

INTERAKCIJE ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE REVMATIČNIH BOLEZNI

INTERACTIONS OF DRUGS FOR TREAT- MENT OF RHEUMATIC DISEASES

AVTOR / AUTHOR:

doc.dr. Robert Roškar, mag.farm.

Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

robert.roskar@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Revmatoidni artritis je najpogostejša revmatična bolezen. Prizadene 0,5 do 1 % svetovne populacije, pri čemer so ženske tri do štirikrat bolj podvržene kot moški. Revmatični bolniki pogosto jemljejo sočasno več različnih zdravil. To velja predvsem za starostnike, ker je pri njih večja verjetnost pojava dodatnih kroničnih bolezni in dejavnikov tveganja, kot so hiperlipidemija, sladkorna bolezen, hipertenzija, ulkusna bolezen, debelost ali osteoporoza. Samozdravljenje

POVZETEK

V prispevku je podan pregled interakcij zdravil za zdravljenje revmatičnih bolezni z drugimi zdravili. Za večino teh zdravil je opisanih mnogo interakcij, a le manjše število je klinično pomembnih. V največ relevantnih interakcij vstopa ciklosporin A, sledijo pa metotreksat in nesteroidni antirevmatiki. Pogoste in problematične interakcije v smislu neželenih učinkov, tudi življenjsko ogrožajočih, se pojavijo pri kombinacijah metotreksata in trimetoprim/sulfametoksazola ter azatioprina in alopurinola. Biološka zdravila nimajo pomembnejših interakcij z drugimi zdravili. Zdravljenje revmatičnih bolezni je zaradi narave obolenja pogosto povezano s polifarmakoterapijo, kar poveča tveganje za interakcije med zdravili, za kar so še posebej dovzetni starostniki in kronični bolniki s to boleznijo.

KLJUČNE BESEDE:

revmatične bolezni, interakcije med zdravili, imunomodulirajoča zdravila

ABSTRACT

In this article interaction of drugs for treatment of rheumatic diseases are reviewed. For the most of these drugs a vast number of interactions have been described but only a minority with clinical importance. The majority of potentially relevant drug interactions exist for cyclosporine A, followed by methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Frequent and severe interactions in terms of adverse effects, sometimes with life-threatening consequences, occur in methotrexate and trimethoprim/sulfamethoxazole combination as well as in azathioprine and allopurinol comedication. Biological drugs do not show important interactions with other drugs. Treatment of rheumatic diseases is due to their nature commonly associated with polypharmacy, which increases the risk of drug-drug interactions, especially in elderly population with rheumatic diseases and other chronic illnesses.

KEY WORDS:

rheumatic diseases, drug interactions, disease modifying antirheumatic drugs



z zdravili za lajšanje bolečine in vnetja ter z zdravili naravnega izvora dodatno poveča število zdravil, ki jih jemljejo bolniki za zdravljenje revmatskih bolezni. Z uporabo večjega števila zdravil se zelo poveča tudi verjetnost za nastanek interakcij med zdravili (1).

Interakcija med zdravili je opredeljena kot merljiva sprememba narave, jakosti ali trajanja farmakološkega učinka določenega zdravila ob souporabi drugega zdravila. Nekatere interakcije so želene in se izkoriščajo v terapevtske namene, nekatere se klinično ne izražajo, nekatere se izražajo kot neželeni učinki zdravil. Posledice klinično pomembnih interakcij se lahko kažejo kot resni neželeni učinki, poslabšanje osnovne ali nastanek nove bolezni, slabše prenašanje zdravila, zmanjšanje učinkovitosti zdravila ali kot pojav abstinenčnih znakov (2).

Interakcije med zdravili se delijo na farmakodinamične in farmakokinetične. Farmakokinetične nastopijo, ko pride do vpliva na procese sproščanja, absorpcije, porazdelitve, izločanja in še zlasti metabolizma učinkovine, kar posledično pripelje do njene spremenjene koncentracije na mestu delovanja. Farmakodinamične interakcije pa nastopijo, ko je na mestu delovanja učinek enega zdravila spremenjen zaradi prisotnosti drugega zdravila. Pri tem gre lahko za enostavno tekmovalno za vezavna mesta npr. med agonistom in antagonistom določenega receptorja ali pa za interakcijo na posreden način preko spremenjenih fizioloških pogojev. Interakcije so lahko tudi mešanega izvora, ki vključujejo tako ene kakor tudi druge (2, 3). Poleg omenjenih farmakoloških interakcij obstajajo tudi funkcionalne interakcije, kjer prihaja do potenciranja neželenih učinkov posameznih zdravil (npr. hepatotoksičnost kombinacije metotreksat in leflunomid). Učinek interakcij med zdravili je lahko sinergističen, antagonističen, aditiven ali nepričakovan glede na znane učinke obeh zdravil (idiosinkratska reakcija) (3).

Za zdravljenje revmatskih bolezni se v klinični praksi uporablja pet skupin zdravil: analgetiki, nesteroidni antirevmatiki (NSAR), glukokortikoidi, sintezna imunomodilirajoča zdravila (DMARD – Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) in biološka zdravila. Zaradi narave revmatskih bolezni, širokega spektra zdravil ter tudi njihovih potencialnih kombinacij v terapiji, obstaja verjetnost številnih interakcij med zdravili. V eni od študij so ugotovili polifarmakoterapijo pri 95% bolnikov z revmatoidnim artritisom, pri 72% bolnikov pa tudi potencialno neželene interakcije med zdravili. Pri zdravljenju so se poleg temeljnega zdravila (DMARD ali biološko zdravilo) sočasno najpogosteje uporabljale na-

slednje skupine zdravil: NSAR (v 18% primerov), analgetiki (18%), glukokortikoidi (16%), protimikrobne učinkovine (16%), zdravila za kislinsko pogojene bolezni (12%), zdravila za zdravljenje gastrointestinalnih funkcionalnih motenj (6%) in mišični relaksanti (3%) (1). V nadaljevanju so po skupinah predstavljene najpomembnejše interakcije, tako medsebojne interakcije med zdravili za zdravljenje revmatskih bolezni kakor tudi interakcije z drugimi zdravili.

2 ANALGETIKI

O interakcijah analgetikov in/ali NSAR z drugimi učinkovinami je bilo v preteklih letih že veliko napisanega, tudi v slovenski literaturi (4-7). Zato sledi le krajši povzetek teh interakcij. Za široko predpisovan šibki analgetik paracetamol so najpomembnejše farmakokinetične interakcije z učinkovinami, ki so induktorji izoenzima CYP2E1 in drugih encimov iz družine CYP kot so izoniazid, fenitoin, rifampicin, karbamazepin in barbiturati. Mehanizem interakcije temelji na povečani hepatotoksičnosti paracetamola zaradi nastanka toksičnega metabolita, vendar je ta interakcija pomembna le pri dolgotrajnem sočasnem jemanju omenjenih zdravil. Do podobne interakcije s paracetamolom pride tudi pri kroničnem uživanju alkohola. Paracetamol lahko poveča tudi hepatotoksičnost nekaterih drugih zdravil (npr. leflunomid). Sočasna uporaba večjih odmerkov paracetamola (več kot 2g na dan) in varfarina lahko zveča učinek slednjega. Ker holestiramin zmanjša absorpcijo paracetamola, ga je potrebno ob sočasni uporabi jemati vsaj eno uro po zaužitju paracetamola.

Po drugi strani so pri opioidnih analgetikih nevarne interakcije z učinkovinami, ki prav tako delujejo zaviralno na osrednji živčni sistem (anksiolitiki, antipsihotiki, uspavala, triciklični antidepresivi in alkohol). Ob souporabi močnih zaviralcev CYP3A4 lahko močni analgetiki povzročijo hudo depresijo dihanja (6, 7). Pomembne so tudi kombinacije s serotoninskimi modulatorji (selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci MAO vključno z moklobemidom in linezolidom, dekstrometorfan, tudi šentjanževka in nekateri drugi antidepresivi). Neželeni učinek tega aditivnega delovanja na serotoninski sistem lahko vodi v življenjsko ogrožajoči serotoninski sindrom (8). Pri tramadolu so dodatno nevarne tudi kombinacije z učinkovinami, ki znižujejo prag za proženje epileptičnih napadov: SSRI, stimulansi

osrednjega živčnega sistema (donepezil, takrin in rivastigmin), zaviralci MAO, nevroleptiki, drugi opiat, triciklični antidepressivi, fluorokinoloni, interferoni in teofilin (6). Odsvetuje se tudi kombinacija tramadola in karbamazepina (9).

3 NSAR

Za NSAR so značilne številne relevantne farmakokinetične in farmakodinamične interakcije z drugimi zdravili. Pomembnejše interakcije so prikazane v Preglednici 1. Tudi sočasna uporaba dveh NSAR ni priporočljiva, saj se zaradi sinergističnega učinka poveča tveganje za pojav razjed in krvavitev iz prebavil. To velja tudi za kombinacijo NSAR z acetilsalicilno kislino ali metamizolom, ki po ATC klasifikaciji spadata v skupino analgetikov, a sta po mehanizmu interakcij podobna NSAR. Med farmakokinetičnimi so relevantne predvsem interakcije z zdravili z ozkim terapevtskim oknom (npr. digoksin), pri ciklosporinu A ali takrolimusu se hkrati poveča tudi nefrotoksični učinek teh dveh zdravil. Sočasno jemanje NSAR in uživanje alkohola lahko okrepi neželene učinke zdravila, zlasti tiste, ki prizadenejo prebavila ali osrednji živčni sistem.

Poleg navedenih interakcij obstajajo za posamezna zdravila iz skupine NSAR določene posebnosti. Biološka uporab-

nost diklofenaka se ob sočasni terapiji s ciklosporinom A poveča, kar lahko vodi do hepatotoksičnosti. Zaradi učinka na jetra je pri diklofenaku problematična tudi sočasna uporaba drugih potencialno hepatotoksičnih zdravil (npr. metotreksata) (10). V primeru acetilsalicilne kisline je kombinacija pri odmerkih metotreksata nad 15 mg/teden celo kontraindicirana (11). Da se izognemo tej interakciji, je potrebna zamenjava NSAR s selektivnim zaviralcem cikloksigenaze 2 (koksibom) (12). Pri bolnikih, ki jemljejo nizke odmerke acetilsalicilne kisline, daljša souporaba ibuprofena blokira učinek preprečevanja agregacije trombocitov. Ker je bil dokazan enak, a šibkejši učinek tudi za druge starejše NSAR, je primernejša zamenjava tovrstnega NSAR s koksibi ali diklofenakom (10).

Acetilsalicilna kislina in nekateri NSAR (npr. ibuprofen) lahko ob sočasni uporabi s hipoglikemiki povečajo hipoglikemični učinek, pri acetilsalicilni kislini dodatno tudi zaradi izpodrivanja iz vezave s plazemskimi beljakovinami. Po enakem mehanizmu se poveča toksičnost valprojske kisline zaradi medsebojnega delovanja z acetilsalicilno kislino (11). NSAR lahko vstopajo v interakcije z drugimi zdravili, ki se metabolizirajo po enakih poteh. Tako na primer celekoksib kot zaviralec CYP2D6 encimov poveča plazemsko koncentracijo dekstrometorfana za več kot 100 %, pomembne pa so tudi interakcije z antidepressivi, nevroleptiki ali antiaritmiki, ki se metabolizirajo na enak način. Pri bolnikih, ki dobivajo flukonazol, je potrebno uporabiti le polovičen priporočeni odmerek celekoksiba (11).

Preglednica 1: Najpomembnejše interakcije med NSAR in drugimi zdravili (7, 9-11)

Table 1: The most important interactions of NSAID with other drugs (7, 9-11)

Učinkovina	Mehanizem	Posledica
Antihipertenzivi (zlasti zaviralci ACE, diuretiki)	↓ se sinteza ledvičnih prostaglandinov	↓ učinka antihipertenzivov
Varfarin in drugi antikoagulanti, acetilsalicilna kislina	zaviranje agregacije trombocitov (ne velja za koksibe)	↑ nevarnost krvavitev in poškodb sluznice želodca in dvanajstnika
SSRI, drugi NSAR, glukokortikoidi	sinergistično toksično delovanje	↑ tveganje za pojav krvavitev iz prebavil
Ciklosporin A, takrolimus, digoksin, litij	Zaviranje izločanja preko ledvic, pri ciklosporinu A in takrolimusu tudi potenciranje nefrotoksičnosti	↑ plazemske koncentracije učinkovin in ↑ neželenih učinkov
Metotreksat	NSAR ↓ ledvični očistek metotreksata, salicilati ga izpodrivajo iz vezave s plazemskimi beljakovinami (ne velja za koksibe)	↑ plazemske koncentracije metotreksata in ↑ neželenih učinkov
Probenecid	↓ se izločanje NSAR	↑ plazemske koncentracije NSAR

4 GLUKOKORTIKOIDI

Interakcije z drugimi zdravili nimajo pomembnejšega praktičnega pomena. Omeniti je potrebno le kombinacijo glukokortikoidov in NSAR, ki povečuje tveganje za pojav krvavitve iz prebavil (10). Glukokortikoidi lahko pri diabetikih povečajo potrebo po inzulinu ali peroralnih antidiabetikih (11).

5 SINTEZNA IMUNOMODULIRAJOČA ZDRAVILA

5.1 METOTREKSAT

Metotreksat (MTX) spada med najbolj varna in učinkovita imunomodulirajoča zdravila in je zdravilo izbora za zdravljenje revmatičnih bolezni. MTX se v visokih odmerkih uporablja tudi v onkologiji. Pri pregledu interakcij z drugimi zdravili smo se osredotočili le na nizke odmerke MTX, ki se uporabljajo pri zdravljenju revmatičnih bolezni. Na to temo je bilo v zadnjem času objavljenih več sistematičnih pregledov, tudi v smislu klinične pomembnosti posameznih interakcij (10, 12-14).

Ker se MTX pogosto kombinira z drugimi zdravili za zdravljenje revmatičnih bolezni, lahko tudi medsebojne interakcije vplivajo na klinični izid zdravljenja (1). Mehanizem interakcije med NSAR in MTX je bil opisan v poglavju 3 in v številnih primerih pripelje do potenciranih hematoloških in gastrointestinalnih neželenih učinkov. Dodatno, pri souporabi visokih odmerkov acetilsalicilne kisline je lahko hepatotoksično delovanje MTX izrazitejše (1, 14), pri nizkih odmerkih acetilsalicilne kisline (za doseganje kardioprotektivnega učinka) pa ni medsebojnega delovanja (10). Kombinacija MTX z leflunomidom je v večjem številu študij pokazala povečano hepatotoksičnost in hematotoksičnost, kar se kaže zlasti v tveganju za nastanek pancitopenije (12). Zato tudi proizvajalec zdravila navaja, da omenjena kombinacija ni priporočljiva (11). Po drugi strani pa so rezultati najnovejše študije v nasprotju s prejšnjimi, saj niso ugotovili povezave med obema zdraviloma (15). Kombinacija MTX in sulfasalazina lahko poveča učinkovitost MTX in s tem poveča tveganje za nastop neželenih učinkov, vendar so o tem v več študijah poročali le pri posameznih bol-

nikih (12). V nekaterih študijah so ugotovili tudi medsebojno delovanje med MTX in ciklosporinom A (povečana ledvična toksičnost), v drugih pa ne. Pri kombinaciji MTX z zaviralci TNF-alfa je tveganje za infekcije večje kot pri monoterapiji z zaviralci TNF-alfa (12).

Najbolj nevarna interakcija z zdravili, ki niso namenjena zdravljenju revmatičnih obolenj, je med MTX in trimetoprimom/sulfametoksazolom. Interakcija se klinično izraža z neželenimi učinki na kostni mozeg, kar je med drugim povezano tudi z večjim tveganjem za nastanek megaloblastne anemije. Pri mehanizmu te interakcije sodelujeta tako sulfametoksazol, ki izpodriva vezan MTX iz plazemskih proteinov in/ali zmanjša izločanje MTX preko ledvic, kakor tudi trimetoprim, ki skupaj z MTX aditivno zavira dihidrofolat reduktazo (1). Tudi pri souporabi drugih zdravil (npr. sulfonamidov), ki imajo neželene učinke na kostni mozeg, je potrebna previdnost. Sočasno dajanje zdravil, ki lahko povzročijo pomanjkanje folata (npr. sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoksazol) lahko poveča neželene učinke MTX. Zato je potrebna posebna previdnost pri bolnikih z obstoječim pomanjkanjem folne kisline. Sočasno uporaba zdravil, ki vsebujejo folinsko kislino, ali vitaminskih pripravkov s folno kislino ali njenimi derivati pa lahko zmanjša učinkovitost MTX (11).

Zaradi morebitnih neželenih učinkov na jetra se je med zdravljenjem z MTX treba izogibati drugih potencialno hepatotoksičnih zdravil (npr. izoniazida, retinoidov, tudi alkohola), v primeru uporabe pa bolnike skrbno nadzorovati zaradi možnosti povečane hepatotoksičnosti (13). Med zdravljenjem z MTX cepljenje z živim cepivom ni dovoljeno, prav tako obstaja večja dovzetnost za okužbe pri souporabi MTX in zdravil, ki vplivajo na imunski sistem (9).

MTX vstopa tudi v farmakokinetične interakcije, kar lahko vodi do povečanja (npr. ob souporabi antibiotikov, omeprazole) ali znižanja (npr. protiepileptična zdravila) serumskih koncentracij MTX. Po drugi strani lahko MTX zmanjša očistek teofilina (1, 13).

5.2 CIKLOSPORIN A

Ciklosporin A (CsA) vstopa v interakcije s številnimi zdravili. Določena zdravila lahko bistveno zvišajo koncentracijo CsA, druga znižajo njegovo koncentracijo, tretja pa skupaj s CsA potencirajo nefrotoksičnost. CsA lahko tudi zviša koncentracijo sočasno uporabljenih zdravil. V Preglednici 2 so prikazana zdravila, za katera je medsebojno delovanje s CsA ustrezno dokazano in je klinično pomembno. Pri so-

Preglednica 2: Najpomembnejše interakcije med ciklosporinom A (CsA) in drugimi zdravili (9-11, 16)
 Table 2: The most important interactions of cyclosporin A (CsA) with other drugs (9-11, 16)

Posledica interakcije	Zdravilo	Priporočila
↑ koncentracija CsA	azitromicin, eritromicin, klaritromicin, doksiciklin, ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, diltiazem, nikardipin, verapamil, metoklopramid, peroralni kontraceptivi, danazol, metilprednizolon (v visokih odmerkih), alopurinol, amiodaron, proteazni inhibitorji, imatinib, kolhicini, nefazodon	Prilagoditi odmerek CsA, na osnovi neželenih učinkov, povezanih s CsA ali na osnovi merjenja koncentracije CsA v krvi.
↓ koncentracija CsA	barbiturati, karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, nafcilin, rifampicin, sulfipirazon, trimetoprim/sulfometoksazol (i.v.), orlistat, Hypericum perforatum (šentjanževka), tiklopidin, terbinafin, bosentan, oktretid	Prilagoditi odmerek CsA na osnovi koncentracije CsA v krvi.
↑ koncentracija zdravila v soterapiji	lerkanidipin, aliskiren, diklofenak, digoksin, kolhicin, prednizolon, statini (razen fluvastatin), etopozid, repaglinid	Klinično opazovanje, čemur sledi zmanjšanje odmerjanja zdravila ali njegova ukinitve.
Potencirana nefrotoksičnost	amfotericin B, aminoglikozidi (vključno z gentamicinom in s tobramicinom), ciprofloksacin, vankomicin, metotreksat, takrolimus, trimetoprim/sulfometoksazol, NSAR (vključno z diklofenakom, naproksenom in sulindakom), melfalan, antagonisti histaminskih receptorjev H2 (npr. ranitidin),	Potrebno je skrbno spremljati delovanje ledvic. Če pride do pomembne okvare delovanja ledvic, je treba zmanjšati odmerek zdravila ali pa razmisliti o zamenjavi le-tega.

časni uporabi digoksina, kolhicina ali statinov s CsA je potrebno klinično spremljati bolnike, da bi pravočasno odkrili znake neželenih učinkov zdravil in zmanjšali njihovo odmerjanje ali zdravilo, ki je v soterapiji s CsA, ukinito. Zlasti kombinacija s statini (npr. lovastatinom, simvastatinom, atorvastatinom ali pravastatinom) lahko povzroči miotoksičnosti z obsežno in tudi življenjsko ogrožajočo rhabdomio-lizo. Pri sočasni uporabi zdravil, ki varčujejo s kalijem (npr. diuretikov, ki varčujejo s kalijem, zaviralcev ACE, zaviralcev receptorjev angiotenzina II) ali zdravil, ki vsebujejo kalij, lahko pride do hiperkaliemije (10). Pri uporabi NSAR z znanim obsežnim metabolizmom prvega prehoda (npr. diklofenak) je treba le-tega prilagoditi na nižji odmerek, saj lahko povečana koncentracija NSAR deluje tudi sinergistično nefrotoksično (10).

5.3 OSTALA SINTEZNA IMUNOMODULIRAJOČA ZDRAVILA

So zelo heterogena skupina zdravil, ki pa ne izkazujejo tako številne in klinično relevantne interakcije z drugimi zdravili

kot MTX in CsA. V pregled so vključena naslednja imuno-modulirajoča zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju revmatičnih obolenj: azatioprin, antimalariki (klorokin, hidroksiklorokin), leflunomid, mikofenolat mofetil, parenteralne soli zlata in sulfasalazin. Najbolj pogoste in resne so posledice medsebojnega delovanja azatioprina z drugimi zdravili. Alopurinol kot zaviralec encima ksantinoksidaze vpliva na metabolizem azatioprina, in sicer bistveno zviša plazemsko koncentracijo 6-merkaptopurina, kar povzroči depresijo kostnega mozga, ki spada med najbolj pomembne in nevarne zaplete v revmatologiji. Pri sočasni terapiji je treba zato zmanjšati odmerek azatioprina na četrtino prvotnega odmerka. Tudi salicilati (acetilsalicilna kislina, sulfasalazin in trimetoprim/sulfometoksazol) delujejo po enakem mehanizmu kot alopurinol, vendar je ta interakcija manj izražena (17).

Cepljenje z živim oslABLJENIM cepivom ni priporočljivo ob souporabi imunomodulirajočih zdravil, v primeru azatioprina pa je cepljenje s katerikoli živim cepivom, še pose-



bej s cepivom BCG, celo kontraindicirano (9, 11). V Preglednici 3 je pregled ostalih klinično pomembnih interakcij azatioprina, ter tudi ostalih imunomodulirajočih zdravil z drugimi zdravili. Pri pregledu smo se osredotočili le na najbolj relevantne interakcije, ki v številnih primerih zahtevajo takojšnje ukrepanje. V najmanj interakcij vstopajo soli zlata (natrijev avrotiomalat), klinično pomembna je le interakcija z zaviralci ACE, ki lahko pripelje do resnih zapletov (18).

6 BIOLOŠKA ZDRAVILA

Znotraj skupine bioloških zdravil medsebojne interakcije z drugimi zdravili nimajo pomembnejše vloge (11, 13). Pri sočasni uporabi bioloških zdravil in imunosupresivnih ali imunomodulirajočih zdravil se učinki na imunski sistem lahko

Preglednica 3: Najpomembnejše interakcije med ostalimi imunomodulirajočimi zdravili in drugimi zdravili (9, 11, 13)

Table 3: The most important interactions of other disease-modifying antirheumatic drugs with other drugs (9, 11, 13)

Imunomodulirajoče zdravilo	Kombinirano zdravilo	Posledica
Azatioprin	Alopurinol Doksorubicin Varfarin Trimetoprim/sulfometoksazol Lamivudin Mikofenolat mofetil zaviralci ACE	↑ azatioprinska toksičnost ↑ hepatotoksičnost ↓ antikoagulantna aktivnost ↑ tveganje za nevtropenije/trombocitopenije ↑ tveganje za pankreatitis ↑ hematološka toksičnost ↑ tveganje za nevtropenijo in ↑ tveganje za anemije
Klorokin	Zdravila, ki ↑ QT interval Magnezijev trisilikat Kodein Metronidazol Meflokvin Prazikvantel*	↑ tveganje srčnih aritmij ↓ AUC klorokina ↓ analgetičen učinek kodeina Akutna distonija ↑ QT interval, ↑ tveganje za konvulzije, ↑ koncentracija meflokvina
Hidroksiklorokin	Kardiotonični glikozidi	↓ AUC prazikvantela za 65% ↑ maksimalne plazemske koncentracije digoksina za 4-krat
Natrijev avrotiomalat (sol zlata)	zaviralci ACE	nitritoidna reakcija (↑ nitritov v krvi)
Leflunomid	Varfarin Aktivno oglje/hoolestiramin Itrakonazol Metotreksat Rifampicin	↑ antikoagulantna aktivnost ↓ $t_{1/2}$ aktivnega metabolita leflunomida za 10-krat ↑ hepatotoksičnost ↑ hepatotoksičnost ↑ maksim. plazemske koncentracije aktivnega metabolita za 40%
Sulfasalazin	Digoksin Izoniazid Talinolol Ampicilin/rifampicin Železove soli	↓ AUC digoksina za 50% ↑ hepatotoksičnost ↓ AUC talinolola za 90% ↓ AUC sulfasalazina za 60-65% ↓ plazemske koncentracije sulfasalazina
Mikofenolat mofetil	Ciklosporin A Rifampicin Hoolestiramin Antacidi, zaviralci protonске črpalke	↑ AUC MK za 30% (po prekinitvi terapije s CsA) ↓ AUC MK za 18-70% ↓ AUC MK za 40% ↓ plazemske koncentracije MK

* uporaba v veterini, AUC - površina pod krivuljo, MK – mikofenolna kislina, aktivni metabolit mikofenolat mofetila, ki je odgovoren za delovanje

okrepijo. To je bilo tudi potrjeno pri kombinaciji zaviralca TNF-alfa (velja za vsa zdravila razen etanercept) in MTX, saj se v tem primeru povečalo tveganje za infekcije. Dveh bioloških zdravil se praviloma ne kombinira, saj se poveča verjetnost okužb, učinek zdravljenja pa se ne izboljša. Tudi živih cepiv se ne uporablja sočasno z bioloških zdravilom, saj poleg zmanjšanja učinkovitosti cepljenj obstaja možnost prenosa sekundarnih okužb. Drugih podatkov o medsebojnih interakcijah bioloških zdravil z drugimi zdravili je zelo malo (12).

Tocilizumab v kombinaciji z MTX pogosteje povzroča povišanje transaminaz. Tocilizumab vpliva tudi na sistem CYP, saj ponovno aktivira delovanje metabolnih encimov, ki je zmanjšano pri bolnikih z revmatičnimi boleznimi. V opisani *in vivo* študiji se je očistek simvastatina povečal za približno dvakrat v kombinaciji s tocilizumabom (19). Bolnikom je priporočljivo na začetku ali po koncu zdravljenja s tocilizumabom spremljati plazemske koncentracije nekaterih zdravil v soterapiji, ki se metabolizirajo preko CYP3A4, CYP1A2 ali CYP2C9 (npr. atorvastatin, zaviralci kalcijevih kanalčkov, teofilin, varfarin, fenitoin, ciklosporin A ali benzodiazepini) in prilagoditi odmerke za zagotavljanje terapevtskega učinka. Klinično pomembnost omenjenih potencialnih interakcij bo potrebno v prihodnje potrditi s kliničnimi študijami. Pri bolnikih z revmatoidnim artritom je bila ugotovljena tudi interakcija med rituksimabom in statini. V tem primeru se skrajša čas delovanja biološkega zdravila, mehanizem še ni pojasnjen, prihodnost pa bo pokazala praktični pomen te interakcije (12). Za ostala biološka zdravila (zaviralci TNF-alfa, anakinro in abatacept) ni relevantnih podatkov o interakcijah.

7 SKLEP

Posamezne skupine zdravil za zdravljenje revmatičnih bolezni vstopajo v interakcije z drugimi zdravili različno, tako po pogostosti kakor tudi po resnosti neželenih učinkov. Najštevilčnejše so interakcije s ciklosporinom A, sledijo pa interakcije z metotreksatom. Poleg NSAR imajo zmeren potencial za medsebojno delovanje tudi nekatera druga sintezna imunomodilirajoča zdravila kot so azatioprin, leflunomid ali sulfasalazin. Redko interagirajo šibki analgetiki, glukokortikoidi in še zlasti biološka zdravila. Med biološkimi zdravili izstopa le tocilizumab s potencialno relevantnimi in-

terakcijami na nivoju metabolizma. Najpomembnejše interakcije v smislu neželenih učinkov, tudi življenjsko ogrožajočih, se pojavijo pri kombinacijah metotreksata in trimetoprim/sulfametoksazola ter azatioprina in alopurinola.

8 LITERATURA

1. Bagatini F, Blatt CR, Maliska G et al. Potential drug interactions in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51: 20-39.
2. Manzi SF, Shannon M. Drug interaction – a review. *Clin Pediatr Emerg Med* 2005; 6: 93-102.
3. Tatro DS. *Drug interaction facts 2006*; Wolters Kluwer Health, 2006: 121-124.
4. Locatelli I, Tršinar M, Stepanovič A. NSAR in paracetamol: izzivi in pasti?. *Farm Vestn* 2009; 60: 98-104.
5. Jančar P. Šibki opioidi: med NSAR in morfinom?. *Farm Vestn* 2009; 60: 105-109.
6. Trontelj J. Medsebojno delovanje zdravil pri starostnikih. *Farm Vestn* 2010; 61: 237-247.
7. Premuš Marušič A. Sheme zdravljenja pri kronični bolečini in mehanizmi interakcij z analgetiki. *Farm Vestn* 2012; 63: 21-27.
8. Roškar R. Interakcije med zdravili za zdravljenje depresivne motnje in drugimi zdravili. *Farm Vestn* 2006; 57: 251-257.
9. Podatkovna baza Lexi-Comp Online, pridobljena iz spletne strani avgust 2013: <http://www.uptodate.com/online/content/drugInteraction.do>
10. Kruger K. Medikamentöse Interaktionen in der Rheumatologie. *Z Rheumatol* 2012; 71: 209-216.
11. Baza podatkov o zdravilih, Posamezni povzetki glavnih značilnosti zdravil (SmPC), pridobljena iz spletne strani avgust 2013: <http://www.zdravila.net/> ali <http://www.eudrapharm.eu/eudrapharm/>
12. Patane M, Ciriaco M, Chimirri S et al. Interactions among low dose of methotrexate and drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Pharmacol Sci* 2013; Article ID 313858.
13. van Roon EN, van den Bemt PM, Jansen TL et al. An evidence-based assessment of the clinical significance of drug-drug interactions between disease-modifying antirheumatic drugs and non-antirheumatic drugs according to rheumatologists and pharmacists. *Clin Ther* 2009; 31: 1737-1746.
14. Bourre-Tessier J, Haraoui B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2010; 37: 1416-1421.
15. Bird P, Griffiths H, Tymms K et al. The SMILE study – safety of methotrexate in combination with leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013; 40: 228-235.
16. Dunn CJ, Wagstaff AJ, Perry CM et al. Cyclosporin: an updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation in organ transplantation. *Drugs* 2001; 61: 1957-2016.
17. Warrington JS, Shaw LM. Pharmacogenetic differences and drug-drug interactions in immunosuppressive therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2005; 1: 487-503.
18. Nixon J, Pandle I. Gold, nitritoid reactions and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Rheumatology* 2006; 45: 118-119.
19. Schmitt C, Kuhn B, Zhang X et al. Disease-drug-drug interaction involving tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 735-740.