imajo pomembno vlogo pri presnovi apiksabana in rivaroksabana, ne pa edoksabana in dabigatrana. Interakcije na nivoju citokromov torej pričakujemo le pri apiksabanu in rivaroksabanu. Zaviralci CYP3A4 povečajo izpostavljenost apiksabanu in rivaroksabanu, induktorji pa njuno izpostavljenost zmanjšajo. Pogosto so zaviralci CYP3A4 tudi zaviralci P-gp, induktorji CYP3A4 pa tudi induktorji P-gp (3, 5, 7, 9).

Kako velik bo vpliv zaviralca CYP3A4 na substrat CYP3A4 je odvisno tako od zaviralca kot od substrata. Poznamo močne ($\geq 5x$ \uparrow AUC midazolama), zmerne ($\geq 2x$ in $< 5x$ \uparrow AUC midazolama) in šibke zaviralce CYP3A4 ($\geq 1,25x$ in $< 2x$ \uparrow AUC midazolama). Pomembno je poudariti, da je midazolam indeksni substrat za CYP3A4, saj se praktično skoraj v celoti presnavlja preko CYP3A4 (13). Na drugi strani pa le približno 30 % presnove apiksabana in rivaroksabana poteka preko CYP3A4, v presnovo pa so vključeni tudi drugi citokromi in presnovni encimi. Poleg tega se tako apiksaban kot rivaroksaban v pomembnem deležu (≈ 30 %) izločata nespremenjeno skozi ledvice (16, 19). Obseg interakcije preko CYP3A4 je tako pri apiksabanu in rivaroksabanu bistveno manjši kot pri midazolamu, kljub temu da imamo pri apiksabanu in rivaroksabanu vpliv na izpostavljenost tudi preko P-gp, ki ga pri midazolamu ni (Preglednica 3). Močan zaviralec CYP3A4 ketokonazol, ki je tudi zaviralec P-gp, poveča izpostavljenost per os uporabljenemu midazolamu za $> 10x$, izpostavljenost apiksabanu zgolj za $2x$, rivaroksabanu pa za $2,6x$. Tak obseg interakcije seveda pri NOAK vsekakor ni zanemarljiv (5, 9, 13). Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A se je ob zdravljenju z apiksabanom in rivaroksabanom zaradi povečanega tveganja za krvavitve treba izogniti (5, 9).

Nasprotno induktorji CYP3A4 zmanjšajo izpostavljenost apiksabanu in rivaroksabanu in lahko tako povečajo tveganje za tromboembolične dogodke. Rifampicin, močan induktor CYP3A4 ($\geq 5x$ \downarrow AUC midazolama) in induktor P-gp, približno razpolovi izpostavljenost apiksabanu in rivaroksabanu. Zaradi vpliva na P-gp pomembno zmanjša tudi izpostavljenost dabigatranu in edoksabanu, čeprav se ne presnavljata preko CYP3A4 (Preglednica 3) (5, 9). Tudi metamizol, ki se namesto NSAR pogosto uporablja skupaj z NOAK kot zmeren induktor CYP3A4 ($\geq 2x$ in $< 5x$ \downarrow AUC midazolama), zmanjša izpostavljenost apiksabanu in rivaroksabanu (20). Ob zdravljenju z apiksabanom in rivaroksabanom se moramo sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 izogniti. To še zlasti velja, če je tveganje za tromboembolične dogodke veliko, npr. ob sveži pljučni emboliji, ko si neučinkovitosti NOAK ne moremo privoščiti.

Preglednica 3: Vpliv zaviralcev in induktorjev CYP3A4 in P-gp na NOAK (3, 5, 7, 9, 14, 21).

	CYP3A4	Dabigatran	Apiksaban	Edoksaban	Rivaroksaban	Midazolam per os
	P-gp	NE DA (eteksilat)	DA (≈ 20 %) DA	NE (< 4 %) DA	DA (≈ 30 %) DA	DA (≈ 100 %) NE
Zmeren inh CYP3A+inh P-gp	↑ AUC	1,7x*	1,4x ^ε	1,5x*	1,3x ^α	≥ 2x in < 5x
Vpliv preko		P-gp	CYP3A+P-gp	P-gp	CYP3A+P-gp	CYP3A
Ketokonazol [#]	↑ AUC	2,5x	2x	1,9x	2,6x	> 10x
Vpliv preko		P-gp	CYP3A+P-gp	P-gp	CYP3A+P-gp	CYP3A
Rifampicin [§]	↓ AUC za	67 %	54 %	40%	49 %	≥ 80 %
Vpliv preko		P-gp	CYP3A+P-gp	P-gp	CYP3A+P-gp	CYP3A
Krizotinib 2 uri po NOAK	↑ AUC	ni vpliva ob ločenem jemanju	≈ 1,4x ⁺	ni vpliva ob ločenem jemanju	≈ 1,4x ^{&}	3,7x
Vpliv preko			CYP3A		CYP3A	CYP3A

*Verapamil SR 240 mg en odmerek sočasno z NOAK; ^εdiltiazem 360 mg enkrat na dan sočasno z apiksabanom; ^αeritromicin 500 mg trikrat na dan z rivaroksabanom; [#]ketokonazol 400 mg enkrat na dan sočasno z NOAK, [§]rifampicin 600 mg enkrat na dan vsaj 7 dni; ⁺ocena povečanja na podlagi vpliva diltiazema na apiksaban; [&]ocena povečanja izpostavljenosti s pomočjo spletne strani DDI-Predictor.
Okrajšave: AUC, izpostavljenost, ang. »area under the curve«; CYP3A, citokrom p450 3A; P-gp, p-glikoprotein.

Če se vrnemo na primer s krizotinibom: Krizotinib je zmeren zaviralec CYP3A4, in sicer poveča izpostavljenost per os midazolamu za 3,7x (14). Vpliv krizotiniba na apiksaban in rivaroksaban bo zagotovo manjši kot pri midazolamu. Za oceno obsega interakcije preko citokromov si lahko pomagamo s spletno stranjo DDI-Predictor, ki na podlagi farmakokinetičnih modelov oceni, kakšna bo izpostavljenost substrata sočasno z zaviralcem ali induktorjem citokromov. Pomagalo DDI-Predictor torej preračuna pričakovano izpostavljenost, tudi če interakcija ni bila preučevana v klinični raziskavi na ljudeh, kot v primeru sočasne uporabe krizotiniba in rivaroksabana. Slabost DDI-Predictorja pa je v tem, da pri izračunih upošteva samo vpliv presnove preko citokromov, ne pa tudi morebitnega vpliva zaviralca ali induktorja preko prenašalnih proteinov. Izpostavljenost rivaroksabanu se bo ob sočasni uporabi krizotiniba po oceni DDI-Predictorja povečala za 1,4x (21). Za oceno vpliva krizotiniba na izpostavljenost apiksabana in rivaroksabana si lahko pomagamo tudi tako, da pogledamo vpliv drugih zmernih zaviralcev CYP3A4, ki so bili preučevani skupaj z apiksabanom in rivaroksabanom. Vidimo, da diltiazem poveča izpostavljenost apiksabanu za 1,4x, eritromicin pa rivaroksabanu za 1,3x, podobno povečanje torej pričakujemo s krizotinibom. To povečanje sicer pri večini bolnikov najverjetneje ni klinično pomembno in po navodilih proizvajalca ne zahteva prilagoditve odmerka, je pa lahko potencialno nevarno pri bolnikih z visokim tveganjem, kot so na primer bolniki z okrnjeno ledvično funkcijo (5, 9).

Krizotinib bo torej zaradi zaviranja CYP3A4 povečal izpostavljenost apiksabanu in rivaroksabanu, ob sočasnem jemanju pa zaradi zaviranja P-gp v prebavilih tudi edoksabanu in dabigatranu. Interakciji na nivoju P-gp se lahko izognemo z jemanjem NOAK 2 uri pred krizotinibom. Pri bolniku na krizotinibu, ki potrebuje antikoagulacijsko zdravljenje, se bomo torej interakciji med NOAK in krizotinibom izognili, če v terapijo uvedemo edoksaban ali dabigatran in naredimo zamik v jemanju.

4 FARMAKODINAMIČNE INTERAKCIJE

Pri NOAK so velikokrat farmakodinamične interakcije pomembnejše od farmakokinetičnih. Skrbi nas sočasna uporaba zdravil, ki povečajo tveganje za krvavitve, in zdravil, ki povečajo tveganje za tromboembolične dogodke.

Med zdravili, ki povečujejo tveganje za krvavitve, se pri bolnikih najpogosteje srečamo z nesteroidni antirevmatiki (NSAR), ki so pogosto predpisana zdravila, poleg tega pa so bolnikom v lekarni dostopni tudi brez zdravniškega recepta. V registracijskih randomiziranih kliničnih raziskavah, ki so primerjale NOAK z varfarinom pri AF, je bila uporaba NSAR dovoljena. Iz raziskav z edoksabanom in rivaroksabanom so bili sicer izključeni bolniki, pri katerih je bila predvidena kronična uporaba NSAR (več kot 2 oziroma 4 dni na teden) (22–25). Naknadna analiza registracijske raziskave primerjave dabigatrana z varfarinom je pokazala, da so imeli bolniki, ki so vsaj enkrat tekom raziskave jemali NSAR (ne glede na to ali so bili randomizirani v skupino z dabigatranom ali varfarinom), večje tveganje za krvavitve. Tveganje za veliko krvavitev je bilo za 68 % večje pri bolnikih z NSAR (206 od 2.279 bolnikov je doživelo veliko krvavitev) kot pri bolnikih brez NSAR v sočasni terapiji (976 od 15.834 bolnikov). Tudi tveganje za gastrointestinalne krvavitve je bilo v skupini z NSAR za 81 % večje (26). Podobno je večje tveganje za velike krvavite ob

uporabi NSAR pokazala tudi analiza registracijske raziskave z apiksabanom (27). Bolniki v teh raziskavah niso bili randomizirani na podlagi uporabe NSAR, poleg tega ne vemo, v kakšnih odmerkih, kako pogosto in s kakšnim namenom so bolniki NSAR jemali. Zavedati se moramo, da so bili iz teh raziskav izključeni bolniki z velikim tveganjem za krvavitve (dvojna antitrombotična terapija, neustrezna krvna slika, bolniki z okrnjeno jetrno funkcijo, nekontrolirana hipertenzija, anamneza intrakranialne krvavitve, anamneza gastrointestinalne krvavitve v zadnji polovici leta, bolniki z rakom, bolniki po veliki operaciji ali planirani operaciji, očistek kreatinina ≤ 30 mL/min ...). V realnem kliničnem okolju včasih tudi ti bolniki neizogibno potrebujejo zdravljenje z antikoagulantami. Pri teh bolnikih nas sočasna uporaba NSAR in NOAK še veliko bolj skrbi. Nasprotno pri preprečevanju tromboemboličnih dogodkov z dabigatranom po zamenjavi kolena ali kolka sočasna uporaba NSAR ni povečala tveganja za krvavitve. Glavni razlog za to je verjetno dejstvo, da se po zamenjavi kolena ali kolka tako NOAK kot običajno tudi NSAR uporabljajo kratkotrajno (28). Tveganje za krvavitve ob uporabi NSAR je namreč odvisno tudi od trajanja zdravljenja z NSAR in od uporabljenega odmerka (29). Pri bolnikih z NOAK sočasno zdravljenje z NSAR ni zaželeno. Če ocenimo, da je pri bolniku, ki prejema NOAK, korist zdravljenja z NSAR večja od tveganja za krvavitve, moramo uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek NSAR za najkrajši možni čas in za zmanjševanje tveganja za krvavitve iz prebavil v terapijo dodati zaviralec protonske črpalke v preventivnem odmerku (30).

5 SKLEP

Pri bolniku, ki potrebuje antikoagulacijsko zdravljenje, moramo biti pri iskanju najprimernejšega antikoagulanta v najprimernejšem odmerku pozorni na številne dejavnike, interakcije s sočasno terapijo so le eden izmed njih. Koliko intenzivno antikoagulacijsko zdravljenje potrebujemo, je na prvem mestu odvisno od same indikacije. Morebitna nižja izpostavljenost antikoagulantu nas veliko bolj skrbi pri bolniku s svežo pljučno embolijo kot pri bolniku, ki je pljučno embolijo imel pred pol leta, in pri bolniku z atrijsko fibrilacijo, ki je že doživel možgansko kap, kot pri takemu z nizkim tveganjem za možgansko kap. Ob zdravljenju z antikoagulantami moramo biti seveda pozorni tudi na to, ali je pri bolniku prisotno večje tveganje za krvavitve, kot so predhodne krvavitve, genetske motnje v strjevanju krvi, prisotna razjeda v prebavilih, sočasna uporaba več zdravil, ki povečujejo tveganje za krvavitve. Pozorni smo tudi na druge dejavnike, ki poleg interakcij vplivajo na izpostavljenost NOAK, na primer ledvično funkcijo, telesno težo, motnje v absorpciji. So pa interakcije s sočasno terapijo vsekakor tisti dejavnik, ki ga moramo farmacevti znati ovrednotiti in tako pomagati zdravniku pri izbiri najprimernejšega antikoagulanta v najprimernejšem odmerku.

6 LITERATURA

1. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014 Sep 18;124(12):1968-75.
2. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in

- patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014 Mar;383(9921):955–62.
3. Centralna baza zdravil. SmPC zdravila Pradaxa. <http://www.cbz.si>. Datum dostopa: 15.04.2024. FDA Online Label Repository. Pradaxa label. <https://www.accessdata.fda.gov>. Datum dostopa: 15.04.2023.
 5. Centralna baza zdravil. SmPC zdravila Eliquis. <http://www.cbz.si>. Datum dostopa: 15.04.2023.
 6. FDA Online Label Repository. Eliquis label. <https://www.accessdata.fda.gov>. Datum dostopa: 15.04.2023.
 7. Centralna baza zdravil. SmPC zdravila Roteas. <http://www.cbz.si>. Datum dostopa: 15.04.2023.
 8. FDA Online Label Repository. Savaysa label. <https://www.accessdata.fda.gov>. Datum dostopa: 15.04.2023.
 9. Centralna baza zdravil. SmPC zdravila Xarelto. <http://www.cbz.si>. Datum dostopa: 15.04.2023.
 10. FDA Online Label Repository. Xarelto label. <https://www.accessdata.fda.gov>. Datum dostopa: 15.04.2023.
 11. Peterlin Mašič L. Učinkovine, ki vplivajo na trombozo. *Farmacevtski Vestnik*. 2014;65(2).
 12. Fu S, Yu F, Sun T, Hu Z. Transporter-mediated drug–drug interactions – Study design, data analysis, and implications for in vitro evaluations. *Med Drug Discov*. 2021 Sep;11:100096.
 13. Drug Development and Drug Interactions. Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. <https://www.fda.gov>. Datum dostopa: 15.04.2023.
 14. Centralna baza zdravil. SmPC zdravila Xalkori. <http://www.cbz.si>. Datum dostopa: 15.04.2023.
 15. Drug Approval Package. Xalkori Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review. <https://www.accessdata.fda.gov>. Datum dostopa: 15.04.2023.
 16. Drug Approval Package. Xarelto Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review. <https://www.accessdata.fda.gov>. Datum dostopa: 15.04.2023.
 17. Drug Approval Package. Pradaxa Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review. <https://www.accessdata.fda.gov>. Datum dostopa: 15.04.2023.
 18. Elmeliegy M, Vourvahis M, Guo C, Wang DD. Effect of P-glycoprotein (P-gp) Inducers on Exposure of P-gp Substrates: Review of Clinical Drug–Drug Interaction Studies. *Clin Pharmacokinet*. 2020 Jun 13;59(6):699–714.
 19. Drug Approval Package. Eliquis Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review. <https://www.accessdata.fda.gov>. Datum dostopa: 15.04.2023.
 20. Bachmann F, Duthaler U, Meyer zu Schwabedissen HE, Puchkov M, Huwyler J, Haschke M, et al. Metamizole is a Moderate Cytochrome P450 Inducer Via the Constitutive Androstane Receptor and a Weak Inhibitor of CYP1A2. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Jun 19;109(6):1505–16.
 21. DDI-Predictor. <https://www.ddi-predictor.org>. Datum dostopa: 15.04.2023.
 22. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009 Sep 17;361(12):1139–51.
 23. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011 Sep 15;365(11):981–92.
 24. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2013 Nov 28;369(22):2093–104.

25. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011 Sep 8;365(10):883–91.
26. Kent AP, Brueckmann M, Fraessdorf M, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. Concomitant Oral Anticoagulant and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018 Jul;72(3):255–67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109718348265>
27. Dalgaard F, Mulder H, Wojdyla DM, Lopes RD, Held C, Alexander JH, et al. Patients With Atrial Fibrillation Taking Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Oral Anticoagulants in the ARISTOTLE Trial. *Circulation*. 2020 Jan 7;141(1):10–20.
28. Friedman R, Kurth A, Clemens A, Noack H, Eriksson B, Caprini J. Dabigatran etexilate and concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory drugs or acetylsalicylic acid in patients undergoing total hip and total knee arthroplasty: No increased risk of bleeding. *Thromb Haemost*. 2012 Nov 22;108(07):183–90.
29. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology*. 2001 Sep;12(5):570–6.
30. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar 24;104(3):728–38.

INTERAKCIJE NIRMATRELVIRJA/RITONAVIRJA (PAXLOVID®) Z DRUGIMI ZDRAVILI

Tanja Tomšič, mag. farm., spec. klin. farm.
Univerzitetni klinični center Maribor

Povzetek

V letu 2022 je bilo v Evropi in drugod po svetu odobreno zdravilo za zdravljenje koronavirusne bolezni 2019 nirmatrelvir/ritonavir. Nirmatrelvir je peroralno protivirusno zdravilo, ki preprečuje virusno replikacijo. Za zagotavljanje ustrezne koncentracije nirmatrelvirja je del pripravka tudi ritonavir, ki ireverzibilno zavira encim CYP3A4. Pri odločanju o predpisovanju nirmatrelvirja/ritonavirja moramo preveriti in upoštevati morebitne interakcije protivirusnega zdravila z bolnikovo redno terapijo. Nastop zaviranja z ritonavirjem je zelo hiter in doseže maksimalni učinek po 48 urah. Zaradi ireverzibilnega zaviranja z ritonavirjem je prekinitev učinka zaviranja po prenehanju jemanja odvisna od nastanka novega encima, kar pri večini traja od 2 do 3 dni od prekinitve jemanja ritonavirja, vendar je med bolniki prisotna variabilnost. Indukcija z ritonavirjem je zaradi kratkotrajne terapije z nirmatrelvirjem/ritonavirjem manj pomembna, upoštevati pa moramo morebiten vpliv induktorjev in zaviralcev encima CYP3A4 na koncentracijo nirmatrelvirja. Ocenjujemo, da so interakcije z močnimi induktorji encima CYP3A4 klinično pomembne, zato je sočasna terapija kontraindicirana. Ob ocenjevanju interakcij upoštevamo obseg metabolizma sočasnega zdravila z encimom CYP3A4, terapevtsko okno sočasnega zdravila, lastnosti bolnika in razpolovno dobo sočasnega zdravila. Dobro poznavanje farmakokinetike nirmatrelvirja/ritonavirja kot tudi sočasnih zdravil je ključnega pomena pri odločanju o predpisu nirmatrelvirja/ritonavirja bolniku s COVID-19. Želimo se izogniti morebitnim škodljivim posledicam interakcij, a hkrati poskrbeti, da ne preprečimo predpisa zdravila samo zaradi strahu pred škodljivimi posledicami.

1 UVOD

V Evropski uniji in tudi drugod po svetu je bilo v letu 2022 odobreno zdravilo nirmatrelvir/ritonavir, ki je namenjeno zdravljenju koronavirusne bolezni 2019 (COVID-19) pri odraslih, ki ne potrebujejo dodatnega kisika in pri katerih obstaja povečano tveganje za napredovanje bolezni v hudo obliko. Pri vseh preskušancih, ki so prejeli nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg v 3 dneh po pojavu simptomov, je bilo zdravilo povezano z absolutnim zmanjšanjem za s COVID-19 povezano hospitalizacijo in smrtjo za 5,81 % ($P < 0,001$) (zmanjšanje relativnega tveganja: 88,9 %)(1). Nirmatrelvir je peroralno protivirusno zdravilo, ki zavira glavno proteazo SARS-CoV-2 (Mpro) – ta posledično ne more več procesirati poliproteinskih prekursorjev, kar privede do preprečevanja virusne replikacije. Protivirusno delovanje je ohranjeno pri izolatih SARS-CoV-2 različic alfa, gama, delta, lambda, mi in omikron. Vloga ritonavirja v zdravilu je zaviranje presnove in zagotavljanje višjih, učinkovitih koncentracij nirmatrelvirja. K oksidativni presnovi nirmatrelvirja največ prispeva CYP3A4 in ritonavir kot zaviralec tega encima uspešno zavira presnovo.

Učinek zaviranja seveda ni omejen le na nirmatrelvir, ampak ritonavir vpliva tudi na presnovo vseh ostalih zdravil, ki so substrati tega encima. Hkrati lahko zaviralci in induktorji encima CYP3A4 spremenijo koncentracijo nirmatrelvirja (1, 2). Medsebojno učinkovanje zdravila nirmatrelvir/ritonavir in zdravil, ki jih bolnik prejema v redni terapiji, predstavlja enega glavnih izzivov in omejitev pri predpisovanju zdravila. Da bi bolnikom zagotovili varno uporabo zdravila, je potrebno poznavanje dejavnikov, ki vplivajo na nastanek klinično pomembnih interakcij nirmatrelvirja/ritonavirja z ostalimi zdravili.

2 VPLIV RITONAVIRJA NA METABOLNE ENCIME IN PRENAŠALNE PROTEINE

Ritonavir sodi med najmočnejše zaviralce encima CYP3A4 in v odmerku dvakrat 100 mg na dan zagotavlja skoraj maksimalno zaviranje encima CYP3A4 ter s tem občutno zvišanje koncentracije zdravil, ki se metabolizirajo v največjem obsegu preko CYP3A4. Ritonavir je tudi zaviralec encima CYP2D6, vendar je v odmerku 100 mg dvakrat na dan to zaviranje šibko (3). Hkrati lahko inducira glukuronidacijo in oksidacijo preko CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19, vendar klinični pomen te indukcije ni popolnoma poznan. V raziskavi, kjer so zdravim prostovoljcem 10 dni dajali terapijo z lopinavirjem/ritonavirjem, so pokazali, da je ritonavir zmerni induktor encima CYP1A2 in CYP2C9 ter močan induktor encima CYP2C19 (4). Dodatno ritonavir zavira prenašalec P-glikoprotein (P-gp) in s tem zviša koncentracijo zdravil, ki so substrati P-gp. Ritonavir zavira hepatalne polipeptide, ki prenašajo organske anione (OATP) 1B1 in 1B3 ter tako prispeva k zvišanju koncentracije zdravil, kot so statini (2, 5).

2.1 Začetek in trajanje zaviranja encimov z ritonavirjem

Nastop zaviranja z ritonavirjem je zelo hiter, zato lahko tudi kratkotrajno zdravljenje z nirmatrelvirjem/ritonavirjem povzroči klinično pomembne interakcije. Pri posameznikih, ki so prejeli midazolam, je maksimalni učinek zaviranja nastopil po 48 urah (6). Po prenehanju jemanja ritonavirja traja učinek zaviranja še nekaj dni, saj ta zavira CYP3A4 ireverzibilno. Pri opredeljevanju časa zaviranja je tako bistven čas za sintezo novega encima, in ne razpolovni čas ritonavirja. Z modeliranjem so Stadder in sodelavci pokazali, da 80 % zaviranja, povzročenega z ritonavirjem, izzveni po 48 urah pri posameznikih, starih od 20 do 50 let, in po 72 urah pri posameznikih, starih 60 let in več. V preglednici 1 je predstavljeno zmanjševanje zaviranja encima CYP3A4 po prekinitvi terapije z lopinavirjem/ritonavirjem glede na starostne skupine.

Preglednica 1: Zmanjševanje zaviranja encima CYP3A4 po prekinitvi terapije z lopinavirjem/ritonavirjem v različnih starostnih skupinah (6).

Zmanjševanje zaviranja encima CYP3A4 (%)								
Dnevi od prekinitve L/R	20–50 let		60–69 let		70–79 let		80–89 let	
	povprečje	95 % CI	povprečje	95 % CI	povprečje	95 % CI	povprečje	95 % CI
0	0	0–0	0	0–0	0	0–0	0	0–0
1	61	17–80	51	9–78	50	8–76	46	8–80
2	80	61–91	76	47–91	74	18–89	71	10–92
3	87	77–95	87	72–95	84	53–94	81	12–96
4	91	84–97	91	82–97	89	74–96	88	67–97
5	94	88–98	93	87–98	92	82–97	92	83–98
6	95	91–98	95	90–98	94	87–98	94	89–99
7	96	93–99	96	92–99	96	90–98	95	92–99
14	99	98–100	99	98–100	99	98–100	99	98–100
21	100	100–100	100	100–100	100	100–100	100	100–100

Iz podatkov sklepamo, da lahko pri večini bolnikov nadaljujemo z običajno terapijo po 2–3 dneh od prenehanja jemanja ritonavirja, vendar moramo upoštevati tudi fiziološko variabilnost med bolniki s COVID-19 (razvidno tudi iz širokega 95-% intervala zaupanja v preglednici 1), kar bistveno vpliva na obseg in trajanje interakcij (7). Podatki bolnikov po presaditvi čvrstih organov, ki so prejeli takrolimus in jim je bilo uvedeno zdravljenje z nirmatrelvirjem/ritonavirjem, so pokazali, da pri večini zadošča prekinitve terapije s takrolimusom za 8 dni (5 dni jemanja nirmatrelvirja/ritonavirja in dodatne 3 dni). V obdobju 5-dnevnega zdravljenja namreč nihče od bolnikov (19 bolnikov) ni imel koncentracij takrolimusa višjih od priporočenih in večina (15 od 19 bolnikov) tudi ne ob ponovni uvedbi takrolimusa (8). Podatki sicer ne zadostujejo za oblikovanje priporočil ob sočasni terapiji obeh zdravil, nakazujejo pa, da moramo po zaključku zdravljenja z nirmatrelvirjem/ritonavirjem počakati s ponovno uvedbo zdravil, ki vstopajo v interakcije, najmanj 3 dni in ob upoštevanju interindividualne variabilnosti tudi do 5 dni (8, 9).

2.2 Indukcija encimov z ritonavirjem

Indukcija encimov nastopi veliko počasneje kot zaviranje. Podatki kažejo, da maksimalna indukcija encima CYP3A4 nastopi v povprečju po 5–7 dneh jemanja induktorja, v primeru ritonavirja naj bi bilo potrebno tudi do dva tedna za nastop maksimalnega učinka indukcije. V primeru terapije z nirmatrelvirjem/ritonavirjem, ki poteka samo 5 dni, torej ni verjetno, da bi se izrazili klinično pomembni učinki indukcije (9, 10).

3 VPLIV SOČASNE TERAPIJE NA KONCENTRACIJO NIRMATRELVIRJA/RITONAVIRJA

Nirmatrelvir in ritonavir sta substrata encima CYP3A4 (2). Ker z odmerkom ritonavirja v pripravku dosežemo maksimalno zaviranje, ob sočasni terapiji z zaviralci CYP3A4 ne pričakujemo klinično pomembnega vpliva na koncentracijo nirmatrelvirja/ritonavirja. Na drugi strani bo terapija z močnim induktorjem encima CYP3A4 bistveno vplivala na znižanje koncentracije in učinkovitost

nirmatrelvirja/ritonavirja. Ob sočasni aplikaciji karbamazepina se je AUC nirmatrelvirja znižal za 55 % (3). Zelo pomembno je, da učinek indukcije ne preneha s prenehanjem jemanja učinkovine, ki je induktor encima, zato se tej interakciji ne moremo izogniti s prekinitvijo terapije in moramo izbrati drugo zdravilo za zdravljenje COVID-19 (3, 8). Predvidevamo, da uporaba šibkih in zmernih induktorjev encima CYP3A4 ne bo vplivala na učinkovitost zdravljenja z nirmatrelvirjem/ritonavirjem. Koncentracija nirmatrelvirja v plazmi je od 5- do 6-krat višja od koncentracije, ki je *in vitro* zadoščala za 90-% zaviranje replikacije SARS-CoV-2. Zmerni induktorji encima CYP3A4 bi teoretično lahko zmanjšali AUC nirmatrelvirja za 70 %, ob tem pa bi koncentracija nirmatrelvirja še vedno zadoščala za učinkovito protivirusno delovanje (1, 9, 11).

4 DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA TVEGANJE ZA KLINIČNO POMEMBNO INTERAKCIJO

Za oceno verjetnosti nastanka klinično pomembne interakcije z nirmatrelvirjem/ritonavirjem je pomembno dobro poznavanje dejavnikov, ki lahko vplivajo na nastanek le-te. Upoštevati moramo:

- **Obseg metabolizma sočasnega zdravila z encimom CYP3A4**

Zaviranje encima CYP3A4 z ritonavirjem bo bistveno bolj vplivalo na metabolizem zdravila, ko ta encim predstavlja glavno metabolno pot. Nasprotno je učinek interakcije manj izražen, ko metabolizem poteka preko več encimov CYP oziroma po poteh, na katere interakcija nima vpliva. Primer je zdravilo escitalopram, pri katerem sočasno jemanje ritonavirja minimalno vpliva na zvišanje koncentracije escitaloprama, saj se ta prvenstveno presnavlja preko CYP2C19, sodelujeta pa tudi encima CYP3A4 in CYP2D6. Na drugi strani se trazodon presnavlja predvsem preko CYP3A4 in je zato ob sočasni terapiji potrebna prilagoditev odmerka (9).

- **Terapevtsko okno sočasnega zdravila**

Ozko terapevtsko okno sočasnega zdravila, ki vstopa v potencialno interakcijo z nirmatrelvirjem/ritonavirjem, predstavlja višje tveganje za izražanje klinično pomembne interakcije oziroma neželenega učinka. Primer takih zdravil so imunosupresivi, ki so substrati CYP3A4 in P-gp (everolimus, sirolimus, ciklosporin in takrolimus). Glede na farmakokinetične raziskave s ketokonazolom in zdravili za HIV, ki vsebujejo ritonavir, so ugotovili, da se koncentracija teh zdravil obsežno poveča, kar bi zahtevalo prekinitvev terapije ali zmanjšanje odmerka imunosupresiva ter pozorno spremljanje plazemskih koncentracij imunosupresiva (9).

- **Lastnosti bolnika**

Starejši bolniki so dovzetnejši za interakcije med zdravili zaradi fizioloških sprememb, povezanih s starostjo, ki vplivajo na farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravil. S starostjo se spremeni sestava telesa, kar vpliva na volumen distribucije, poleg tega se zmanjšuje ledvični očistek. Na dovzetnost za neželene učinke, ki so posledica interakcije, vplivajo tudi sočasne bolezni in morebitne okvare posameznih organov. Pri starejših bolnikih, ki jim je bil ob digoksinu predpisan še klaritromicin, se je tveganje za hospitalizacijo zaradi toksičnosti digoksina povečalo kar za 12-krat.

Digoksin je substrat P-gp – sočasno jemanje z zaviralcem tega proteina zviša njegovo biološko uporabnost in hkrati zmanjša očistek digoksina (12).

- **Biološko razpolovno dobo sočasnega zdravila**

Pri zdravilih z dolgo biološko razpolovno dobo se interakcijam ne moremo izogniti s prekinitvijo terapije, saj ta ostane v telesu še dolgo po prenehanju jemanja. Primer takega zdravila je amiodaron, ki ima biološko razpolovno dobo kar 55 dni, zato sočasno terapijo z nirmatrelvirjem/ritonavirjem odsvetujemo (9).

5 PRISTOP K OCENJEVANJU MOREBITNIH INTERAKCIJ Z NIRMATRELVIRJEM/RITONAVIRJEM

Ko se odločamo o predpisu nirmatrelvirja/ritonavirja bolniku s COVID-19, se želimo izogniti morebitnim škodljivim posledicam interakcij, a hkrati poskrbeti, da ne preprečimo predpisa zdravila samo zaradi strahu pred škodljivimi posledicami. Ključnega pomena je dobro poznavanje tako farmakokinetike nirmatrelvirja/ritonavirja kot tudi sočasnih zdravil. Za nirmatrelvir/ritonavir je na voljo zelo omejeno število kliničnih raziskav interakcij, vendar nam tu zelo pomagajo podatki iz raziskav zdravil, ki vsebujejo ritonavir in jih uporabljamo za zdravljenje hepatitisa C in virusa HIV. Pri tem moramo upoštevati, da gre v primeru hepatitisa C in virusa HIV za dolgotrajno zdravljenje, medtem ko je zdravljenje COVID-19 z nirmatrelvirjem/ritonavirjem omejeno na 5 dni. Časovna omejenost prejemanja zdravila bistveno vpliva na tveganje za pojav interakcij. Ob presojanju klinične pomembnosti interakcije upoštevamo tudi potencial nirmatrelvirja/ritonavirja za preprečevanje hudega poteka COVID-19 pri ogroženih posameznikih. Obvladovanje interakcije nam olajša tudi možnost spremljanja koncentracije zdravila ali spremljanja učinka zdravila, ki vstopa v interakcijo. Tak primer je amlodipin, pri katerem ob terapiji z ritonavirjem pričakujemo do dvakratno zvišanje AUC-ja. Dejanski učinek interakcije lahko spremljamo z merjenjem krvnega tlaka in glede na izmerjene vrednosti prilagodimo ali izpustimo odmerek amlodipina (9, 13, 14). V nekaterih primerih lahko sočasno terapijo za čas zdravljenja (oziroma za čas trajanja interakcije) varno prekinemo. Tak primer je zdravljenje s statini, pri katerih nekajdnevna prekinitve jemanja ne bo bistveno vplivala na učinkovitost. V drugih primerih lahko odločitev o prekinitvi terapije predstavlja večji izziv in zahteva temeljit premislek. Pri bolnikih z antikoagulantno terapijo pri odločanju o prilagoditvi odmerka oziroma prekinitvi zdravljenja tako upoštevamo bolnikovo tveganje za pojav tromboemboličnega dogodka (14). Pomisliti moramo tudi na bolnikovo stanje in njegovo zmožnost, da sledi kompleksnejšim navodilom, še posebno, kadar je zaradi potencialne interakcije treba prilagoditi/opustiti več zdravil iz bolnikove redne terapije.

Pri prepoznavanju potencialnih interakcij si lahko pomagamo tudi s spletnimi orodji, vendar se moramo pri tem zavedati omejitev. Število potencialnih interakcij, ki jih napovedo spletna orodja, je bistveno večje od dejansko izraženih interakcij. Kljub temu z enim spletnim orodjem ne identificiramo vseh potencialnih interakcij. Prav tako ta orodja ne upoštevajo sočasnih bolezni ali bolezenskih stanj, ki lahko prispevajo k izražanju posamezne interakcije. Spletna orodja nam torej lahko olajšajo delo, vendar ne smejo nadomestiti klinične presoje (15, 16).

6 SKLEP

Zdravilo nirmatrelvir/ritonavir pomeni velik doprinos k zdravljenju bolnikov, ki so najbolj ogroženi za težak potek COVID-19. Pri predpisovanju zdravila moramo upoštevati morebitne interakcije z bolnikovo redno terapijo. Za dobro presojo o kliničnem pomenu posameznih interakcij moramo dobro poznati farmakokinetiko vpletenih zdravil in vedeti, kako poteka zaviranje ali indukcija posameznih encimov. Poznati moramo tudi klinično stanje bolnika in glede na to presoditi, kakšna bo korist zdravljenja z nirmatrelvirjem/ritonavirjem na eni strani in kakšne bodo posledice morebitnih interakcij na drugi strani.

7 LITERATURA

1. Hammond J. , Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, Baniecki M, Hendrick VM, Damle B, Simón-Campos A, Pypstra R, Rusnak JM; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022 Apr 14;386(15):1397-1408.
2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Paxlovid.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_sl.pdf. Datum dostopa: 12.4.2023.
3. Eichbaum C, Cortese M, Blank A, Burhenne J, Mikus G. Concentration effect relationship of CYP3A inhibition by ritonavir in humans. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Oct;69(10):1795-800.
4. Yeh RF, Gaver VE, Patterson KB, Rezk NL, Baxter-Meheux F, Blake MJ, Eron JJ Jr, Klein CE, Rublein JC, Kashuba AD. Lopinavir/ritonavir induces the hepatic activity of cytochrome P450 enzymes CYP2C9, CYP2C19, and CYP1A2 but inhibits the hepatic and intestinal activity of CYP3A as measured by a phenotyping drug cocktail in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 May;42(1):52-60.
5. Marzolini, C. , Gibbons, S. , Khoo, S. & Back, D. Cobicistat versus ritonavir boosting and differences in the drug-drug interaction profiles with co-medications. *J. Antimicrob. Chemother.* 71, 1755–1758 (2016).
6. Katzenmaier, S. , Markert, C. , Riedel, K.D. , Burhenne, J. , Haefeli, W.E. & Mikus, G. Determining the time course of CYP3A inhibition by potent reversible and irreversible CYP3A inhibitors using a limited sampling strategy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 90, 666–673 (2011)
7. Stader, F. *et al.* Stopping lopinavir/ritonavir in COVID-19 patients: duration of the drug interacting effect. *J. Antimicrob. Chemother.* 75, 3084–3086 (2020)
8. Salerno, D.M. *et al.* Early clinical experience with nirmatrelvir/ritonavir for the treatment of COVID-19 in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant* (2022). 10.1111/ajt.17027
9. Marzolini C, Kuritzkes DR, Marra F, Boyle A, Gibbons S, Flexner C, Pozniak A, Boffito M, Waters L, Burger D, Back DJ, Khoo S. Recommendations for the Management of Drug-Drug Interactions Between the COVID-19 Antiviral Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) and Comedications. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Dec;112(6):1191-1200.
10. Foisy MM, Yakiwchuk EM, Hughes CA. Induction Effects of Ritonavir: Implications for Drug Interactions. *Annals of Pharmacotherapy.* 2008;42(7-8):1048-1059.
11. Katzenmaier S, Markert C, Riedel KD, Burhenne J, Haefeli WE, Mikus G. Determining the time course of CYP3A inhibition by potent reversible and irreversible CYP3A inhibitors using A limited sampling strategy. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 Nov;90(5):666-73.
12. Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011 Dec;9(6):364-77.

13. Hodge C, Marra F, Marzolini C, Boyle A, Gibbons S, Siccardi M, Burger D, Back D, Khoo S. Drug interactions: a review of the unseen danger of experimental COVID-19 therapies. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Dec 1;75(12):3417-3424. 13. DDI predictor
14. Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group on behalf of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table and University of Waterloo School of Pharmacy. Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid): What Prescribers and Pharmacists Need to Know. <https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/nirmatrelvir-ritonavir-paxlovid-what-prescribers-and-pharmacists-need-to-know-3-0/>. Datum dostopa: 8.4.2023.
15. Taegtmeier A, B, Kullak-Ublick G, A, Widmer N, Falk V, Jetter A: Clinical Usefulness of Electronic Drug-Drug Interaction Checking in the Care of Cardiovascular Surgery Inpatients. *Cardiology* 2012;123:219-222.
16. Muhič, N., Mrhar, A. and Brvar, M., 2017. Comparative analysis of three drug-drug interaction screening systems against probable clinically relevant drug-drug interactions: a prospective cohort study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, [online] 73(7), pp.875–882.

INTERAKCIJE ZDRAVIL S PREHRANSKIMI DOPOLNILI PRI ONKOLOŠKIH BOLNIKI

dr. Samo Rožman, mag. farm., spec.
asist. Andreja Eberl, mag. farm., spec.
Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Bolniki z rakom pogosto uporabljajo različne izdelke v samozdravljenju, predvsem prehranska dopolnila in druge izdelke, ki po svoji obliki in načinu uporabe spominjajo na zdravila. Medtem ko so koristni učinki prehranskih dopolnil, ki jih običajno uživajo, negotovi, podatki raziskav kažejo, da lahko nekateri vstopajo v interakcije s protitumornimi zdravili, zato je eden glavnih pomislekov njihova uporaba med aktivnim zdravljenjem raka.

Interakcije med prehranskimi dopolnili in zdravili so po mehanizmu lahko farmakokinetične in farmakodinamične, njihova posledica je lahko bodisi pojav neželenih učinkov ali slabša učinkovitost zdravljenja, zaradi katere lahko pride tudi do slabšega izida zdravljenja.

Verodostojnih podatkov o interakcijah med prehranskimi dopolnili in zdravili je relativno malo, večina jih je dokazanih le v *in vitro* raziskavah, vendar posamezna poročila o kliničnih primerih zaznanih interakcij kažejo na potrebo po dobro zasnovanih kliničnih raziskavah.

V prispevku je predstavljen pregled interakcij prehranskih dopolnil, po katerih pogosto posegajo bolniki z rakom, na primer ameriškega slamnika, soka grenivke, konoplje in šentjanževke. Zaradi opisanih zadržkov se je takim prehranskim dopolnilom ob sočasni uporabi protitumornih zdravil priporočljivo izogniti.

1 UVOD

Uporaba izdelkov za samozdravljenje je po vsem svetu v porastu. Razširjenost njihove uporabe pri bolnikih z rakom je potrdilo več nedavnih raziskav (1, 2). Med onkološkimi bolniki naj bi vsaj eno prehransko dopolnilo uživalo najmanj 50 % bolnikov. Poročali so, da se 40–83 % bolnikov z rakom uporablja izdelke za samozdravljenje med konvencionalnim zdravljenjem raka, predvsem prehranskih dopolnil rastlinskega izvora (2). Prehranska dopolnila z vitamini, minerali in multivitaminske pripravke naj bi uživalo do 87 % bolnic z rakom dojke (3).

Tudi pri nas razširjenost uporabe prehranskih dopolnil in drugih izdelkov v samozdravljenju ne odstopa bistveno. Ugotovili so, da 65 % slovenskih bolnikov z rakom pljuč redno jemlje vsaj en pripravek v samozdravljenju, najpogosteje konopljinu olje in druge pripravke iz konoplje, vitamine, minerale in sok rdeče pese (4). Prehranska dopolnila uživa še večji delež slovenskih bolnic z rakom dojke (75 %) (5).

Bolniki se za uporabo izdelkov za samozdravljenje pogosto odločajo, bodisi zato ker iščejo zdravilo, s katerim bi lahko sami prispevali k ozdravitvi, zaradi strahu pred ponovitvijo bolezni ali zaradi zmanjšanja tveganja za ponovitev bolezni. Skrbi nas, ker velik delež onkoloških bolnikov prehranska dopolnila uporablja tudi v času

specifičnega onkološkega zdravljenja. Po prehranskih dopolnilih posegajo, ker želijo okrepiti svoje telo v času zdravljenja, preprečiti ali ublažiti neželene učinke onkološkega zdravljenja (npr. utrujenost, slabost, mravljinčenje, slabokrvnost) ali izboljšati splošno zdravje in kakovost življenja.

Veliko bolnikov se za jemanje prehranskega dopolnila odloči brez predhodnega posveta z zdravstvenimi delavci, bodisi ker se ne zavedajo tveganj njihove uporabe ali jih je strah, da bodo naleteli na odpor in neodobravanje. Med prehranskimi dopolnili bolniki najpogosteje uporabljajo pripravke rastlinskega izvora. Njihova priljubljenost izvira iz prepričanja laične javnosti, da so ti izdelki varni in brez neželenih učinkov.

2 IZDELKI V SAMOZDRAVLJENJU

Bolniki z rakom uporabljajo različne izdelke v samozdravljenju, in sicer zdravila brez recepta, prehranska dopolnila in druge izdelke, ki po svoji obliki in načinu uporabe spominjajo na zdravila, vendar to niso. Zdravila imajo edina v kliničnih raziskavah dokazano učinkovitost, varnost in kakovost; dodatno varnost zdravil redno spremljamo tudi po njihovi vpeljavi v vsakodnevno klinično prakso. Pri zdravilih tako dobro poznamo pričakovane koristi, neželene učinke in interakcije. Njihovo kakovost redno spremljajo in preverjajo neodvisne institucije.

Čeprav po izgledu zelo spominjajo na zdravila, prehranska dopolnila nimajo zdravilnih učinkov, podatkov o njihovi varnosti in kakovosti neodvisne institucije ne spremljajo sistematično. Glavna razlika med zdravili in prehranskimi dopolnili je v namenu uporabe. Zdravila uporabljamo za zdravljenje, preprečevanje ali ugotavljanje bolezni, medtem ko so prehranska dopolnila namenjena dopolnjevanju vsakodnevne prehrane (6). Pri označevanju, predstavljanju in oglaševanju zato prehranskim dopolnilom ne smemo pripisovati lastnosti preprečevanja, zdravljenja ali ozdravljenja bolezni pri ljudeh. Čeprav prehranskih dopolnil ne smemo predstavljati kot zdravil, jih ljudje pogosto zmotno uporabljajo za zdravljenje bolezni, proizvajalci pa uporabnika zavajajo s pripisovanjem zdravilnih lastnosti. V zadnjih letih sta skrb vzbujajoča predvsem spletni marketing ter nekritično in nestrokovno reklamiranje prehranskih dopolnil spletnih vplivnežev.

Prehranska dopolnila lahko vsebujejo vitamine, minerale, aminokisliline, maščobne kisline, vlaknine, rastline in rastlinske izvlečke, mikroorganizme ter druge snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, pod pogojem, da je njihova varnost v prehrani ljudi znanstveno utemeljena (6). Kot živila morajo biti sicer zdravstveno neoporečna (npr. brez težkih kovin), vendar neodvisne institucije rutinsko ne spremljajo njihove kakovosti. Tako je njihova dejanska sestava pogosto neznanana in lahko odstopa od sestave, zabeležene na ovojnicah.

Ljudje pogosto posegajo tudi po izdelkih, ki niso ne zdravila ne prehranska dopolnila in jih prodajajo po neuradnih kanalih, npr. na svetovnem spletu ali z osebno prodajo od vrat do vrat. Promet s takšnimi izdelki je povsem nereguliran, njihova sestava popolnoma neznanana in lahko vsebujejo tudi zdravju škodljive snovi, zato uporabo tovrstnih izdelkov odsvetujemo.

Izpostaviti velja še skupino izdelkov rastlinskega izvora, ki so sicer na tržišču lahko dostopni kot zdravila, prehranska dopolnila, pogosto pa jih ljudje pripravljajo tudi sami. Ker veljajo za naravne, jih ljudje pogosto zmotno razumejo kot absolutno varne,

vendar imajo lahko tudi izdelki rastlinskega izvora pomembne neželene učinke ali vplivajo na delovanje drugih zdravil. Že večkrat so pri izdelkih rastlinskega izvora ugotovili vsebnost strupenih rastlin, do katere je prišlo zaradi nepravilne identifikacije uporabljenih rastlin. Pogosta sta onečiščenje izdelkov rastlinskega izvora s težkimi kovinami, pesticidi, mikroorganizmi ter dodajanje ponarejenih sintetičnih sestavin (7). Pri njihovi uporabi je zato potrebna enaka mera previdnosti kot pri drugih izdelkih v samozdravljenju.

3 INTERAKCIJE MED PREHRANSKIMI DOPOLNILI IN ZDRAVILI

Interakcije med prehranskimi dopolnili in zdravili so slabo raziskane, zato je ena glavnih skrbi zdravstvenih delavcev tveganje za njihovo vmešavanje v mehanizem delovanja konvencionalnega zdravljenja rakavega obolenja. Interakcije so za bolnika lahko potencialno škodljive, če ob ozkem terapevtskem oknu protitumornih zdravil vodijo do toksičnosti ali manjše učinkovitosti zdravljenja. Njihove posledice lahko povzročijo hude neželene učinke, kot so mielosupresija, krvavitve, jetrne okvare, ali celo stimulirajo rast tumorja.

Klinično pomembnih podatkov o interakcijah med prehranskimi dopolnili in zdravili v onkologiji je malo. Večina napovedi temelji na *in vitro* in predkliničnih raziskavah na živalih, na voljo so poročila o primerih in bistveno manj rezultatov kliničnih raziskav, ki nudijo vpogled na tveganje medsebojnega delovanja pri posameznem bolniku.

Vrednotenje morebitnih interakcij med prehranskimi dopolnili in zdravili je zapleteno. Čeprav so regulatorni organi izdali smernice za metode za ocenjevanje tveganja interakcij med zdravili, je bilo v njih manj pozornosti namenjene prepoznavanju interakcij med zdravili in hrano ter prehranskimi dopolnili (8). Podatkov o določenem pripravku rastlinskega izvora tako pogosto ni mogoče ekstrapolirati na druge izdelke.

In vitro raziskave vpliva na presnovne encime sicer omogočajo vpogled v mehanizme interakcij, zlasti tistih na nivoju farmakokinetike, vendar se rezultati pogosto razlikujejo od opažanj v klinični praksi, saj ne upoštevajo vpliva številnih drugih dejavnikov, kot so interakcije z mikrobioto, vezava na plazemske proteine, vpliv prenašalcev in drugih (9). Uporaba živalskih modelov ponuja bolj realističen vpogled v naravo interakcij, vendar tudi pri tem pristopu obstaja več omejitev.

Randomizirane klinične raziskave interakcij zaradi metodoloških in stroškovnih razlogov pogosto nimajo dovolj velikega vzorca in dovolj dolgega časa spremljanja opazovancev. Pogost pristop preučevanja interakcij med izdelki v samozdravljenju in zdravili predstavljajo tudi farmakoepidemiološke raziskave.

Osnovni mehanizem interakcij med zdravili in prehrano, zdravilnimi rastlinami ali prehranskimi dopolnili se ne razlikuje od interakcij izključno med zdravili. Razdelimo jih na farmakokinetične interakcije, torej vpliv prehrane, zdravilnih rastlin ali prehranskih dopolnil na absorpcijo, distribucijo, metabolizem in eliminacijo drugih zdravil, in farmakodinamične interakcije, torej vpliv prehrane, zdravilnih rastlin ali prehranskih dopolnil na delovanje drugih zdravil ob sočasni uporabi. V nadaljevanju članka bodo predstavljeni zadržki uporabe določenih prehranskih dopolnil ali ostalih izdelkov pri onkoloških bolnikih, bodisi zaradi tveganja za ponovitev raka ali tveganja za interakcije z zdravili v sistemskem zdravljenju raka.

4 ZADRŽKI PRI UPORABI PREHRANSKIH DOPOLNIL ZARADI TVEGANJA ZA PONOVI TEV RAKA

4.1 Fitoestrogeni

Fitoestrogeni so nesteroidne snovi rastlinskega izvora, po svoji strukturi so zelo podobni ženskemu spolnemu hormonu estrogenu (10). Posebno veliko jih najdemo v soji in lanenem semenu, pa tudi v določenem sadju, zelenjavi, žitih in oreščkih. Fitoestrogene glede na kemijsko zgradbo razdelimo v štiri glavne skupine, in sicer izoflavone, kumestane, flavonoide in lignane. Prehranski problem, s katerim se lahko soočajo bolnice z rakom dojke, je vpliv izdelkov iz soje na tveganje za ponovitev bolezni. Jasnih dokazov, da bi izdelki iz soje vplivali na ponovitev raka dojke, ni na voljo, obstaja zgolj teoretično tveganje, da bi fitoestrogeni lahko spodbujali rast hormonsko odvisnih rakov. Zaradi tega bolnicam s hormonsko odvisnim rakom navadno svetujemo **zmernost** pri vnosu hrane in izdelkov iz soje (11).

4.2 Grozdnata svetilka (*Cimicifuga racemosa*)

Zelo razširjeno zdravilo rastlinskega izvora je tudi ekstrakt korenike cimicifuge oz. grozdnate svetilke, ki ga uporabljamo predvsem za lajšanje klimakterijskih težav, kot so navali vročine in obilno znojenje (12). V Sloveniji je dostopen kot zdravilo brez recepta in prehransko dopolnilo. Čeprav dejanske učinkovine v cimicifugi še danes niso povsem znane, so v poskusih dokazali, da določene učinkovine delujejo kot selektivni modulator estrogenskih receptorjev (13). Na voljo ni dokazov, ki bi nakazovali, da je uporaba cimicifuge povezana z višjim tveganjem za ponovitev bolezni pri bolnicah s hormonsko odvisnim rakom dojke (14). Kljub temu določena strokovna združenja **odsvetujejo** uporabo cimicifuge pri bolnicah s hormonsko odvisnim rakom dojke, dokler ni na voljo več dokazov o njeni varnosti (15, 16).

5 ZADRŽKI PRI UPORABI PREHRANSKIH DOPOLNIL ZARADI TVEGANJA ZA INTERAKCIJE Z ZDRAVILI V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU RAKA

5.1 Šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

Ena izmed najbolj znanih zdravilnih rastlin, ki je na slovenskem trgu prisotna kot zdravilo, prehransko dopolnilo ali po jo bolniki pripravljajo sami, je zel šentjanževke. Po ljudskem izročilu jo uporabljamo za lajšanje različnih psihičnih težav, predvsem blage do zmerne depresije, in topikalno pri blažjih vnetjih kože. Glavne aktivne sestavine so hiperforin in psevdohipericin, ki sta srednje močna induktorja encimov citokrom P450 (CYP) in induktorja prenašalca P-gp (17, 18). Klinične raziskave so pokazale, da peroralno jemanje šentjanževke zniža serumsko koncentracijo številnih protitumornih zdravil, ki so substrati CYP (predvsem CYP3A4) oz. P-gp, npr. irinotekana, docetaksela, imatiniba idr. (19–21). Substrati encimov CYP3A4 so tudi številna druga protitumorna zdravila, pri katerih vpliva šentjanževke niso preučevali v kliničnih raziskavah, vendar na podlagi znanja o indukciji encimov CYP in P-gp s strani šentjanževke sočasno jemanje odsvetujemo (npr. abemaciclib, abirateron, erlotinib, gefitinib, lapatinib, osimertinib, palbociklib, ribociklib, sunitinib, vemurafenib idr.). Zaradi tveganja za slabšo učinkovitost protitumornih zdravil šentjanževko **odsvetujemo** pri vseh bolnikih na sistemskem zdravljenju raka.

5.2 Grenivka

Grenivka je sestavni del naše prehrane, na trgu pa so na voljo tudi prehranska dopolnila na osnovi grenivke oz. grenivkinih pešk. Raziskave so pokazale, da furanokumarini, ki jih najdemo v peškah, sodijo med srednje močne zaviralce encima CYP3A4, verjetno pa zavirajo tudi P-gp (17, 22, 23). Klinične raziskave so pokazale, da sok grenivke zviša serumsko koncentracijo imatiniba, sunitiniba in nilotiniba (24–26). Zaradi navedenega jemanje grenivkega soka ali prehranskih dopolnil na osnovi grenivkinih pešk ob jemanju protitumornih zdravil, ki so substrati CYP3A4, **odsvetujemo**.

5.3 Zeleni čaj (*Camellia sinensis*)

Eno izmed najpogosteje uporabljenih zelišč na svetu je zeleni čaj, izjemno pogosta je uporaba tudi med onkološkimi bolniki (27). Je sestavni del naše prehrane, na voljo pa je tudi kot sestavina prehranskih dopolnil. Zeleni čaj lahko vstopa v interakcije s protitumornimi zdravili, saj polifenoli zelenega čaja zavirajo več encimov družine CYP, med drugim CYP1A2, CYP3A4 in CYP2C19 (28). To lahko vodi v povišanje serumskih koncentracij protitumornih zdravil, predvsem antraciklinov, taksanov, vinka alkaloidov in nekaterih zaviralcev tirozinskih kinaz. Klinični pomen omenjenih interakcij **ni znan**. Predklinične raziskave so pokazale, da lahko polifenoli v zelenem čaju vstopajo tudi v farmakodinamske interakcije, saj zavirajo protitumorno aktivnost bortezomiba s preprečevanjem indukcije smrti tumorskih celic (29). Ob zmerni uporabi zelenega čaja interakcija z bortezomibom verjetno ni klinično pomembna, večjih količin pa se je smotrno **vzdržati**.

5.4 Ameriški slamnik (*Echinacea spp.*)

Ameriški slamnik je zdravilna rastlina, ki jo največkrat uporabljamo kot nespecifični imunostimulant ter za kratkotrajno preprečevanje in zdravljenja prehlada in gripe. Na slovenskem tržišču je dostopen kot zdravilo brez recepta in prehransko dopolnilo. Zavira jetrne encime CYP3A4, CYP2C8 in CYP1A2, zato lahko vpliva na serumsko koncentracijo zdravil, ki se presnavljajo preko teh encimov (30–32). Klinični pomen omenjenih interakcij **ni znan**, vsekakor pa svetujemo, da bolniki na zdravljenju s protitumornimi zdravili izdelkov iz ameriškega slamnika **ne jemljejo**. Uporabo odsvetujemo tudi pri avtoimunih boleznih, pri bolnikih z imunsko pomanjkljivostjo, pri bolnikih, zdravljenih z imunoterapijo, ali bolnikih na imunosupresivih (33, 34).

5.5 Svetlikava pološčenka (*Ganoderma lucidum*)

Svetlikava pološčenka je drevesna goba, ki ima dolgo zgodovino uporabe v vzhodni tradicionalni medicini, predvsem za lajšanje omotičnosti, nespečnosti, palpitacij, zadihanosti itn. V Sloveniji in Evropi je dostopna kot prehransko dopolnilo. Skopi podatki o varnosti dolgoročnega zdravljenja s svetlikavo pološčenko in odsotnost neposrednih podatkov o interakcijah z drugimi zdravili predstavljata pomemben varnostni zadržek pred njeno uporabo pri onkoloških bolnikih. Čeprav objavljene klinične raziskave ne navajajo resnih neželenih učinkov, sta v literaturi opisana dva primera hude hepatotoksičnosti, eden s smrtnim izidom (35). Uporabo svetlikave pološčenke ob sočasnem sistemskem zdravljenju raka **odsvetujemo**, saj lahko njeno

antioksidativno delovanje ogrozi učinkovitost kemoterapije, zaradi zaviranja CYP2E1, CYP1A2 in CYP3A4 pa se spremeni presnova številnih protitumornih zdravil (36, 37).

5.6 Konoplja (*Cannabis sativa*)

Konoplja je rastlina, ki jo človeštvo pozna in preučuje več tisoč let; najprej so jo uporabljali za obredne, kasneje pa tudi za zdravstvene in industrijske namene. Vsebuje več kot 100 različnih kanabinoidov in drugih aktivnih substanc (38). Med njimi sta najbolj raziskana Δ 9-tetrahidrokanabinol (THC) in kanabidiol (CBD). Za zdravstvene namene so izdelki iz konoplje na slovenskem trgu prisotni kot magistralno zdravilo, najdemo pa jih tudi v obliki prehranskih dopolnil ali celo izdelkov s črnega trga, kjer vsebnost in čistota kanabinoidov nista znani. Pri onkoloških bolnikih kanabinoidov nikoli ne uporabljamo kot zdravilo prvega izbora, temveč kot dopolnilno zdravljenje k običajnim, uveljavljenim zdravilom za lajšanje slabosti in bruhanja, bolečine, inapetence in izgube telesne mase ter pri nevropsiholoških motnjah, kot sta tesnoba in motnje spanja (39). Poudariti je treba, da učinkovitost kanabinoidov pri zdravljenju raka še ni bila potrjena, zato jih v ta namen **ne uporabljamo**.

THC se glede na *in vitro* raziskave v glavnem presnavlja preko CYP2C9 in CYP3A4, CBD pa preko CYP3A4 in CYP2C19, torej lahko zaviralci in induktorji teh encimov spremenijo serumsko koncentracijo THC in CBD (40, 41). Podobne raziskave so tudi pokazale, da sta THC in CBD zaviralca CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 in CYP2C19 (42). THC se močno veže na plazemske proteine, zato lahko izpodrine druga sočasno uporabljena zdravila z visoko afiniteto vezave na plazemske beljakovine (40). Klinični pomen omenjenih interakcij **ni znan**. Manjši opazovalni raziskavi sta pokazali, da je bila sočasna uporaba konoplje ob imunoterapiji povezana s slabšim odgovorom na zdravljenje pri bolnikih z določenimi raki (43, 44). Zaradi tega uporabo izdelkov iz konoplje ob sočasnem sistemskem zdravljenju raka **odsvetujemo**.

5.7 Zeolit

Zeolit je mikroporozen, kristalni aluminosilicilatni mineral, ki je naravno prisoten v vulkanskih kamninah in pepelu. Komercialno ga najpogosteje uporabljamo kot adsorbent in ionski izmenjevalec (45). Zeolit lahko varno uporabljamo v kozmetologiji kot sestavino dezodorantov, intenzivno pa oglašujejo peroralno uporabo, največkrat v obliki fino zmletega prahu za razstrupljanje telesa, lajšanje želodčnih in črevesnih težav in krepitev imunskega sistema. V znanstveni literaturi ni podatkov, ki bi podprli tovrstno peroralno uporabo. Na slovenskem trgu je prisoten kot prehransko dopolnilo ali medicinski pripomoček. Na podlagi njegovega delovanja kot adsorbenta in izmenjevalca kationov obstaja tveganje, da se bodo sočasno vzeta peroralna zdravila nanj adsorbirala, kar bo preprečilo absorpcijo iz gastrointestinalnega trakta. Zaradi navedenega je zeolit treba **vzeti ločeno**, najmanj dve uri po zaužitju drugih peroralnih zdravil.

6 SKLEP

Kljub pomanjkanju verodostojnih in klinično potrjenih podatkov o interakcijah veliko bolnikov z rakom tudi tekom specifičnega onkološkega zdravljenja jemlje prehranska dopolnila, pretežno rastlinskega izvora. Prodaja prehranskih dopolnil je vse bolj

razširjena, trg je nenadzorovan, veliko je zavajajočega oglaševanja, uživanje teh izdelkov pa lahko vodi celo k poslabšanju zdravja. Če je izdelek na voljo kot zdravilo in prehransko dopolnilo, je v takšnem primeru bolje izbrati zdravilo, ki ima dokazano učinkovitost in spremljano kakovost. Večina interakcij med prehranskimi dopolnili in zdravili je po mehanizmu farmakokinetičnih in nastanejo zaradi indukcije ali zaviranja encimov in transportnih proteinov, ki presnavljajo zdravila. Ker želimo bolnikom zagotoviti uspešno zdravljenje raka, se moramo z bolniki odkrito pogovarjati o uporabi prehranskih dopolnil in njihovo uporabo dokumentirati. Bolnike je treba poučiti o morebitnih koristnih in škodljivih učinkih prehranskih dopolnil pri zdravljenju raka ter tudi o pomanjkanju podatkov o njihovi varnosti in kakovosti ob odsotnosti sistematičnega spremljanja neodvisnih institucij.

7 LITERATURA

1. Lam CS, Koon HK, Ma CT et al. Real-world data on herb-drug interactions in oncology: A scoping review of pharmacoepidemiological studies. *Phytomedicine* 2022, 103.
2. Prely H, Herledan C, Caffin AG et al. Real-life drug–drug and herb–drug interactions in outpatients taking oral anticancer drugs: Comparison with databases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021, 148, 707–718.
3. Velicer CM, Ulrich CM. Vitamin and mineral supplement use among US adults after cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2008; 26(4):665–73.
4. Kavčič V. Uporaba pripravkov v samozdravljenju pri bolnikih s pljučnim rakom - opazovalna presečna študija. Ljubljana, 2014. <https://repozitorij.uni-lj.si/IzpisGradiva.php?id=71615>. Datum dostopa: 15. 04. 2023
5. Lunar KG, Kozjek NR, Kovač MB. Changes in Eating Habits in Breast Cancer Patients. *Zdr Varst*. 2021 Mar; 60(1): 65–71.
6. Pravilnik o prehranskih dopolnilih. Uradni list RS, št. 66/2013.
7. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Ni vse varno kar je naravno. <https://www.jazmp.si/jazmp-za-pacienta-in-javnost/ni-vse-varno-kar-je-naravno/> Datum dostopa: 15. 04. 2023
8. Guideline on the investigation of drug interactions - Revision 1. European medicine agency, 21 June 2012. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf. Datum dostopa: 15. 04. 2023.
9. Souza-Peres JV, Flores K, Umloff B et al. Everyday Evaluation of Herb/Dietary Supplement-Drug Interaction: A Pilot Study. *Medicines (Basel)*. 2023 Feb 28;10(3):20.
10. Kreft S, Kočevar Glavač N. Sodobna fitoterapija – z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin. Ljubljana, Slovenija. Slovensko farmacevtsko društvo, 2013: 391-395.
11. Chen M, Rao Y, Zheng Y, Wei S, Li Y, et al. Association between soy isoflavone intake and breast cancer risk for pre- and post-menopausal women: a meta-analysis of epidemiological studies. *PLoS One* 2014; 9 (2): e89288.
12. Centralna baza zdravil [Internet]. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Remifemin. <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/3DA7C73C37218F0AC12579C2003F60C4?op=endocument>. Datum dostopa: 27. 03. 2023.
13. Kreft S, Kočevar Glavač N. Sodobna fitoterapija – z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin. Ljubljana, Slovenija. Slovensko farmacevtsko društvo, 2013: 384-390.
14. Fritz H, Seely D, McGowan J, Skidmore B, Fernandes R, et al. Black cohosh and breast cancer: a systematic review. *Integr Cancer Ther* 2014; 13 (1): 12-29.

15. L'Espérance S, Frenette S, Dionne A, Dionne JY. Pharmacological and non-hormonal treatment of hot flashes in breast cancer survivors: CEPO review and recommendations. *Support Care Cancer* 2013; 21 (5): 1461-1474.
16. Cancer research UK. Black cohosh. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/treatment/complementary-alternative-therapies/individual-therapies/black-cohosh>. Datum dostopa: 27.03.2023.
17. Food and Drug Administration. Drug Development and Drug Interactions. Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>. Datum dostopa: 27.03.2023.
18. Centralna baza zdravil [Internet]. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Šentjanževka Apomedica. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=\(%5BTXIMELAS1%5D=_%C5%A1entjan*\)&SearchOrder=4&SearchMax=301](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=(%5BTXIMELAS1%5D=_%C5%A1entjan*)&SearchOrder=4&SearchMax=301). Datum dostopa: 27.03.2023.
19. Mathijssen RHJ, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94 (16): 1247-1249.
20. Goey AKL, Meijerman I, Rosing H, Marchetti S, Mergui-Roelvink M, et al. The effect of St John's wort on the pharmacokinetics of docetaxel. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53 (1): 103-110.
21. Smith P, Bullock JM, Booker BM, Haas CE, Berenson CS, et al. The influence of St. John's wort on the pharmacokinetics and protein binding of imatinib mesylate. *Pharmacotherapy* 2004; 24 (11): 1508-1514.
22. Mouly S, Lloret-Linares C, Sellier PO, Sene D, Bergmann JF. Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John's Wort? *Pharmacol Res* 2017; 118: 82-92.
23. Hanley MJ, Cancalon P, Widmer WW, Greenblatt DJ. The effect of grapefruit juice on drug disposition. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7 (3): 267-86.
24. He SM, Yang AK, Li XT, Du YM, Zhou SF. Effects of herbal products on the metabolism and transport of anticancer agents. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6 (10): 1195-1213.
25. Van Erp NP, Baker SD, Zandvliet AS, Ploeger BA, Den Hollander M, et al. Marginal increase of sunitinib exposure by grapefruit juice. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67 (3): 695-703.
26. Yin OQP, Gallagher N, Li A, Zhou W, Harrell R, et al. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of nilotinib in healthy participants. *J Clin Pharmacol* 2010; 50 (2): 188-194.
27. Bernstein BJ, Grasso T. Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients. *Oncology* 2001; 15 (10): 1267-1272.
28. Dy GK, Bekele L, Hanson LJ, Furth A, Mandrekar S, et al. Complementary and alternative medicine use by patients enrolled onto phase I clinical trials. *J Clin Oncol* 2004; 22 (23): 4810-4815.
29. Golden EB, Lam PY, Kardosh A, Gaffney KJ, Cadenas E, et al. Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and other boronic acid-based proteasome inhibitors. *Blood* 2009; 113 (23): 5927-5937.
30. Grappe F, Nance G, Coward L, Gorman G. In vitro inhibitory effects of herbal supplements on tamoxifen and irinotecan metabolism. *Drug Metabol Drug Interact* 2014; 29 (4): 269-279.
31. Muthiah YD, Ong CE, Sulaiman SA, Ismail R. Inhibition of Human Cytochrome P450 2c8-catalyzed Amodiaquine N-desethylation: Effect of Five Traditionally and Commonly Used Herbs. *Pharmacognosy Res* 2016; 8 (4): 292-297.

32. Gorski JC, Huang SM, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, et al. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75 (1): 89-100.
33. Committee on Herbal Medicinal Products [Internet]. European Union herbal monograph on *Echinacea purpurea* (L.) Moench, herba recens. file:///C:/Users/samor/Downloads/final-european-union-herbal-monograph-echinacea-purpurea-l-moench-herba-recens_en.pdf. Datum dostopa: 28.03.2023.
34. Lee AN, Werth VP. Activation of autoimmunity following use of immunostimulatory herbal supplements. *Arch Dermatol* 2004; 140 (6): 723-727.
35. Wanmuang H, Leopairut J, Kositchaiwat C, Wananukul W, Bunyaratvej S. Fatal Fulminant Hepatitis Associated with *Ganoderma lucidum* (Lingzhi) Mushroom Powder. *J Med Assoc Thai* 2007; 90 (1): 179-181.
36. Wang X, Zhao X, Li D, Lou YQ, Lin ZB, et al. Effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharide on CYP2E1, CYP1A2 and CYP3A activities in BCG-immune hepatic injury in rats. *Biol Pharm Bull* 2007; 30 (9): 1702-1706.
37. Rodseeda C, Yamanont P, Pinthong D, Korprasertthaworn P. Inhibitory effects of Thai herbal extracts on the cytochrome P450 3A-mediated the metabolism of gefitinib, lapatinib and sorafenib. *Toxicol Rep* 2022; 9: 1846-1852.
38. Radwan MM, ElSohly MA, El-Alfy AT, Ahmed SA, Slade D, et al. Isolation and pharmacological evaluation of minor cannabinoids from high-potency *Cannabis sativa*. *J Nat Prod* 2015; 78 (6): 1271-1276.
39. Benedik J, Lahajnar Čavlovič S. Priporočila za uporabo kanabinoidov pri obravnavi bolnika z rakom. *Onkologija* 2019; 22 (2): 62-72.
40. Food and Drug Administration [Internet]. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Marinol. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf. Datum dostopa: 28. 03. 2023.
41. Food and Drug Administration [Internet]. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Epidiolex. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf. Datum dostopa: 28. 03. 2023.
42. Electronic Medicines Compendium [Internet]. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Sativex. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/602/smpc>. Datum dostopa: 28. 03. 2023.
43. Taha T, Meiri D, Talhamy S, Wollner M, Peer A, et al. Cannabis Impacts Tumor Response Rate to Nivolumab in Patients with Advanced Malignancies. *Oncologist* 2019; 24 (4): 549-554.
44. Bar-Sela G, Cohen I, Campisi-Pinto S, Lewitus GM, Oz-Ari L, et al. Cannabis Consumption Used by Cancer Patients during Immunotherapy Correlates with Poor Clinical Outcome. *Cancers* 2020; 12 (9): 2447.
45. Laurino C, Palmieri B. Zeolite: "the magic stone"; main nutritional, environmental, experimental and clinical fields of application. *Nutr Hosp* 2015; 32(2): 573-581

