

# Klinički značajne interakcije imunosupresiva

---

**Bačić Vrca, Vesna; Bužančić, Iva**

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2011, 67, 537 - 552**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:237082>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



# Klinički značajne interakcije imunosupresiva

VESNA BAČIĆ VRCA<sup>1,2</sup>, IVA BUŽANČIĆ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Farmaceutsko-biokemijski fakultet, <sup>2</sup>Klinička bolnica Dubrava Zagreb

## UVOD

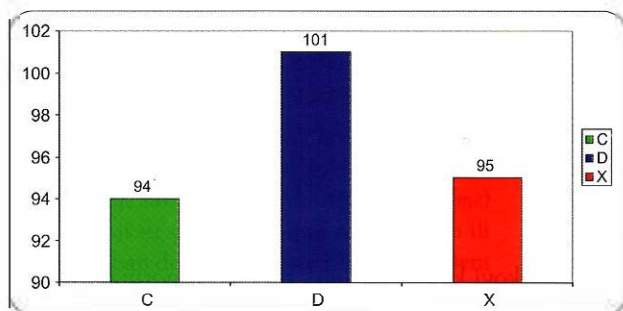
Imunosupresivi su lijekovi koji potiskuju i oslabljuju normalne imunološke reakcije, uzrokujući tako djelomičan ili potpuni gubitak specifične imunoreakcije. Nedostatak imunoreakcije očituje se sindromima imunoneдостatnosti, koji uključuju sklonost infekcijama (ne samo uobičajenim uzročnicima već i oportunističkim), stanjima s nepotpunim izlječenjem, a ponekad i pojavu tumorskih oboljenja, kao što je post-transplantacijska limfoproliferativna bolest (1, 2, 3). U tvari imunosupresivnog djelovanja ubrajaju se kortikosteroidi, citostatici, antitijela, lijekovi s učinkom na imunofiline, interferoni, inhi bitori TNF- $\alpha$ , antiproliferativni lijekovi te male biološke molekule. ATK klasifikacija lije kova u imunosupresive svrstava inhibitore TNF- $\alpha$ , inhibitore interleukina, inhibitore kalcineurina, male biološke molekule, antitijela te antiproliferativne lijekove.

Uz terapijski i učinak, supresije imunološke reakcije i pojavu neželjenih posljedica imunodeficijencije (infekcije i tumori) imunosupresivi iskazuju i neimunološku toksičnost na druga tkiva (1). Iako njihova primjena donosi brojne neželjene posljedice, a terapija iziskuje kliničku spretnost u titriranju doze, imunosupresivi su vrlo korisni lijekovi, sa širokim spektrom indikacija i sve većim brojem korisnika. Rabe se primarno za kontrolu reakcije odbacivanja presatka i odgovorni su za uspjeh transplantacije, no primjenjuju se i u liječenju sustavnih autoimunih bolesti (patološko stanje pokrenuto autoimunim procesom, tj. imunosno prepoznavanje i reagiranje na vlastite antigene) kao što je sustavni eritematozni lupus, Chronova bolest, ulcerozni kolitis, multipla skleroza, miastenija gra vis, Sjögrenov sindrom, autoimuna hemolitička anemija, Goodpastureov sindrom i Hashimotov tireoiditis. Primjenjuju se i u terapiji upalnih reumatskih bolesti kao što je reumatoidni artritis, juvenilni idiopatski artritis, psorijatični artritis, spondiloartopatije, giht te različiti oblici vaskulitisa (2, 4).

U RH registrirano je 15 imunosupresivnih pripravaka razvrstanih u pet podskupina: selektivni imunosupresivi, inhibitori TNF $\alpha$ , inhibitori interleukina, inhibitori kalcineurina te ostali imunosupresivi (5). Najčešće upotrebljavani imunosupresivi su inhibitori kalcineurina te inhibitori TNF- $\alpha$ . Nedvojbeno je da primjena i drugih imunosupresiva zauzima vrlo važno mjesto u imunosupresivnoj terapiji bilo koje indikacije te da će njihova uporaba s vremenom rasti.

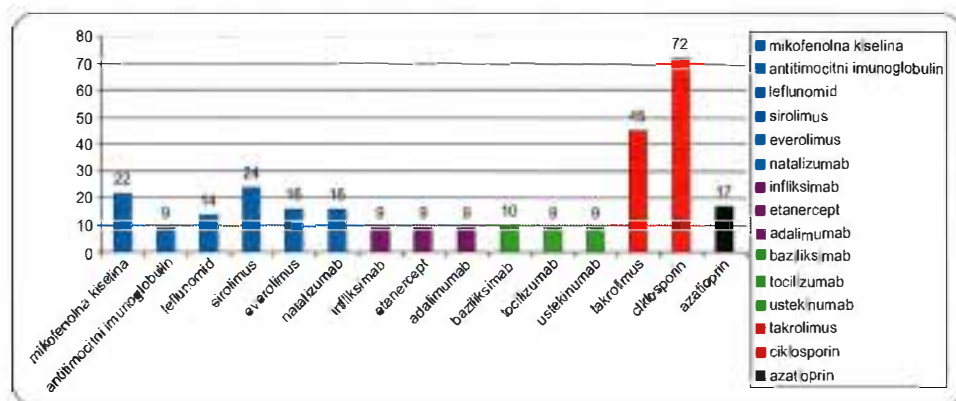
## Interakcije imunosupresiva

Imunosupresivi registrirani u RH ulaze u 290 klinički značajnih interakcija (interakcije stupnja kliničke značajnosti C, D i X) (6). Od 290 interakcija 94 interakcije su C stupnja kliničke značajnosti, 101 interakcija stupnja D i 95 interakcija stupnja X (slika 1.).



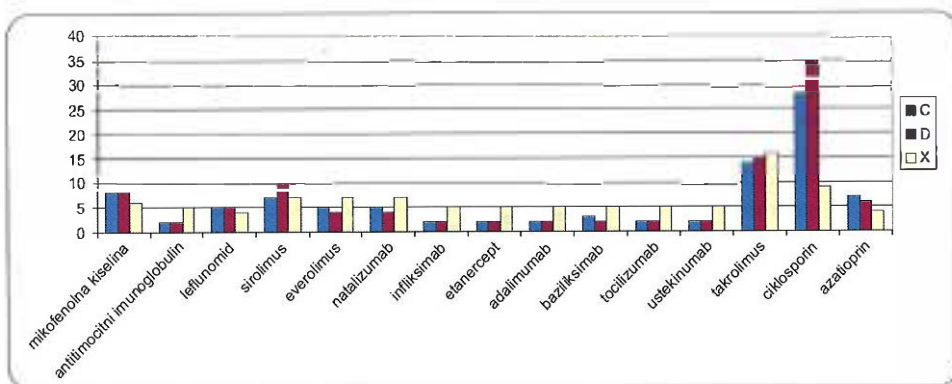
**Slika 1.** Ukupan broj interakcija svih registriranih imunosupresiva prema stupnju kliničke značajnosti (Lexi Comp - Online: X - interakcija kada je istodobna primjena dvaju lijekova kontraindicirana; D - vrlo ozbiljna interakcija kada je nužna intervencija u terapiju; C - interakcija umjerenog stupnja kliničke značajnosti)

Najviše klinički značajnih interakcija ostvaruju inhibitori kalcineurina, ciklosporin, brojčano 72 i takrolimus sa zabilježenih 45 interakcija. Slijede selektivni imunosupresivi: sirolimus sa 24 interakcije, mikofenolna kiselina sa 22, everolimus i natalizumab s po 16 interakcija, leflunomid sa 14 i antitimocitni imunoglobulin sa 9 interakcija. Svi registrirani pripravci inhibitora TNF- $\alpha$ , infliksimab, etanercept i adalimumab broje po 9 klinički značajnih interakcija. Među inhibitorima interleukina, baziliksimumab ulazi u najviše interakcija, 10, a tocilizumab i ustekinumab u 9. Azatioprin ostvaruje 17 klinički značajnih interakcija (slika 2.).



**Slika 2.** Ukupan broj klinički značajnih interakcija pojedinih imunosupresiva

Brojčani udjeli interakcija stupnjeva kliničke značajnosti C, D i X pojedinih imunosupresiva sažeto su prikazani u slici 3. Uočava se da, s obzirom na ukupan broj interakcija pojedinih imunosupresiva, inhibitori TNF- $\alpha$ , inhibitori interleukina i antitimocitni imunoglobulin ostvaruju najviše interakcija X stupnja kliničke značajnosti u odnosu na interakcije stupnja C i D, kojih ostvaruju podjednako. Slično vrijedi i za everolimus, natalizumab i takrolimus. Ciklosporin i sirolimus ostvaruju najviše interakcija D stupnja u odnosu na interakcije C i X stupnja. Mikofenolna kiselina, leflunomid i azatioprin najmanje ulaze u interakcije stupnja X, a otprilike podjednako u interakcije stupnja C i D.

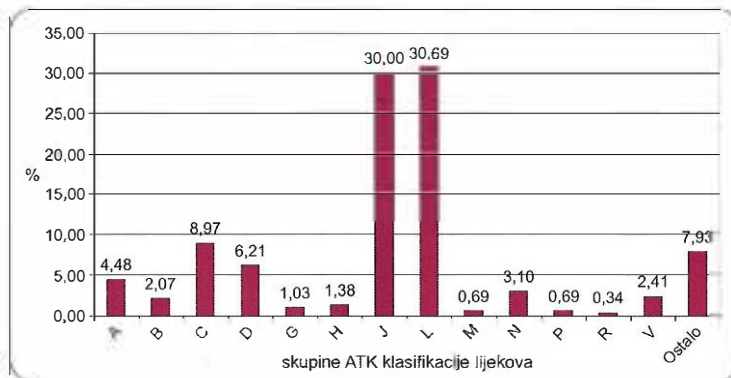


Slika 3. Udjeli (brojčani) interakcija stupnjeva kliničke značajnosti C, D i X pojedinih imunosupresiva

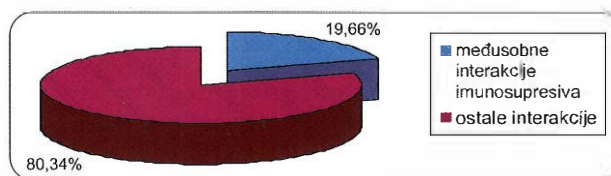
S obzirom na ATK klasifikaciju lijekova, imunosupresivi interakcije ostvaruju s lijekovima iz svih skupina, osim skupine S (Pripravci koji djeluju na osjetila). Uzimajući u obzir da su lijekovi skupine S pripravci namijenjeni lokalnoj primjeni, vrlo je mala vjerojatnost da bi do interakcije moglo doći. Najviše i gotovo podjednako interakcija imunosupresivi ostvaruju s lijekovima skupina J (Pripravci za liječenje sustavnih infekcija), 30,0% i L (Pripravci za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori) 30,7%. Lijekovi iz tih skupina vrlo često se primjenjuju istodobno te je taj podatak vrlo značajan za kliničku prosudbu prikladnosti terapije. Uz to 9,0% ukupnih interakcija pripada interakcijama imunosupresiva s lijekovima skupine C (Pripravci koji djeluju na kardiovaskularni sustav), 6,2% interakcijama s lijekovima skupine D (Pripravci koji djeluju na kožu – dermatici), 4,5% interakcijama s lijekovima skupine A (Pripravci koji djeluju na probavni sustav i metabolizam), 3,1% s lijekovima skupine N (Pripravci koji djeluju na živčani sustav). Zabilježeno je 8,0% interakcija imunosupresiva s *alkoholom*, biljnim pripravcima i hranom (*pripravci s Ehinaceom*, *gospinom travom* – *Hypericum perforatum*, *grejpom*) (slika 4.).

Važno je uočiti da gotovo 20% (19,66%) svih interakcija čine međusobne interakcije imunosupresiva (slika 5.). Imajući na umu da se terapija imunosupresivima sve češće kombinira, ovaj podatak može biti značajan.

Poznavanje mehanizma interakcije vrlo je važan aspekt sistematizacije interakcija. Za većinu imunosupresiva dokazano je da su inhibitori izoenzima CYP3A4 i P-glikoproteina

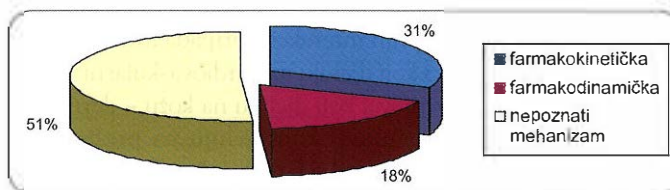


**Slika 4.** Udio (%) interakcija imunosupresiva sa skupinama lijekova prema ATK klasifikaciji lijekova



**Slika 5.** Udio međusobnih i interakcija imunosupresiva s lijekovima drugih skupina ATK klasifikacije

koji za supstrate imaju velik broj lijekova. Iako bi se očekivalo da će većina interakcija biti farmakokinetičkog mehanizma, pokazalo se da je 51% interakcija nepoznatog mehanizma (slika 6.) (u obzir su uzimane samo interakcije stupnja D i X). Razlog tome je još nedovoljno istražena uporaba imunosupresiva u kombinaciji s drugim lijekovima, ali i relativno kratko vrijeme prisutnosti imunosupresiva na tržištu. S vremenom se može očekivati razjašnjenje za sada nepoznatih mehanizama interakcija.



**Slika 6.** Udio tipa interakcije s obzirom na mehanizam nastanka za interakcije stupnja značajnosti D i X

### Međusobne interakcije imunosupresiva

Međusobne interakcije imunosupresiva iznimno su važne kod njihove istovremene primjene (tablica 1.). Zanimljivo je da leflunomid, natalizumab te topički pripravci

Tablica 1. Međusobne interakcije imunosupresiva

Imuno-supresiv inter-aktant 1	Imuno-supresiv inter-aktant 2	Klinički učinak	Stupanj kliničke značajnosti interakcije	Mehanizam interakcije	Rf
Leflunomid	Imuno-supresivi*	Imunosupresivi povećavaju neželjeni/toksični učinak leflunomida. Povećan rizik hematološke toksičnosti.	D	<i>Nepoznat</i> ; drugi imunosupresivi mogu dovesti do hemato-toksičnosti, moguće je da je interakcija aditivna ili sinergistička toksičnost	6, 7
Natalizumab	Imuno-supresivi*	Imunosupresivi povećavaju neželjeni/toksični učinak natalizumaba. Povećan rizik od infekcija u bolesnika s Chronovom bolesti i multiplom sklerozom (progresivna multifokalna encefalopatija, oportunističke virusne ili bakterijske infekcije)	X	<i>Nije razjašnjen</i> ; upozorenje se posebno odnosi na kombinaciju natalizumaba s azatioprinom, 6-merkaptopurinom, ciklosporinom i inhibitorima TNF- $\alpha$ .	6, 8
Topički takrolimus	Imuno-supresivi*	Topički primijenjen takrolimus povećava neželjeni/toksični učinak imunosupresiva. Produljena imunosupresija inhibitorima kalcineurina povezana je s povećanim rizikom infekcija, limfoma i kožnih maligniteta.	D za sirolimus/X za ostale	<i>Nepoznat</i> ; sistemska ekspozicija ovisi o količini primijenjene masti, površini na koju se nanosi te svojstvima kože (primjena okluzije, otvorene rane i lezije povećavaju apsorpciju)	6, 9
Sistemska takrolimus	Sirolimus	Takrolimus povećava neželjeni/toksični učinak sirolimusa. Sirolimus povećava neželjeni/toksični učinak te snižava serumsku koncentraciju takrolimusa. Posebice povećan rizik nuspojava u bolesnika s transplantiranom jetrom.	X	<i>Farmakokinetička interakcija</i> ; posljedica inhibicije CYP3A4 i P-glikoproteina.	6, 10, 11

\* svi registrirani imunosupresivi u Hrvatskoj

Tablica 1. – nastavak

Imuno-supresiv inter-aktant 1	Imuno-supresiv inter-aktant 2	Klinički učinak	Stupanj kliničke značajnosti interakcije	Mehanizam interakcije	Rf
Sistemska takrolimus	Everolimus	Takrolimus povećava serumsku koncentraciju everolimusa.	D	<i>Nije razjašnjen u potpunosti</i> ; iako su oba lijeka supstrati CYP3A4 i P-glikoproteina, teško je utvrditi koliko povećanje koncentracije ovisi o inhibiciji pojedinog izoenzima.	6, 12
Sistemska takrolimus	Ciklosporin	Takrolimus povećava serumsku koncentraciju i nefrotoksični učinak ciklosporina. Ciklosporin povećava serumsku koncentraciju i nefrotoksični učinak takrolimusa	X	<i>Dvosmjerna farmakokinetička interakcija</i> ; zbog inhibicije CYP3A4 i P-glikoproteina; <i>sinergistički učinak</i> s obzirom na nefrotoksičnost	6, 23, 24
Ciklosporin	Mikofenolna kiselina	Ciklosporin smanjuje koncentraciju mikofenolata. Ciklosporin smanjuje koncentraciju aktivnog metabolita, mikofenolne kiseline.	D	<i>Farmakokinetička interakcija</i> ; ciklosporinom inhibirana bilijarna ekskrecija metabolita mikofenolata	6, 13, 23
Ciklosporin	Sirolimus	Sirolimus povećava neželjeni/ toksični učinak ciklosporina. Ciklosporin povećava serumsku koncentraciju sirolimusa	D	<i>Nepoznat</i> ; povećava se rizik nuspojava	6, 10, 14
Ciklosporin	Everolimus	Ciklosporin povećava serumsku koncentraciju everolimusa.	D	<i>Farmakokinetička interakcija</i> ; ciklosporin inhibira CYP3A4 i P-glikoprotein	15, 16, 23

takrolimusa ulaze u interakcije sa svim imunosupresivima te da je njihova primjena gotovo u svim slučajevima kontraindicirana (X stupanj kliničke značajnosti). Važne su i interakcije najčešće propisanih imunosupresiva, ciklosporina i takrolimusa s everolimusom i sirolimusom kod kojih je izraženo povećanje rizika nuspojava.



### Zajedničke interakcije svih imunosupresiva s drugim lijekovima

Zanimljivo je uočiti zajedničke interakcije svih imunosupresiva s drugim lijekovima (tablica 2.). Svi kod nas registrirani imunosupresivi ulaze u interakcije s BCG cjepivom, pimekrolimusom, trastuzumabom i cjepivima (i živim i inaktiviranim). Interakcije s cjepivima vrlo su važne, posebice za dječje bolesnike koji moraju primiti redovna cijepljenja te kod sezonskih cijepljenja. Bitno je naglasiti da sva cijepljenja treba provesti barem mjesec dana prije početka imunosupresivne terapije, a da cijepljenje može započeti 3 mjeseca nakon završetka terapije. Inaktivirana cjepiva ulaze u interakcije stupnja kliničke značajnosti C te se smiju primijeniti ako je korist veća od potencijalnog rizika (6).

Tablica 2. Zajedničke interakcije svih imunosupresiva

Interaktant:	Stupanj:	Klinički učinak:	Detalji interakcije	Rf.
BCG	X	Imunosupresivi smanjuju terapijski učinak BCG	Mehanizam interakcije je nepoznat; zbog imunosupresije očekivani imunološki odgovor može izostati ili može doći do interferencije s očekivanim odgovorom na cjepivo.	6, 18
Pimekrolimus	X	Pimekrolimus povećava neželjeni/toksični učinak imunosupresiva	Mehanizam interakcije je nepoznat; primjena u imunokompromitiranih pacijenata je kontraindicirana. Istovremena primjena sa sistemskim inhibitorima kalcineurina povezana je s povećanim rizikom za nastanak infekcija, limfoma i kožnih maligniteta	6, 19
Trastuzumab	C	Trastuzumab povećava rizik od neutropenije izazvane imunosupresivima	Mehanizam interakcije je nepoznat; rizik posebice povećan s imunosupresivima mijelosupresivnog učinka	6, 20
Cjepiva	C/D/X	Imunosupresivi povećavaju neželjeni/toksični učinak cjepiva. Povećan je rizik nastanka infekcija	Mehanizam interakcija nije razjašnjen; C stupanj kliničke značajnosti s inaktiviranim cjepivima, D (azatioprin i leflunomid)/X (ostali imunosupresivi) stupanj značajnosti sa živim cjepivima. Potrebna cijepljenja treba obaviti prije početka imunosupresivne terapije.	6

### Interakcije imunosupresiva s hranom, dodatcima prehrani, biljnim pripravcima i alkoholom

Interakcije imunosupresiva s hranom, dodatcima prehrani, biljnim pripravcima i alkoholom vrlo često se mogu previdjeti i zato ih je važno istaknuti (tablica 3.). Imunokompromitirane osobe vrlo često posežu za pripravcima s *Ehinaceom* zbog njenog imunostimulirajućeg učinka (koji se očituje kao aktivacija makrofaga otpuštanjem IL-1 i



poticanje proliferacije B-limfocita) ne imajući na umu potencijalnu interakciju. Pripravci gospine trave posjeduju blago anksiolitičko i antidepresivno djelovanje, ali ulaze u interakcije stupnja kliničke značajnosti X. Takrolimus povećava neželjene dermatološke učinke alkohola kao što je lokalizirano crvenilo i žarenje.

**Tablica 3.** Interakcije imunosupresiva s hranom, dodatcima prehrani i alkoholom

Interaktant:	Imunosupresiv interaktant:	Klinički učinak:	Stupanj:	Mehanizam interakcije:	Rf
<i>Ehinacea</i>	Svi imunosupresivi	Ehinacea može umanjiti terapijski učinak imunosupresiva	D	Antagonistički učinak (imunostimulirajući učinak) <i>Farmakodinamička interakcija</i>	20
<i>Gospina trava (Hypericum perforatum)</i>	everolimus, natalizumab, takrolimus, ciklosporin	Gospina trava snižava serumsku koncentraciju imunosupresiva	X uz everolimus i natalizumab, D uz takrolimus i ciklosporin	<i>Farmakokinetička interakcija</i> ; faza metabolizma; gospina trava induktor je CYP3A4	21, 22
<i>Grejp</i>	everolimus, natalizumab, takrolimus, ciklosporin	Sok grejpa povećava serumsku koncentraciju imunosupresiva	D uz ciklosporin, X uz everolimus, natalizumab, takrolimus	<i>Farmakokinetička interakcija</i> ; faza metabolizma; sok grejpa inhibitor je CYP3A4 i P-glikoproteina	6, 25
<i>Etanol</i>	takrolimus	Takrolimus povećava dermatološke neželjene učinke EtOH	C	<i>Nepoznat mehanizam</i> ; smatra se da takrolimus inhibira aldehid dehidrogenazu, što dovodi do nakupljanja acetaldehida, vazodilatacije i crvenila kože	6, 26

### Interakcije inhibitora TNF- $\alpha$ (infliksimaba, etanercepta i adalimumaba)

Kod nas registrirani inhibitori TNF $\alpha$  (infliksimab, etanercept i adalimumab) ulaze u jednake interakcije (tablica 4.). Prema stupnju kliničke značajnosti dvije interakcije pripadaju stupnju C, dvije stupnju D, a pet stupnju X. S obzirom na ATK klasifikaciju lijekova inhibitori TNF- $\alpha$  najviše interakcija ostvaruju s lijekovima skupine L (Pripravci za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori), zatim s lijekovima skupine J (Pripravci za liječenje sustavnih infekcija) i D (Pripravci koji djeluju na kožu – dermatici) (6).

**Tablica 4.** Interakcije infliksimaba, etanercepta i adalimumaba

Stupanj kliničke značajnosti interakcija	C	D	X
Lijekovi interaktanti	Trastuzumab (L01)	Leflunomid (L04)	BCG (J07)
	Inaktivirana cjepiva (J07)	<i>Ehinacea</i>	Natalizumab (L04)
			Pimekrolimus (D11)
			Takrolimus – topički pripravci (L04)
			Živa cjepiva (J07)

### Interakcije takrolimusa

Takrolimus ulazi u 45 klinički značajnih interakcija (tablica 5.). Od navedenih 45 interakcija, 14 su C stupnja kliničke značajnosti, 15 D stupnja i 16 X stupnja. S obzirom na ATK klasifikaciju lijekova, 14 interakcija takrolimus ostvaruje s lijekovima skupine J (Pripravci za liječenje sustavnih infekcija), 10 s lijekovima skupine L (Pripravci za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori), 5 s lijekovima skupine C (Pripravci koji djeluju na kardiovaskularni sustav), 3 s lijekovima skupine N (Pripravci koji djeluju na živčani sustav), po 2 s lijekovima skupina B (Pripravci koji djeluju na krv i krvotvorne organe), D (Pripravci koji djeluju na kožu - dermatici), P (Pripravci za liječenje infekcija uzrokovanih parazitima) i V (Različito) te jednu s lijekom skupine A (Pripravci koji djeluju na probavni sustav i metabolizam). U kliničkoj praksi češće se susreću interakcije takrolimusa s azolnim antifungicima, inhibitorima protonske pumpe, inhibitorima proteaze te s kalij-štedjećim diureticima.

### Interakcija takrolimusa s azolnim antifungicima

Azolni antifungici smanjuju metabolizam takrolimusa. Takrolimus ulazi u interakciju s flukonazolom, itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom i vorikonazolom. Zbog dugog poluživota flukonazola, interakcija s takrolimusom se može pojaviti i trajati 4–5 dana nakon prestanka uzimanja flukonazola. Studije su dokazale 60% povećanje koncentracije takrolimusa nakon uvođenja flukonazola. Interakcija s itrakonazolom je vrlo varijabilna, zabilježena su povećanja koncentracije od 37% do 328%. Isto tako interakcija s ketokonazolom pokazuje značajnu varijabilnost, s povećanjem koncentracije takrolimusa od 59% do 100%. Takrolimus povećava neželjene/toksične učinke posakonazola (plućni embolus, hemolitički uremički sindrom, trombotska trombocitopenična purpura), a vrijednosti AUC takrolimusa povećale su se 3,5 puta za vrijeme istodobne terapije. Istodobna terapija vorikonazolom zahtijeva sniženje doze takrolimusa do 1/3 početne doze i stalno praćenje koncentracije. Mehanizam tih *farmakokinetičkih interakcija* je inhibicija intestinalnog i hepatičkog izoenzima CYP3A4 azolnim antifungicima, što dovodi do smanjenja metabolizma takrolimusa i povećanja njegove koncentracije (6, 24).

Tablica 5. Interakcije takrolimusa

Stupanj kliničke značajnosti interakcija	C	D	X
Lijekovi interaktanti	Ca <sup>2+</sup> blokatori (dihidropiridinski) (C08)	SSRI (N06)	BCG (J07)
	Ca <sup>2+</sup> blokatori (nedihidropiridinski) (C08)	Dabigatran (B01)	Ciklosporin (L04)
	Kasprofungin (J02)	Efavirenz (J05)	Dronedaron (C01)
	Klorokin (P01)	Evcrolimus (L04)	Eplerenon (C03)
	Ciprofloksacin (J01)	Flukonazol (J02)	Natalizumab (L04)
	Klotrimazol (D01)	Itrakonazol (J02)	Nilotinib (L01)
	Deferasiroks (V03)	Ketokonazol (J02)	Pimekrolimus (D11)
	Makrolidni antibiotici (J01)	Posakonazol (J02)	Kinin (P04)
	Metronidazol (J01)	Vorikonazol (J02)	Sirolimus (L04)
	Fenitoin (N03)	Gadobutrol (V08)	Takrolimus – topički pripravci (L04)
	Rivaroksaban (B01)	Leflunomid (L04)	Temsirolimus (L01)
	Trastuzumab (L01)	Inhibitori proteaze (J05)	Topotekan (L01)
	Inaktivirana cjepiva (J07)	IPP (inhibitori protonske pumpe) (A02)	Ziprasidon (N05)
	Etanol	Ehinacea Gospina trava ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Živa cjepiva (J07) Kalij štedeći – diuretici (C03)
			Grejp

### Interakcija takrolimusa s inhibitorima proteaze

Inhibitori proteaze smanjuju metabolizam takrolimusa. Istovremena primjena zahtijeva sniženje doze takrolimusa za 75–93%. Inhibitori proteaze snažni su inhibitori izoenzima CYP3A4 i induktori P-glikoproteina, a takrolimus supstrat oba. Mehanizam interakcije leži u inhibiciji metabolizma takrolimusa putem CYP3A4 (6).

### Interakcija takrolimusa s IPP (inhibitorima protonske pumpe)

Inhibitori protonske pumpe, poput omeprazola, esomeprazola ili lansoprazola povećavaju serumsku koncentraciju takrolimusa, ali se ne uočava interakcija s pantoprazolom (što omogućuje istodobnu primjenu, ali s oprezom). Interakcija je uzrokovana inhibicijom izoenzima CYP2C19 i CYP3A4 inhibitorima protonske pumpe zbog koje dolazi do povećanja koncentracije takrolimusa koji je supstrat CYP3A4 (6).

**Interakcija takrolimusa s kalij-štedjećim diureticima**

Kalij štedjeći diuretici povećavaju rizik hiperkalemije tijekom istodobne primjene s takrolimusom. Istodobna primjena je kontraindicirana. Mehanizam interakcije je nepoznat (6).

**Interakcije ciklosporina****Interakcija ciklosporina s ACE inhibitorima**

ACE inhibitori povećavaju nefrotoksični učinak ciklosporina. Smatra se da je toksični renalni učinak rezultat dvojakog djelovanja na bubrege. Ciklosporin uzrokuje, zbog aferentne vazokonstrukcije, smanjenje protoka krvi kroz bubrege, povećavajući na taj način ovisnost o angiotenzinu II da održi adekvatnu perfuziju. Dodatak ACE inhibitora dodatno smanjuje koncentraciju angiotenzina II zbog čega može nastupiti oštećenje bubrega (6).

**Tablica 6.** Interakcije ciklosporina

Stupanj kliničke značajnosti interakcija	C	D	X
Lijekovi interaktantni	Aminoglikozidi (J01)	ACE inhibitori (C09)	Aliskiren (C09)
	Amfotericin B (J02)	Ambrisentan (C02)	BCG (J07)
	Bromokriptin (N04)	Amiodaron (C01)	Bosentan (C02)
	Ca <sup>2+</sup> -dihidropiridinski (C08)	Androgeni (G03)	Dronedaron (C01)
	Dasatinib (L01)	Azolni antifungici (J02)	Natalizumab (L04)
	Deferasiroks (V03)	Barbiturati (N03)	Pimekorlimus (D11)
	Deksametazon (H02)	Ca <sup>2+</sup> -nedihidropiridinski (C08)	Takrolimus – topički pripravci (L04)
	Flukonazol (J02)	Karbamazepin (N03)	Topotekan (L01)
	Imatinib (L01)	Glikozidi (C01)	Živa cjepiva (J07)
	Imipenem (J01)	Karvedilol (C07)	
	Makrolidni antibiotici (J01)	Kaspofungin (J02)	
	Melfalan (L01)	Doksorubicin (L01)	
	Metilprednizolon (H02)	Dabigatran (B01)	
	Metoklopramid (A03)	Efavirenz (J05)	
	Metronidazol (J01)	Eplerenon (C03)	
	Minoksidil (D11)	Etopozid (L01)	
	Norfloksacin (J01)	Everolimus (L04)	
	Omeprazol (A02)	Ezetimib (C10)	
	Prednizolon (H02)	Fentanil (N02)	
	Pirazinamid (J04)	Fibrati (C10)	

Tablica 6. – nastavak

Stupanj kliničke značajnosti interakcija	C	D	X
Lijekovi interaktanti	Repaglinid (A10)	Inhibitori HMG-CoA reduktaze (C10)	
	Rivaroksaban (B01)	Leflunomid (L04)	
	Salmeterol (R03)	Metotreksat (L01)	
	Saksagliptin (A10)	Mikofenolat (L04)	
	Sulfonamidi (J01)	NSAR (M01)	
	Terbinafin (D01)	●rlistat (A08)	
	Trastuzumab (L01)	Fenitoin (N03)	
	Inaktivirana cjepiva (J07)	Inhibitori proteaze (J05)	
		Sirolimus (L04)	
		Analozi somatostatina (H01)	
	Takrolimus – topički pripravci (L04)		
	Temsirolimus (L01)		
	<i>Ehinacea</i>		
	<i>Grejp</i>		
	<i>●ospina trava (Hypericum perforatum)</i>		

### *Interakcija ciklosporina s azolnim antifungicima*

Azolni antifungici, sistemski primijenjeni, smanjuju metabolizam ciklosporina i dovode do povećanja serumske koncentracije ciklosporina za 50–85%. Potrebno je praćenje mogućih toksičnih reakcija za vrijeme istodobne terapije i prilagodba doze. Azolni antifungici inhibiraju izoenzim CYP3A4 i P-glikoprotein i tako utječu na smanjenje metabolizma ciklosporina (23).

### *Interakcija ciklosporina s inhibitorima HMG-CoA reduktaze*

Serumska koncentracija inhibitora HMG-CoA reduktaze se povećava tijekom istodobne terapije s ciklosporinom. Potrebno je praćenje simptoma potencijalne toksičnosti inhibitora HMG-CoA reduktaze kao što su povišene vrijednosti CPK, miopatija i rabdomioliza. Inhibirajući CYP3A4 izoenzim ciklosporin inhibira metabolizam inhibitora HMG-CoA reduktaze (23).

### *Interakcija ciklosporina s NSAR (nesteroidnim antireumaticima)*

NSAR povećavaju nefrotoksični učinak i serumsku koncentraciju ciklosporina. Istodobna terapija ciklosporinom i indometacinom dovela je do 37% smanjenja glomerularne filtracije. Diklofenak, ketoprofen, naproksen, piroksikam i sulindak povećavaju koncentraciju serumskog kreatinina čak za 2 puta. Mehanizam nastanka tih učinaka je nepoznat. Smatra se da inhibicija sinteze prostaglandina NSAR-ma potpomaže ciklosporinom induciranoj renalnoj toksičnosti, čak i u odsustvu povećanih koncentracija ciklosporina (6).

### *Interakcija ciklosporina s inhibitorima proteaze*

Ciklosporin povećava serumsku koncentraciju inhibitora proteaze. Inhibitori proteaze povećavaju serumsku koncentraciju ciklosporina. Ciklosporin i inhibitori proteaze substrati su i inhibitori CYP3A4, stoga mehanizam te dvosmjerne farmakokinetičke interakcije leži u inhibiciji metabolizma (23).

## ZAKLJUČAK

Imunosupresivi registrirani u RH ulaze u 290 opisanih, klinički značajnih interakcija. Prema stupnju kliničke značajnosti 35% interakcija imunosupresiva ima D, 33% X i 32% C stupanj kliničke značajnosti.

Više od polovice ukupnih interakcija imunosupresiva stupnja značajnosti D i X je nepoznatog mehanizma nastanka, oko 30% je farmakokinetičkih interakcija (u fazi metabolizma, zbog utjecaja na CYP3A4 i P-glikoprotein), dok je 18% farmakodinamičkih interakcija.

S obzirom na ukupan broj klinički značajnih interakcija pojedinog imunosupresiva, najviše interakcija ostvaruje ciklosporin, slijede takrolimus, sirolimus i mifofenolna kiselina. Takvi rezultati su donekle i očekivani; ciklosporin je jedan od najstarijih kao i najčešće upotrebljivanih imunosupresiva te su interakcije toga lijeka najviše i istraživane.

Raspodjela udjela interakcija stupnjeva kliničke značajnosti C, D i X pojedinih imunosupresiva pokazuje da takrolimus ima ukupno najviše interakcija X stupnja u odnosu na ostale imunosupresive.

Inhibitori TNF- $\alpha$  imaju mali broj interakcija s drugim lijekovima, no istodobno i najveći udio interakcija X stupnja kliničke značajnosti u odnosu na interakcije stupnja značajnosti C i D, u koje ulaze u podjednakom broju. Najmanje interakcija X stupnja kliničke značajnosti među imunosupresivima ostvaruje leflunomid. Smatra se da je razlog tome, malen broj terapijskih indikacija leflunomida i kratko vrijeme prisustva na tržištu.

Imunosupresivi najviše interakcija ostvaruju s lijekovima skupina L (Pripravci za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori) i J (Pripravci za liječenje sustavnih infekcija) ATK klasifikacije lijekova. Ta je činjenica osobito interesantna budući da se, zbog naravi bolesti, odnosno tijeka liječenja, imunosupresivi mogu često istodobno naći u terapiji s antiinfektivima.

Zabilježeno je 19,6% međusobnih interakcija imunosupresiva, koje je neophodno poznavati pri donošenju terapijskih odluka, s obzirom na činjenicu da se terapija imunosupresivima sve češće kombinira.



## Clinically significant interactions of immunosuppressants

by V. Bačić Vrca, I. Bužančić

### Abstract

Immunosuppressants are a relatively new group of medications with various chemical entities and indications for use ranging from prevention of transplanted organs to autoimmune and rheumatoid diseases. It is beyond dispute that their use and indication spectrum will grow with time. Immunosuppressants currently registered in Croatia have 290 clinically significant drug interactions, 34.8 % of all interactions are of the level of clinical significance D, 32.8 % level X and 32.4 % level C. Cyclosporine is the immunosuppressant with the largest number of drug interactions, while inhibitors of TNF- $\alpha$ , inhibitors of interleukin and antithymocyte globulin have the fewest interactions. It is understandable that cyclosporine has most interactions since it has been in use and in the world market for the longest time and has the widest indications. Even though they have the fewest interactions, most interactions of TNF- $\alpha$  inhibitors are of level X compared to level C and D interactions. Regarding the ATC classification system, immunosuppressants mostly interact with drugs of groups J and L. These data are very important in clinical practice, especially during combined drug therapy. Almost 20 % of all interactions are among immunosuppressants themselves. Based on their metabolism mechanism via CYP3A4 and P-glycoprotein, one would conclude that the mechanism of immunosuppressant interaction would mostly be of pharmacokinetic nature, but results show that more than 50% of interactions are of a still unknown mechanism. This can be attributed to the fact that immunosuppressants are quite new in the global drug market and their use with other medications is still insufficiently investigated.

### Literatura – References

1. Halloran PH. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2004; 351:2715–2729.
2. Marušić M, Kovač Z. Imunopatofiziologija. In: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i suradnici. *Patofiziologija.* Zagreb: Medicinska naklada, 2002; 425–471.
3. Roitt IM, Delves PJ. Transplantation. In: Roitt IM, Delves PJ. *Roitt's Essential Immunology.* Oxford, UK: Blackwell Publishing, 2001; 349–374.
4. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs. In: Rang HP, Dale MM, editors. *Rang and Dale's Pharmacology.* London: Churchill Livingstone Elsevier, 2008; 242–245.
5. Bencarić L. *Registar lijekova u Hrvatskoj.* Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu, 2010.
6. Drug interactions, Lexicomp Online™. Lexicomp Online™ Interaction monograph, 2011., <http://www.lexicomp.com/>, pristupljeno 18.3.2011.
7. Toyokawa Y, Kingetsu I, Yasuda C, Yasuda J, Yoshida K, Kurosaka D, Yamada A. Pancytopenia, including macrocytic anemia, associated with leflunomide in a rheumatoid arthritis patient. *Modern Rheumatology.* 2007; 17 (5):436–440.

8. Summary of product characteristics. TYSABRI® (natalizumab). Cambridge, MA, USA: Biogen Idec Inc. 2010., <http://www.tysabri.com/>, pristupljeno 19.3.2011.
9. Sehgal VN, Srivastava G, Dogra S. Tacrolimus in dermatology - pharmacokinetics, mechanism of action, drug interactions, dosages, and side effects: part I. SKIN-med: Dermatology for the Clinician. 2008; 7 (1):27–30.
10. Summary of product characteristics. Rapamune® (sirolimus). Hampshire, UK: Wyeth Pharmaceuticals 2008., <http://www.rapamune.com/>, pristupljeno 19.3.2011.
11. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Ruiz P, Roth D, Kupin W, Rosen A, Miller J. A randomized longterm trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate versus cyclosporine/sirolimus in renal transplantation: three-year analysis. Transplantation. 2006; 81(6):845–52.
12. Kovarik JM, Curtis JJ, Hricik DE, Pescovitz MD, Scantlebury V, Vasquez A. Differential pharmacokinetic interactions of tacrolimus and cyclosporine on everolimus. Transplant Proc. 2006; 38(10):3456–8.
13. Sažetak opisa svojstava lijeka. Mikofenolat Pliva (mikofenolat – mofetil). Zagreb, RH: PLIVA HRVATSKA 2010., <http://www.almp.com/>, pristupljeno 19.3.2011.
14. Cervelli MJ. Fluconazole-Sirolimus Drug Interaction. Transplantation. 2002; 74:1477–8.
15. Summary of product characteristics. Certican® (everolimus). North Ryde, NSW, Australia: Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd. 2006., <http://www.novartis.com.au/>, pristupljeno 19.3.2011.
16. Kovarik JM, Kalbag J, Figueiredo J, Rouilly M, Frazier OL, Rordorf C. Differential influence of two cyclosporine formulations on everolimus pharmacokinetics: a clinically relevant pharmacokinetic interaction. J Clin Pharmacol. 2002; 42(1): 95–99.
17. Prescribing information. TICE BCG (BCG Live). Roseland, NJ: Organon USA Inc. 2009., <http://www.fda.gov/>, pristupljeno 20.3.2011.
18. Draelos Z, Nayak A, Pariser D, et al. Pharmacokinetics of topical calcineurin inhibitors in adult atopic dermatitis: a randomized, investigator-blind comparison. J Am Acad Dermatol. 2005; 53:602–9.
19. Prescribing information. Herceptin (trastuzumab). South San Francisco, CA, USA: Genentech, Inc. 2008., <http://www.herceptin.com/>, pristupljeno 21.3.2011.
20. Stimpel M, Proksch A, Wagner H, et al. Macrophage activation and induction of macrophage cytotoxicity by purified polysaccharide fractions from the plant *echinacea purpurea*. Infect Immun. 1984; 46(3):845–9.
21. Mai I, Stormer E, Bauer S, et al. Impact of St Johns Wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant. 2003; 18(4):819–22.
22. Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, et al. Drug interaction between St John's Wort and cyclosporine. Ann Pharmacother. 2000; 34(9):1013–6.
23. Summary of product characteristics. Equoral® (cyclosporine). Utrecht, The Netherlands: Teva Pharmaceuticals 2010., <http://www.equoral.net/>, pristupljeno 19.3.2011.

24. Summary of product characteristics. Prograf® (tacrolimus). Deerfield, IL, USA: Astellas Pharma US Inc. 2010., <http://www.prograf.com/>, pristupljeno 19.3.2011.
25. Edwards DJ, Ducharme MP, Provenzano R, et al. Effect of grapefruit juice on blood concentrations of cyclosporine. Clin Pharmacol Ther. 1993; 53:237.
26. Ehst BD and Warshaw EM. Alcohol-induced application site erythema after topical immunomodulator use and its inhibition by aspirin. Arch Dermatol. 2004; 140(8):1014–5.

*Primitljeno 19. travnja 2011.*