

# Imunosupresivna terapija i potencijalno klinički značajne interakcije u pacijenata s transplantiranim srcem

---

Tolj, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:662666>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-28**



Repository / Repozitorij:

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



**Ana Tolj**

**Imunosupresivna terapija i potencijalno klinički  
značajne interakcije u pacijenata s  
transplantiranim srcem**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

*Ovaj diplomski rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u KB Dubrava pod stručnim vodstvom dr.sc. Ivane Marinović i suvoditeljstvom dr.sc. Ivane Samardžić.*

*Zahvaljujem se svojoj mentorici, dr. sc. Ivani Marinović, za njezino stručno vodstvo, povjerenje i neizmjereno strpljenje tijekom pisanja ovog diplomskog rada. Vaša podrška, savjeti i predanost bili su ključni za uspješan završetak mog istraživanja. Također želim zahvaliti i suvoditeljici, dr. sc. Ivani Samardžić na pruženoj prilici, korisnim uvidima i kontinuiranoj podršci. Vaša stručnost i savjeti značajno su obogatili kvalitetu ovog rada.*

*Posebnu zahvalnost dugujem svojoj obitelji, koja je bila moj najveći oslonac tijekom cijelog studiranja. Hvala vam na bezuvjetnom strpljenju, neprestanoj podršci i ljubavi. Ovaj rad posvećujem vama, kao znak zahvalnosti za sve što ste učinili za mene.*

*Zahvaljujem se i svojim prijateljima i kolegama s fakulteta koji su mi pružali podršku, ohrabrivali me i pomagali mi tijekom cijelog studija. Vaše prijateljstvo i naši zajednički trenuci učinili su ovaj period života nezaboravnim.*

*Hvala svima od srca.*

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1 Transplantacija srca.....	1
1.1.1. Transplantacija srca u RH i Eurotransplant.....	2
1.2 Prognoza nakon transplantacije.....	2
1.2.1. Medicinski problemi u posttransplantacijskom razdoblju.....	3
1.3 Imunosupresivna terapija.....	3
1.3.1 Indukcijska terapija.....	4
1.3.1.1. Antagonisti receptora interleukina 2 (IL2RA).....	4
1.3.1.2. Antitimocitni Ig (ATG).....	5
1.3.2 Terapija održavanja imunosupresije.....	6
1.3.2.1. Inhibitori kalcineurina (CNI).....	6
1.3.2.2. Antimetaboliti.....	7
1.3.2.3. Glukokortikoidi.....	8
1.3.2.4. mTOR inhibitori.....	9
1.4. Interakcije lijekova.....	10
1.4.1 Podjela interakcija lijekova.....	11
1.4.1.1. Farmakokinetičke interakcije lijekova.....	11
1.4.1.2. Farmakodinamičke interakcije lijekova.....	13
1.4.2. Klinički značaj interakcija u transplantiranih pacijenata.....	14
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	15
3. ISPITANICI I METODE.....	16
3.1. Sudionici ispitivanja.....	16
3.1.1. Kriteriji uključivanja i isključivanja.....	16
3.2. Prikupljanje najbolje moguće medikacijske povijesti.....	16
3.3. Obrada prikupljenih podataka.....	17
3.3.1. Analiza interakcija lijekova.....	17
3.3.2. Analiza prisutnih dijagnoza u pacijenata s transplantiranim srcem.....	17
3.3.3. Analiza politerapije.....	18
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	19
4.1. Demografske i kliničke karakteristike sudionika.....	19
4.2. Komorbiditeti ispitanika.....	23
4.3. Potencijalno klinički značajne interakcije.....	24

4.3.1. Interakcije lijekova prema mehanizmu djelovanja.....	29
4.3.2. Potencijalno klinički značajne interakcije lijekova u kojima sudjeluju lijekovi s imunosupresivnim djelovanjem.....	31
5. RASPRAVA.....	36
6. ZAKLJUČCI.....	42
7. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA.....	43
8. LITERATURA.....	45
9. SAŽETAK/SUMMARY.....	54

*TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/*

*BASIC DOCUMENTATION CARD*

## 1. UVOD

### 1.1. Transplantacija srca

Transplantacija srca predstavlja zlatni standard za liječenje uznapredovalog zatajivanja srca, kada nema odgovora na konvencionalnu terapiju lijekovima i/ili upotrebu elektroničkih uređaja (McDonagh i sur., 2021). Prvu transplantaciju srca, ljudskog darivatelja, izveo je dr. Christiaan Barnard u Cape Town-u, Južnoafričkoj Republici (Cooper i sur., 2017). Međutim, transplantacija kao metoda liječenja terminalnog zatajenja srca nije odmah zaživjela a razlog tome bio je nedostatak terapije koja bi sprječavala imunosnu reakciju odbacivanja presađenog organa. Tek 80-ih godina 20. stoljeća, uvođenjem imunosupresiva ciklosporina, omogućeno je višegodišnje preživljavanje te je transplantacija postala sastavni dio kliničke prakse (Javier i sur., 2021). U posljednjih nekoliko godina broj pacijenata koji su podvrgnuti transplantaciji srca se povećao, te se godišnje diljem svijeta izvede oko 5500 transplantacija srca (Masarone i sur., 2023). Prema izvješćima Međunarodnog društva za transplantaciju srca i pluća (engl. *The International Society for Heart and Lung Transplantation*, ISHLT), najčešće primarne dijagnoze u primatelja organa uključuju ishemijsku kardiomiopatiju i idiopatsku, neishemijsku dilatativnu kardiomiopatiju ali sve je veći broj pacijenata s kompleksnom kongenitalnom srčanom bolesti, restriktivnom i hipertrofičnom kardiomiopatijom kao uzroka srčanog zatajivanja koje zahtjeva transplantaciju (Lund i sur., 2017). Prije uvrštavanja na transplantacijsku listu, pacijenti s postojećom indikacijom moraju proći široku predtransplantacijsku obradu kako bi se isključilo postojanje neke od kontraindikacija za operativni zahvat koje utječu na kratkoročno i dugoročno preživljavanje primatelja srčanog transplantata. Apsolutne kontraindikacije uključuju sistemsku bolest s očekivanim trajanjem života kraćim od dvije godine unatoč transplantaciji, a takav su slučaj pacijenti oboljeli od AIDS-a s učestalim oportunističkim infekcijama. Od ostalih to su ozbiljna cerebrovaskularna bolest te plućna hipertenzija s ireverzibilnom plućnom vaskularnom rezistencijom (PVR) višom od 3 Woodove jedinice, aktivna zlouporaba supstanci, nemogućnost pridržavanja terapiji lijekovima te multisistemske bolesti s ozbiljnom disfunkcijom ekstrakardijalnih organa kao što su neki slučajevi amiloidoze (Mehra M. R. i sur., 2016).

### **1.1.1 Transplantacija srca u RH i Eurotransplant**

Prvu transplantaciju srca u Hrvatskoj sa svojim je timom izveo prof. dr. sc. Josip Sokolić u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, 30. rujna 1988. godine (Samardžić i sur., 2011). Program transplantacije srca za odrasle pokrenut je 1995. godine i u Kliničkoj bolnici Dubrava koja također vrlo uspješno djeluje na tom polju, pa od tada u Republici Hrvatskoj postojano djeluju dva transplantacijska centra za srce. Hrvatska je 2007. godine postala punopravna članica Eurotransplant-a, međunarodne organizacije za dodjelu i razmjenu organa. Jedna je od najpriznatijih organizacija koje koordiniraju transplantaciju te uključujući Hrvatsku, obuhvaća osam zemalja Europe (Mikulić i sur., 2020). Hrvatska je 2023. godine zauzela vodeće mjesto prema broju presadbi srca na milijun stanovnika s ukupno 47 transplantacija srca, odnosno čak 12,4 transplantacija na milijun stanovnika (<https://statistics.eurotransplant.org/>; Miličić, 2023).

### **1.2. Prognoza nakon transplantacije**

Stope preživljavanja danas su izuzetno visoke pa tako više od 90 % pacijenata preživi prvu godinu, preko 70 % pet godina, a više od polovice deset godina od transplantacije (Khush i sur., 2018). Medijan preživljavanja veći je od 12 godina (Awad i sur., 2022) a više od 70 % transplantiranih pacijenata vrati se normalnim dnevnim aktivnostima bez ili s vrlo blagim simptomima (<https://hemed.hr/>). Na preživljavanje nakon transplantacije utječe velik broj faktora, a jedan od njih je i primarna dijagnoza. Tako primjerice pacijenti s ishemijskom i neishemijskom kardiomiopatijom imaju najveće stope preživljavanja unutar prve godine dok su kod retransplantiranih te stope najniže. Dugoročno gledajući, pacijenti transplantirani zbog kongenitalne srčane bolesti bilježe najviše stope preživljavanja a retransplantirani pacijenti, kao i oni s ishemijskim bolestima najniže. Karakteristike primatelja koje se povezuju s povećanom smrtnosti unutar prve godine od transplantacije jesu starija životna dob, smanjena procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR), povećan indeks tjelesne mase (engl. *Body mass index*, BMI), povišene razine ukupnog bilirubina, povišeni plućni vaskularni otpor te povišeni panel reaktivnih protutijela u vrijeme transplantacije (Khush i sur., 2021). U prvih 30 dana od transplantacije glavni uzrok smrtnosti je akutni neuspjeh transplantata, u prvoj godini su to komplikacije različitih infektivnih bolesti a u kasnom poslijeoperacijskom periodu maligniteti, akutna odbacivanja, vaskulopatija srčanog alografta (engl. *cardiac allograft vasculopathy*, CAV) i zatajenje bubrega (Khush i sur., 2019).

### 1.2.1. Medicinski problemi u posttransplantacijskom razdoblju

Unatoč zadovoljavajućem funkcionalnom statusu, transplantirani pacijenti zahtijevaju stalan bolnički nadzor. Stalna potreba za imunosupresivnom terapijom zajedno sa porastom godina primatelja rezultira visokom prevalencijom komorbiditeta koji mogu utjecati na ishod transplantacije. Među primateljima srčanog transplantata u razdoblju između siječnja 1994. i lipnja 2015. dijabetes je zabilježen u 36 % pacijenata u razdoblju od 5 godina nakon transplantacije, ozbiljna renalna disfunkcija (serumski kreatinin  $>221\mu\text{mol/L}$ ) u 14%, transplantacija bubrega u 1 % te angiografski dokaz CAV-a u 29 % pacijenata (Lund i sur., 2017). 5 godina nakon transplantacije hipertenzija je zabilježena u 90 % pacijenata a hiperlipidemija u njih 80 % (Lindenfeld i sur., 2005). Maligniteti predstavljaju značajan uzrok dugotrajnog morbiditeta kod pacijenata s transplantiranim srcem. Prema Khush-u i sur., (2019), deset godina nakon transplantacije, incidencija maligniteta iznosi 28 %, a u najvećem broju slučajeva radi se o kožnim tumorima.

### 1.3 Imunosupresivna terapija

Cilj imunosupresivne terapije je spriječiti odnosno liječiti odbacivanje srčanog presatka uz istovremenu minimizaciju toksičnih učinaka lijekova. Uvođenje inhibitora kalcineurina (engl. *calcineurin inhibitors*, CNI) u kliničku upotrebu krajem 1970-ih odigralo je ključnu ulogu u napretku transplantacijske medicine. Vrlo brzo njihova primjena dovela je do smanjenja akutnog odbacivanja i poboljšanja jednogodišnjeg preživljavanja primatelja srčanog transplantata za 80 % zbog čega i danas čine standard imunosupresivnih protokola (Hoškova i sur., 2017). Unatoč pozitivnim učincima dugotrajna imunosupresija dovodi do brojnih neželjenih učinaka. S jedne strane imamo infekcije, maligne bolesti koje se javljaju kao posljedica lijekovima izazvane imunodeficijencije a s druge strane toksičnosti koje nisu imunološki posredovane poput dijabetesa, dislipidemije, hipertenzije, renalne insuficijencije. Unatoč tome riječ je o vrlo korisnim lijekovima bez kojih život nakon transplantacije nije moguć (Lindenfeld i sur., 2004). Generalno imunosupresivni režimi mogu se klasificirati kao indukcijska terapija, terapija održavanja i terapija liječenja odbacivanja transplantata. (<https://www.uptodate.com/>).



### **1.3.1 Indukcijska terapija**

Cilj indukcijske terapije (IT) je osigurati intenzivnu imunosupresiju kada je rizik odbacivanja transplantata najveći. U tu svrhu koriste se antagonisti receptora interleukina 2 (IL2RA) i antitimocitni imunoglobulini (ATG). Prema podacima registra ISHLT-a polovica pacijenata s transplantiranim srcem prima IT tijekom ranog postoperativnog razdoblja, s većom upotrebom basiliksimaba u usporedbi s timoglobulinom (Khush i sur., 2019). Međutim utjecaj na dugoročno preživljavanje još uvijek ostaje nejasan a najnovije preporuke temeljene na sustavnom pregledu literature i mrežnoj meta analizi (network meta-analysis, NMA) ne preporučuju rutinsku primjenu basiliksimaba kao ni timoglobulina osim u pacijenata kod kojih se IT smatra poželjnom. To su visoko senzitivizirani pacijenti koji su u visokom riziku za akutno odbacivanje kao i pacijenti s visokim rizikom od renalne disfunkcije, kada se IT primjenjuje da se izbjegne odnosno odgodi primjena CNI-a. U tom slučaju prednost se daje primjeni timoglobulina (Foroutan i sur., 2024).

#### **1.3.1.1. Antagonisti receptora interleukina 2 (IL2RA)**

Basiliksimab je monoklonsko antitijelo koje se s visokim afinitetom veže na receptor interleukina 2 (IL-2R) na aktiviranim T limfocitima i tako sprječava vezanje interleukina-2 što je presudan signal za proliferaciju T-stanica u staničnom imunološkom odgovoru uključenom u odbacivanje alogeničnog presatka. Standardna ukupna doza za odrasle osobe iznosi 40 mg a daje se u dvije doze od 20 mg. Prva doza se daje unutar 2 sata od kirurškog presađivanja a druga 4 dana nakon (<https://mediately.com/hr>). Iako se koristi za prevenciju akutnog odbacivanja, studija koja je uključivala 63 849 primatelja srčanog transplantata pokazala je da primjena IL2RA ima sličan rizik za pojavu reakcije odbacivanja kao i kada IT nije korištena dok je ATG povezan s manjim rizikom od liječenog odbacivanja i ukupne smrtnosti u odnosu na primjenu IL2RA ili izostanka IT-a (Briasoulis i sur., 2021). Prema meta-analizi koju su proveli Briasoulis i sur., (2018) primjena IL2RA bila je povezana sa značajno većim rizikom za umjereno do ozbiljno odbacivanje transplantata u usporedbi s pacijentima koji su primali ATG dok su rizici infekcija, maligniteta i smrti bili slični.

### 1.3.1.2. Antitimocitni Ig (ATG)

Proizvedeni su imunizacijom konja (ATGAM®) ili zečeva (timoglobulin) ljudskim timocitima. Radi se o protutijelima koji uzrokuju brzo smanjenje T limfocita s pomoću niza različitih mehanizama uključujući apoptozu, komplement-ovisnu citolizu i citotoksičnost ovisnu o antitijelima (<https://www.uptodate.com/>). ATGAM nije registričan u Republici Hrvatskoj (<https://medietely.com/hr>). Studije koje su uspoređivale ATGAM i timoglobulin u primatelja srčanog transplantata nisu provedene ali studija koju su proveli Hardinger i sur., (2008) a uključivala je primatelje bubrežnog transplantata 10 godina nakon transplantacije, pokazala je smanjenu incidenciju akutnog odbacivanja i zloćudnih tumora koji se ne nalaze na koži, kao i porast kvalitete života koristeći QALY (engl. *Quality Adjusted Life Year*) analizu, u grupi koja je primjenjivala timoglobulin. Velik broj studija uspoređivao je primjenu basilksimaba, ATG-a i izostanka IT-a u transplantiranih pacijenata. Pokazalo se da primjena ATG-a može smanjiti rizik odbacivanja i osigurati bolje dugoročno preživljavanje (Ansari i sur., 2015; Kugathasan i sur., 2022). Timoglobulin se primjenjuje u obliku infuzije najčešće kroz 3-5 dana a kumulativna doza kreće se između 3.0-12.5 mg/kg te se prilagođava na temelju hematoloških parametara odnosno broja trombocita i leukocita. Prema podacima retrospektivne studije koju su proveli Aliabadi i sur., (2016), kumulativna doza od 4.5 do 7.5 mg/kg povezana je sa značajno smanjenim rizikom ozbiljnih infekcija u usporedbi sa nižim odnosno višim dozama, ali dodatne studije su potrebne da bi se utvrdio učinak kumulativne doze timoglobulina na dugoročne ishode u primatelja srčanog transplantata. Prekid terapije razmatra se ako nastupi teška trombocitopenija ( $<50\,000$  stanica/mm<sup>3</sup>) ili leukopenija ( $<2000$  stanica/mm<sup>3</sup>). Ukupno trajanje infuzije ne bi trebalo biti kraće od 6 sati jer kraće vrijeme primjene povećava rizik nuspojava poput vrućice i trombocitopenije. Najčešće akutne nuspojave uključuju tahikardiju, vrućicu, hipertenziju ili hipotenziju, mialgije i pojavu osipa a najčešće se primjete tijekom prve ili druge infuzije lijeka. Liječenje uključuje privremeni prekid infuzije i ponovno započinjanje infuzije uz smanjenje brzine infuzije. Također premedikacija antipireticima, antihistaminicima i/ili i.v kortikosteroidima može spriječiti odnosno smanjiti ozbiljnost navedenih simptoma (Barten i sur., 2016).

### 1.3.2. Terapija održavanja imunosupresije

Većina protokola za održavanje imunosupresije koristi trokomponentni režim koji uključuje CNI, antimetabolitni agens te kortikosteroid. Prema literaturnim podacima, kod 86 % primatelja srčanog alografta terapiju održavanja imunosupresije čine takrolimus, mofetilmikofenolat (MMF) i kortikosteroid dok je kod 7 % pacijenata iz terapije izostavljen kortikosteroid (Nelson i sur., 2022).

#### 1.3.2.1. Inhibitori kalcineurina (CNI)

CNI temelj su imunosupresivne terapije. Uključuju dva lijeka: takrolimus i ciklosporin. Oba se lijeka s visokim afinitetom vežu za citoplazmatske proteine tzv. imunofiline prisutne u T limfocitima: ciklosporin za ciklofiline a takrolimus za FKBP-12. Potom se kompleks lijeka i imunofilina specifično veže za kalcineurin te ga inhibira čime se sprječava defosforilacija NF-AT a time i njegova translokacija u jezgru što dovodi do smanjene transkripcije gena za IL-2, TNF-alpha, IL-3, IL-4, GM-CSF, INF-gama. Posljedično se smanjuje proliferacija T- limfocita (<https://www.uptodate.com/>). I jedan i drugi lijek trebaju se primjenjivati u dvije podijeljene doze koje će biti ravnomjerno raspoređene tijekom dana s tim da je takrolimus dostupan i u obliku formulacije s produljenim oslobađanjem (Advagraf, Envarsus, Tacforius) koja ide jednom dnevno. Zamjena oblika s trenutačnim oslobađanjem sa oblikom produljenog oslobađanja može se razmotriti u svrhu poboljšanja suradljivosti i podnošljivosti. U slučaju zamjene potrebno je tijekom liječenja pratiti koncentracije lijeka i prilagođavati dozu kako bi se održala jednaka sistemska izloženost takrolimusu s tim da u slučaju prelaska s liječenja Prografom (oblik trenutačnog oslobađanja) na liječenje Advagrafom omjer ukupne dnevne doze mora ostati 1:1 dok prelazak na Envarsus treba biti u omjeru 1:0.7 (<https://medately.com/hr>; Velleca i sur., 2023). Terapija inhibitorima kalcineurina uvelike doprinosi razvoju komplikacija u posttransplantacijskom razdoblju. Glavni toksični učinci uključuju pogoršanje bubrežne funkcije, metaboličke poremećaje (hipertenzija, dislipidemija, dijabetes mellitus, hiperkalemija, giht, hipomagnezijemija), neurotoksičnost, infekcije te povećan rizik malignih bolesti (<https://www.uptodate.com/>). Velik broj studija uspoređivao je imunosupresiju vođenu ciklosporinom s onom vođenom takrolimusom. Općenito, sve su pokazale manju incidenciju akutnog odbacivanja kod pacijenata liječenih takrolimusom, kao i manju incidenciju hipertenzije i dislipidemije u odnosu na pacijente liječene ciklosporinom. S druge strane, kod pacijenata liječenih takrolimusom zapažena je veća incidencija novonastalog

dijabetesa mellitusa (Guethoff i sur., 2013; Grimm i sur., 2006). Također TICTAC studija koja je uspoređivala ishode monoterapije takrolimusom i kombinacije takrolimusa i MMF u 150 de novo transplantiranih pacijenata nije pokazala značajne razlike u pogledu odbacivanja, vaskulopatije alografta i trogodišnjeg preživljavanja između ovih dviju skupina (Baran i sur., 2011). Zbog svega toga ne začuđuje podatak da je takrolimus, danas, najčešće korišten inhibitor kalcineurina (<https://www.uptodate.com/>).

### 1.3.2.2. Antimetaboliti

Ova skupina lijekova uključuje azatioprin (AZA) i mikofenolatnu kiselinu (MFK). Djeluju tako što ometaju sintezu nukleinskih kiselina a svoje imunosupresivne učinke ostvaruju inhibirajući proliferaciju B i T limfocita. AZA je prolijek a njegov aktivni oblik, 6- merkaptopurin (6-MP), opsežno se metabolizira uz velik broj enzima od kojih su najvažniji tiopurin-S-metil-transferaza (TPMT), ksantin oksidaza, inozin monofosfat dehidrogenaza (engl. *Inosine monophosphate dehydrogenase*, IMPDH). Prije započinjanja terapije azatioprinom preporuka je učiniti testiranje kako bi se utvrdila aktivnost TPMT-a budući da su osobe kod kojih je smanjena aktivnost enzima osobito osjetljive na mijelosupresivno djelovanje te sklone brzom razvoju depresije koštane srži. Prema Nelsonu i sur., (2022), 10 % populacije ima smanjenu aktivnost enzima. Glavni neželjeni učinci uključuju o dozi ovisnu mijelosupresiju, posebice leukopeniju, hepatoksičnost i pankreatitis. Stoga se doza azatioprina prilagođava prema broju bijelih krvnih stanica te je liječenje potrebno obustaviti ukoliko broj bijelih krvnih stanica padne ispod  $3000/\text{mm}^3$  ili se smanji za 50 % u odnosu na prethodnu vrijednost (<https://www.uptodate.com/>). MFK potentni je nekompetitivni inhibitor inozin-monofosfat dehidrogenaze. Dvije su dostupne formulacije mikofenolne kiseline: prolijek, mofetilmikofenolat (MMF) te mikofenolatrij u obliku želučanootpornih tableta (engl. *Enteric-coated mycophenolate sodium*, EC-MPS). Najznačajniji neželjeni učinci povezani s primjenom MFK uključuju mijelosupresiju te povećanu incidenciju gastrointestinalnih nuspojava poput mučnine, povraćanja, proljeva, pri čemu su sve te nuspojave o dozi ovisne. Pacijenti na terapiji MMF-om s gastrointestinalnim nuspojavama mogu imati koristi od prelaska na EC-MPS budući da je smanjenje doze MMF-a povezano s povećanom stopom odbacivanja transplantata (Nelson i sur., 2022). S obzirom da imaju različite farmakokinetičke profile, ukoliko se zamjenjuju potrebno je izračunati pravilnu dozu uzimajući u obzir da 1000 mg MMF odgovara 720 mg EC-MPS (<https://www.uptodate.com/>; <https://medately.com/>). Studije koje su uspoređivale MFK sa AZA-om u sklopu različitih imunosupresivnih režima pokazale su bolje preživljavanje

pacijenata na terapiji MFK uz smanjenu učestalost i težinu akutnog odbacivanja, ali i veći rizik razvoja oportunističkih infekcija u usporedbi s azatioprinom (Eisen i sur., 2005; Hosenpud Benett, 2001). AZA ima prednost pred MFK u pacijentica koje planiraju trudnoću ili u slučaju nepodnošljivosti MFK npr. zbog gastrointestinalne toksičnosti (Nelson i sur., 2022).

### **1.3.2.3. Glukokortikoidi**

Intravenski primijenjen metilprednizolon i oralno primijenjen prednizon najčešće su korišteni kortikosteroidi za prevenciju i liječenje odbacivanja transplantata. Mehanizam djelovanja je kompleksan a uključuje promjene u broju, distribuciji i funkciji svih tipova leukocita, inhibiciju sinteze citokina te protuupalne učinke (Nelson i sur., 2022). Prema podacima ISHLT-a, imunosupresivna terapija približno 80 % pacijenata godinu dana nakon transplantacije uključuje kortikosteroid (Velleca i sur., 2023). Nuspojave su brojne i zahvaćaju praktički sve organske sustave a uključuju adrenalnu supresiju i Cushingov sindrom, poremećaje metabolizma (smanjena tolerancija glukoze, dijabetes, dislipidemija), psihijatrijske poremećaje, očne poremećaje, hipertenziju, povećan rizik od tromboze i ateroskleroze, poremećaje probavnog sustava, kože i potkožnog tkiva te povećan rizik od infekcija (<https://www.uptodate.com/>). Vrlo česta nuspojava u pacijenata na terapiji kortikosteroidima je i osteoporoza, stoga bi svi kandidati i primatelji srčanog transplantata trebali uzimati preporučenu dnevnu dozu kalcija (1.000-1.200 mg, ovisno o dobi i statusu menopauze) i vitamina D (600-800 IU, ili koliko je potrebno da se održe razine 25-hidroksi vitamina D u serumu iznad 20 ng/mL odnosno 50 nmol/L). Također, određivanje gustoće kostiju koristeći denzitometriju trebalo bi provesti unutar 12 mjeseci od transplantacije, a potom jednom godišnje (Velleca i sur.,2023). Kako bi se ograničile nuspojave povezane s dugotrajnom primjenom kortikosteroida, kad god je moguće, treba razmotriti njihovo povlačenje. Izuzetak su pacijenti transplantirani zbog kardijalne sarkoidoze, kod kojih je dugotrajna primjena pokazala povoljne ishode u kontekstu petogodišnjeg preživljavanja i incidencije CAV-a. Prema TICTAC studiji, izvrsni dugoročni ishodi u smislu odbacivanja transplantata, CAV-a i preživljavanja zabilježeni su kod ranog povlačenja kortikosteroida, osam tjedana nakon transplantacije, u pacijenata liječenih monoterapijom takrolimusom ili kombinacijom takrolimusa i MMF (Baran i sur., 2011). Prema ISHLT smjernicama, kod mnogih pacijenata s niskim rizikom od odbacivanja, povlačenje kortikosteroida može se uspješno postići unutar 3-12 mjeseci nakon transplantacije srca (Velleca i sur., 2023).

#### 1.3.2.4. mTOR inhibitori

Inhibitori proliferacijskih signala ili mTOR inhibitori svoje imunosupresivne učinke ostvaruju inhibicijom mTOR-a, najvažnije kinaze za progresiju staničnog ciklusa. Ova inhibicija sprječava napredovanje staničnog ciklusa iz faze G1 u fazu S, čime je proliferacija T i B stanica kao i širokog spektra drugih stanica, inhibirana. U profilaksi odbacivanja organa, iz ove skupine lijekova, koriste se everolimus i sirolimus. Everolimus, u usporedbi sa sirolimusom, ima veću bioraspoloživost, ali kraće vrijeme polueliminacije zbog čega se i primjenjuje dva puta dnevno (<https://www.uptodate.com/>). Prilagodba doze ovih lijekova nužna je u slučaju istovremene primjene induktora i/ili inhibitora citokroma P450 (CYP), jetrene insuficijencije, toksičnosti i/ili prisutne infekcije. Oba lijeka imaju sličan profil toksičnosti. Među najčešćim nuspojavama su mijelotoksičnost, dislipidemija, odgođeno zacjeljivanje rana, poremećaji dišnog sustava i oralne ulceracije koje su često i uzrok prekida terapije (Nelson i sur., 2022). Viša stopa smrtnosti zabilježena je u pacijenata koji su započeli s primjenom everolimusa unutar 3 mjeseca od transplantacije (Potena i sur., 2018). Zbog svega navedenoga obično se ne koriste kao prva linija održavanja imunosupresije, ali studije su pokazale prednosti njihove primjene kod pacijenata s oštećenjem bubrežne funkcije, CAV-om ili malignitetima u smislu usporavanja progresije tih stanja. SCHEDULE studija pokazala je da pacijenti s transplantiranim srcem na terapiji everolimusom i smanjenom dozom CNI-a, koji se kasnije povlači iz terapije, imaju značajno bolju bubrežnu funkciju i smanjenu incidenciju CAV-a u razdoblju 7 godina nakon transplantacije u usporedbi s pacijentima koji primjenjuju imunosupresivnu terapiju uz standardne doze CNI-a (Gustafsson i sur., 2020). Iako CNI predstavljaju glavni uzrok kronične bubrežne bolesti u posttransplantacijskom razdoblju, protokoli imunosupresije bez CNI-a povezani su s povećanim rizikom od odbacivanja transplantata. Više stope akutnog odbacivanja, potvrđenog biopsijom, zabilježene su u pacijenata na terapiji mTOR inhibitorima bez CNI-a u usporedbi sa standardnim imunosupresivnim režimima (Barten i sur., 2019). Stoga povlačenje CNI-a treba posebno izbjegavati u prvih 6 mjeseci nakon transplantacije, kako bi se smanjio rizik odbacivanja transplantata, te kod primatelja s visokim imunološkim rizikom (Velleca i sur., 2023). Asleh i sur., (2019) pratili su primatelje srčanog transplantata kroz razdoblje od 10 godina te su u svojoj studiji izvijestili da su imunosupresivni protokoli bez CNI-a povezani sa značajno smanjenom incidencijom svih maligniteta i posttransplantacijskih limfoproliferativnih bolesti. Stoga smjernice ISHLT-a, preporučuju, da se kod pacijenata s prisutnim malignitetima, u svrhu

smanjenja stope recidiva, razmotri prelazak na imunosupresiju baziranu na mTOR inhibitorima uz smanjenje ili prestanak primjene CNI-a (Velleca i sur., 2023).

#### **1.4. Interakcije lijekova**

Interakcije lijekova (engl. *drug-drug interactions*, DDI) definiraju se kao promjena učinkovitosti lijeka zbog istodobne ili prethodne primjene drugog lijeka (Marinović, 2022). Ove interakcije predstavljaju značajan rizik za nuspojave lijekova (Palleria i sur., 2013), a rizik od interakcija i nuspojava raste s brojem lijekova koje pacijent istodobno uzima (Scott A i Scott GN, 2020). Na primjer, kod pacijenata koji uzimaju pet lijekova, incidencija potencijalnih farmakoloških interakcija procjenjuje se na 40 %, dok se kod onih koji uzimaju sedam lijekova taj postotak povećava na čak 80 % (Abubakar i sur., 2015). Iako istodobno propisivanje lijekova ponekad može biti korisno zbog očekivanih interakcija, češće dolazi do neracionalnog propisivanja većeg broja lijekova, čime se povećava rizik od nuspojave i smanjuje vjerojatnost postizanja željenog terapijskog ishoda (Francetić i sur., 2015). Neželjene reakcije uzrokovane interakcijama lijekova povezane su s češćim hospitalizacijama pacijenata, višom stopom smrtnosti, produljenim boravkom u bolnici te povećanim troškovima zdravstvene skrbi (Patel i sur., 2014). Iako je broj potencijalnih interakcija lijekova značajan, nisu sve klinički relevantne, odnosno ne moraju nužno rezultirati klinički značajnim ishodom kod svih pacijenata. Hoće li se neka potencijalna interakcija klinički manifestirati ovisi o brojnim čimbenicima specifičnim za svakog pojedinog pacijenta i lijek. Osim politerapije, čimbenici koji doprinose većoj stopi interakcija uključuju primjenu lijekova s uskim terapijskim indeksom te interval uzimanja lijekova (Patel i sur., 2014). Jedan primjer interakcije zbog pogrešnog intervala uzimanja lijekova je značajan porast koncentracije sirolimusa kada se istodobno primjenjuje s ciklosporinom, u usporedbi s preporučenim razmakom od četiri sata između njih ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Faktori povezani s pacijentom koji povećavaju rizik od interakcija uključuju genetiku, stariju životnu dob, prisutnost komorbiditeta, bolesti koje utječu na klirens lijekova, te broj liječnika koje pacijent posjećuje (Patel i sur., 2014).

### 1.4.1. Podjela interakcija lijekova

Podjele interakcija lijekova su različite. Prema mehanizmu djelovanja interakcije lijekova mogu se podijeliti na farmakodinamičke i farmakokinetičke (Scott A i Scott GN, 2020). Interakcije lijekova variraju po kliničkoj važnosti te se mogu klasificirati kao klinički značajne ili neznčajne. Klinički značajne interakcije zahtijevaju praćenje i intervenciju, dok one koje nisu klinički značajne imaju minimalne kliničke posljedice i ne zahtijevaju promjenu terapije ili pomnije praćenje. Također, interakcije se dijele na potencijalne i stvarne. Stvarne interakcije imaju izravne posljedice na pacijentovo stanje. Interakcije lijekova mogu utjecati na terapijski učinak jednog ili oba lijeka koji su u kombinaciji. Prema tome, interakcije mogu biti jednosmjerne ili dvosmjerne (Marinović, 2022).

#### 1.4.1.1 Farmakokinetičke interakcije lijekova

Farmakokinetičke interakcije nastaju kada jedan lijek utječe na apsorpciju drugog, na njegovu raspodjelu, metabolizam ili izlučivanje te time mijenja aktivnost određena lijeka što rezultira jačim ili slabijim djelovanjem (Francetić i sur., 2015). Farmakokinetičke interakcije tijekom faze apsorpcije mogu se manifestirati putem više različitih mehanizama.

Prvi od njih je promjena pH u GIT-u ( Scott A i Scott GN, 2013). Primjerice, inhibitori protonske pumpe (IPP), kao najčešće korišteni lijekovi koji smanjuju lučenje kiseline u želudcu, mogu smanjiti apsorpciju lijekova čija je bioraspoloživost ovisna o želučanom pH (Shanika i sur., 2023, [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Sljedeći mehanizam uključuje vezanje lijeka u gastrointestinalnom traktu (GIT) uz nastanak netopljivih kompleksa. Ovo je vidljivo npr. kod istovremene primjene kolesevelama i ciklosporina (Scott A i Scott GN, 2013). Kako bi se smanjio potencijal interakcije preporuka je primjena ciklosporina 4 sata prije kolesevelama (<https://www.uptodate.com>).

Inhibicija/indukcija različitih staničnih transportera prisutnih u intestinalnom sustavu poput P-glikoproteina (P-gp) također može dovesti do klinički značajnih interakcija apsorpcijske faze. P-gp pripada skupini ABC (engl. *ATP-binding cassette*) transportera koji posreduju u aktivnom transportu supstrata, odnosno prijenosu supstrata iz unutrašnjosti stanice u ekstracelularni medij. Široko je rasprostranjen u organizmu a budući da je eksprimiran i na luminalnoj strani enterocita ima značajnu ulogu u regulaciji crijevne apsorpcije lijekova. Radi se o proteinu koji limitira apsorpciju i distribuciju, a promovira ekskreciju svojih supstrata. Tako da lijekovi koji



moгу stimulirati ili inhibirati njegovu aktivnost imaju veliki potencijal za stupanje u interakcije. Primjer induktora P-gp-a je gospina trava koja u kombinaciji sa supstratima, npr. CNI ili mTOR inhibitori, dovodi do smanjenja njihove apsorpcije a time i povećanog rizika odbacivanja transplantiranog organa (Palleria i sur., 2013).

Do promjene bioraspoloživosti lijekova može doći i uslijed promjene motiliteta GIT-a, pri čemu se najčešće mijenja brzina apsorpcije a opseg ostaje nepromijenjen.

Također promjene na razini gastrointestinalne mikroflore zbog primjene npr. antibiotika mogu rezultirati interakcijama s lijekovima koji podliježu enterohepatičkoj cirkulaciji kao što je MMF ( Scott A i Scott GN, 2013; <https://mediately.com/>).

Interakcije tijekom faze distribucije nastaju zbog promjena u vezanju lijekova za proteine plazme. Naime kompeticija dva lijeka za isto vezno mjesto rezultira vezanjem onog koji ima veći afinitet odnosno povećanjem slobodne frakcije lijeka manjeg afiniteta. Te interakcije mogu se smatrati klinički značajnim samo onda kada je zahvaćen lijek koji se veže >90 % za proteine plazme iako je to povećanje aktivnosti istisnutog lijeka prolazno budući da se istovremeno povećava njegov klirens (Palleria i sur., 2013). Faza metabolizma veliki je izvor interakcija lijekova. Većina metaboličkih interakcija rezultat je inhibicije ili indukcije CYP-a. CYP enzimi nalaze se po cijelom tijelu, ali su prisutni u najvećim koncentracijama u jetri i crijevima. Ključnu ulogu u biotransformaciji lijekova imaju CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4. CYP3A4 uključen je u najveći broj interakcija lijekova (Abubakar i sur., 2015). Indukcija metabolizma jednog lijeka drugim rezultira smanjenom plazmatskom koncentracijom i time smanjenom aktivnošću zahvaćenog lijeka dok inhibicija dovodi do povišenja koncentracija i mogućih toksičnih učinaka. Najčešći inhibitori u kliničkoj praksi su amiodaron, itrakonazol, ketokonazol, metronidazol, eritromicin, ciprofloksacin, verapamil a induktori rifampicin, karbamazepin, fenitoin i fenobarbiton. Glavnu ulogu u metabolizmu CNI-a te mTOR inhibitora imaju citokrom P450 enzimi (CYP), prvenstveno CYP3A4 (Monostory, 2018). A ciklosporin je i inhibitor CYP3A4, P-gp-a te organskih anionskih prijenosnih proteina (OATP). Genetski faktori sve se više prepoznaju kao značajni doprinosi neželjenim reakcijama na lijekove. Enzimi CYP 2D6, 2C19, 2C9, 1A2 i 3A4 pokazuju genetski polimorfizam, što znači da unutar populacije neki pacijenti imaju gene koji proizvode funkcionalne enzime, dok drugi nemaju. Pacijenti s genetski određenim niskim razinama aktivnosti enzima nazivaju se sporim metabolizatorima, dok oni koji proizvode više enzima od većine populacije nazivaju se ultra brzim metabolizatorima. Spori metabolizatori mogu imati povećane koncentracije lijeka u plazmi dok ultrabrzi imaju tendenciju bržeg metabolizma lijekova što može smanjiti učinkovitost terapije. Primjerice doprinos CYP3A5 izoenzima biotransformaciji takrolimusa

značajno je veći od CYP3A4 enzima, stoga su serumske koncentracije takrolimusa određene ekspresijom CYP3A5 izoenzima (Monostory, 2018). Pacijenti koji imaju visoke koncentracije CYP3A5 (CYP3A5 „high expressers“) enzima zahtjevaju više doze takrolimusa (Elbarbry i sur., 2008). Ti pacijenti trebaju otprilike 50% veću dozu takrolimusa kako bi postigli ciljanu terapijsku koncentraciju u usporedbi s onima koji ne ekspimiraju CYP3A5 (Brunet i sur. 2019). Razumijevanje genetske predispozicije pacijenta za metabolizam lijekova može pomoći u personalizaciji terapije i smanjenju rizika od neželjenih reakcija, optimizirajući tako kliničke ishode.

Interakcije su mogu dogoditi i u fazi eliminacije lijekova a mogu nastati promjenom glomerularne filtracije, tubularne sekrecije, pH urina i reapsorpcije iz proksimalnih tubula (Cascorbi, 2012).

#### **1.4.1.2. Farmakodinamičke interakcije**

Farmakodinamičke interakcije javljaju se pri primjeni lijekova koji imaju isti ili suprotan farmakološki učinak, zbog kompeticije za ista receptorska mjesta ili zbog djelovanja na isti fiziološki sustav (Francetić i sur., 2015). Radi se o interakcijama koje ne uzrokuju promjenu koncentracije lijeka u plazmi. Antagonističke farmakodinamičke interakcije odvijaju se na receptoru kod lijekova suprotnog djelovanja (agonista i antagonista) (Marinović, 2022). Na primjer, primjena flumazenila kod predoziranja benzodiazepinima (Scott A i Scott GN, 2020). S druge strane, sinergističke farmakodinamičke interakcije rezultiraju povećanim učinkom. Takav primjer je primjena dvaju depresora središnjeg živčanog sustava (CNS) (Marinović, 2022). Također, postoje i indirektne interakcije gdje jedan lijek mijenja učinak drugog putem posrednih mehanizama. Primjer takve interakcije je istodobna primjena NSAR-a i antihipertenziva. NSAR-i djeluju tako što smanjuju antihipertenzivni učinak (<https://mediately.com/hr>).

#### **1.4.2. Klinički značaj interakcija u transplantiranih pacijenata**

Unatoč kontinuiranom napretku u transplantaciji organa, postoje brojne kratkoročne i dugoročne komplikacije koje mogu negativno utjecati na ishod. Jedan od najznačajnijih faktora koji utječe na dugoročno preživljavanje je adekvatna imunosupresivna terapija. Nedovoljne koncentracije imunosupresivnih lijekova u krvi mogu izazvati akutne ili kronične ozljede transplantata posredovane imunološkim mehanizmima, dok predoziranje može dovesti do prekomjerne supresije imunološkog sustava, što može rezultirati ozbiljnim infekcijama, pa čak i životno ugrožavajućim nuspojavama. Visoka prevalencija komorbiditeta, kako zbog dugotrajne izloženosti imunosupresivima, tako i zbog starenja primatelja organa, zahtijeva primjenu većeg broja lijekova (Lindenfeld i sur., 2005). Budući da imunosupresivi imaju usku terapijsku širinu, doziranje većine tih lijekova provodi se uz pažljivo praćenje njihovih koncentracija u krvi. Ovi lijekovi se primarno metaboliziraju u jetri i crijevima putem CYP3A izoenzima i P-gp-a, što dodatno povećava rizik od interakcija (Page i sur., 2005). Interakcije lijekova mogu dovesti do povećanja koncentracija imunosupresiva i posljedično povećanog rizika od nuspojava ili smanjenja koncentracija koje može rezultirati odbacivanjem transplantata. Stoga je izuzetno važno pažljivo pratiti koncentracije imunosupresiva u krvi kada se mijenja terapija dodavanjem ili prestankom primjene drugih lijekova interaktanata.

Iako postoji mnogo potencijalnih interakcija lijekova kod transplantiranih pacijenata, nisu sve od njih klinički relevantne. Studija koju su proveli Gago-Sanchez i sur., (2021) izvijestila je da je prevalencija stvarnih klinički relevantnih interakcija lijekova među hospitaliziranim pacijentima s transplantacijom organa bila 21,7 %. Poznavanje potencijalnih čimbenika koji mogu utjecati na imunosupresivnu terapiju, kao i farmakokinetičkih posebice metaboličkih interakcija lijekova, može pomoći u smanjenju fluktuacija koncentracija imunosupresiva u krvi, sprječavanju ozbiljnih nuspojava i poboljšanju ishoda terapije za transplantirane pacijente, što dodatno može smanjiti troškove zdravstvene skrbi. Farmaceuti igraju ključnu ulogu u identifikaciji potencijalnih interakcija lijekova, educiranju pacijenata i članova multidisciplinarnog tima te prilagodbi terapije kako bi se minimalizirale štetne posljedice (Gago-Sanchez i sur., 2021).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Pacijenti s transplantiranim srcem primjenjuju imunosupresivnu terapiju kako bi spriječili odbacivanje transplantiranog organa. Osim toga, njihova terapija često uključuje velik broj drugih lijekova zbog komorbiditeta koji su dijelom posljedica dugotrajne imunosupresivne terapije. Zbog toga su ti pacijenti često na politerapiji, odnosno koriste velik broj lijekova, što ih svrstava u skupinu podložnu velikom broju interakcija lijekova.

Cilj ovog rada bio je utvrditi potencijalno klinički značajne interakcije lijekova kod pacijenata s transplantiranim srcem te utvrditi mehanizme interakcija. Također, cilj rada bio je izdvojeno analizirati klinički značajne interakcije imunosupresiva. Upravljanje interakcijama lijekova u transplantiranih pacijenata od osobite je važnosti za optimizaciju farmakoterapije, kako bi se smanjio rizik od neželjenih učinaka, povećala učinkovitost liječenja i sigurnost pacijenta.

Istraživanje je obuhvatilo analizu učestalosti i vrsta interakcija koje se najčešće javljaju, kao i mogućnosti za njihovo izbjegavanje i upravljanje.

Ovaj rad doprinosi boljem razumijevanju farmakoterapijskih problema povezanih s interakcijama lijekova u pacijenata s transplantiranim srcem i pruža uvid u mogućnosti upravljanja interakcijama lijekova s krajnjim ciljem poboljšanja ishoda liječenja i povećanja sigurnosti pacijenta.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1 Sudionici ispitivanja

U istraživanje su uključeni pacijenti s transplantiranim srcem zaprimljeni u KB Dubrava, Zavod za bolesti srca i krvnih žila, u razdoblju od 1.10.2023. do 15.2.2024. Za sudjelovanje u istraživanju pacijenti ili članovi obitelji/skrbnici morali su prethodno potpisati informirani pristanak.

##### 3.1.1. Kriterija uključivanja i isključivanja

Pacijenti kod kojih je izvršena operacija presađivanja srca, zaprimljeni u KB Dubrava, Zavod za bolesti srca i krvnih žila, uključeni su u istraživanje, neovisno o ostalim prisutnim dijagnozama.

U istraživanje nisu bili uključeni pacijenti kod kojih nije bilo moguće dobiti Najbolju moguću medikacijsku povijest zbog kliničkog stanja ili zbog nemogućnosti članova obitelji i/ili skrbnika da pruže te podatke.

#### 3.2. Prikupljanje najbolje moguće medikacijske povijesti

Sve analize sadržane u ovom radu temelje se na prikupljenoj Najboljoj mogućoj medikacijskoj povijesti (NMMP) uzetoj u roku 24 sata od prijema pacijenata. U suradnji s kliničkim farmaceutom, kroz razgovor s pacijentom, prikupljena je detaljna farmakoterapijska anamneza. Osim lijekova koje je pacijent uzimao prije prijema u bolnicu (uključujući bezreceptne lijekove, dodatke prehrani i biljne pripravke) s navedenom dozom i putem primjene, obrazac za NMMP obuhvaća podatke o spolu, dobi, tjelesnoj masi, socijalnom statusu, stupnju obrazovanja i razlogu prijema u bolnicu. Također, uključeni su podaci o ostalim dijagnozama, broju hospitalizacija u godini prije prijema, životnim navikama (konzumacija alkohola, cigareta i droga) te poznatim alergijama kao i vrijeme proteklo od transplantacije srca. Kao izvor informacija koje nije bilo moguće dobiti iz razgovora s pacijentom i/ili članovima obitelji/skrbnikom pacijenta korišten je bolnički informacijski sustav (BIS).

### 3.3. Obrada prikupljenih podataka

Nakon obrade podataka, dobiveni su rezultati o imunosupresivnoj i ostaloj terapiji pacijenata s transplantiranim srcem. Identificirane su najčešće dijagnoze uz dijagnozu transplantacije srca, kao i potencijalne klinički značajne interakcije, s posebnim naglaskom na zastupljenost imunosupresivnih lijekova u tim interakcijama. Podaci su obrađeni pomoću računalnog programa Microsoft Excel. Korištena je standardna deskriptivna statistika za opisivanje demografskih i kliničkih podataka ispitanika, terapije, interakcija lijekova. Intervalne varijable su prikazane medijanom i interkvartilnim rasponom. Kategorički podaci prikazani su udjelom ili postotkom.

#### 3.3.1. Analiza interakcija lijekova

U analizi interakcija lijekova korišten je program *Lexicomp* koji interakcije kategorizira prema stupnju kliničke značajnosti. U analizu su uzete samo klinički značajne kategorije interakcija (C, D, X).

Tablica 1. Kategorije interakcija lijekova prema programu Lexicomp

Kategorija interakcije	Klinički značaj
<b>A</b>	Nema poznate interakcije
<b>B</b>	Nije potrebna intervencija u liječenju
<b>C</b>	Potrebno je praćenje terapije
<b>D</b>	Potrebno je razmisliti o prilagodbi terapije
<b>X</b>	Potrebno je izbjegavati kombinaciju lijekova

#### 3.3.2 Analiza prisutnih dijagnoza u pacijenata s transplantiranim srcem

Pri analizi najučestalijih dijagnoza u pacijenata s transplantiranim srcem korišteni su podatci uzeti iz anamneze pacijenata kojoj je pristup bio omogućen putem bolničkog informacijskog sustava (BIS-a).

### **3.3.3. Analiza politerapije**

Podaci o broju korištenih lijekova prikupljeni u NMMP razvrstani su u sljedeće kategorije: primjena manjeg broja lijekova ( $< 5$  lijekova), politerapija (5-9 lijekova) i prekomjerna politerapija ( $\geq 10$  lijekova).

## 4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

### 4.1 Demografske i kliničke karakteristike sudionika

U istraživanje je uključeno 20 pacijenata s transplantiranim srcem zaprimljenih na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila, Kliničke bolnice Dubrava. Demografski i klinički podatci o pacijentima prikazani su u tablici 2. Ukupno 75 % ispitanika činili su muškarci. Medijan dobi iznosio je 56 (25-70) godina. Medijan indeksa tjelesne mase (BMI) iznosio je 26,3 (17,72-42,53) kg/m<sup>2</sup>. Prema KDIGO klasifikaciji pacijenti su razvrstani u sljedeće kategorije: 5 bolesnika (25 %) imalo je normalnu bubrežnu funkciju (G1), 4 bolesnika (20 %) imala su blago oštećenje bubrega (G2), 4 bolesnika (20 %) imala su blago do umjereno oštećenje bubrega (G3a), 4 bolesnika (20 %) imala su umjereno do teško oštećenje bubrega (G3b), 1 bolesnik (5 %) imao je teško oštećenje bubrega (G4), a kod dvoje bolesnika (10 %) utvrđeno je zatajenje bubrega (G5). Medijan broja propisanih lijekova iznosio je 11 (5-16) lijekova. Politerapija je utvrđena kod 35 % (n=7) ispitanika a prekomjerna politerapija kod njih 65 % (n=13).



**Tablica 2. Demografske i kliničke karakteristike sudionika**

Obilježje	Uzorak (N=20)
Dob, godine, medijan (IQR)	56 (25-70)
25-40	5
41-56	6
≥57	9
Spol	
Muškarci, n (%)	15 (75,0)
Tjelesna težina, kg, medijan (IQR)	84,5 (50-113)
Tjelesna visina, cm, medijan (IQR)	175 (163-186)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), medijan (IQR)	26,3 (17,72-42,53)
Kreatinin u serumu (μmol/L), medijan (IQR)	130 (57-368)
CKD-EPI (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	52,6 (11,4-109,9)
eGFR stadij (KDIGO klasifikacija), n (%)	
G1 Normalna ili visoka	5 (25,0)
G2 Blago snižena	4(20,0)
G3a Blago do umjereno snižena	4 (20,0)
G3b Umjereno do izrazito snižena	4 (20,0)
G4 Izrazito snižena	1 (5,0)
G5 Zatajenje bubrega	2 (10,0)
Boravište, n (%)	
Živi sam	2 (10,0)
Živi s obitelji/skrbnikom	18 (90,0)
Prijem u bolnicu, n (%)	
hitni	8 (40,0)
naručeni	12 (60,0)
Prethodna hospitalizacija, n (%)	20 (100)
Broj dijagnoza, medijan (IQR)	10 (6-17)
Broj propisanih lijekova (NMMP), medijan (IQR)	11 (5-16)
Propisani lijekovi (NMMP), broj pacijenata (%)	
Politerapija (5-9 lijekova)	7 (35,0)
Prekomjerna politerapija (≥10 lijekova)	13 (65,0)

<sup>1</sup>IQR - interkvartilni raspon; <sup>2</sup> BMI - Body Mass Index; <sup>3</sup>CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; <sup>4</sup>eGFR - estimated glomerular filtration rate; <sup>5</sup>KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes; <sup>6</sup>NMMP – Najbolja moguća medikacijska povijest

**Tablica 3. Najčešće skupine lijekova u Najboljoj mogućoj medikacijskoj povijesti prema ATK klasifikaciji**

Najčešće skupine i terapijske podskupine lijekova prema ATK klasifikaciji (NMMP)	N (%)
A Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	60 (26,2)
A10B Oralni antidijetici	20 (8,7)
A02BC Inhibitori protonske pumpe	18 (7,9)
A01AB Antiinfektivi za lokalnu oralnu terapiju	8 (3,5)
A10A Inzulini	6 (2,6)
A11CC Vitamin D i analozi	5 (2,2)
C Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	59 (25,8)
C08CA Derivati dihidropiridina	11 (4,8)
C07A Blokatori betaadrenergičkih receptora	10 (4,4)
C09AA ACE-inhibitori	8 (3,5)
C10AA Inhibitori HMG Co-A reduktaze	9 (3,9)
C03CA Sulfonamidi, čisti	7 (3,1)
C01EB Ostali pripravci koji djeluju na srce	4 (1,7)
L Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	41 (17,9)
L04AA Selektivni imunosupresivi	22 (9,6)
L04AD Inhibitori kalcineurina	19 (8,3)
H Lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem (izuzev spolnih hormona)	17 (7,4)
H02AB Glukokortikoidi	14 (6,1)
J Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija	15 (6,6)
J05AB Nukleozidi i nukleotidi	7 (3,1)
J01EE Kombinacija sulfonamida i trimetoprima	5 (2,2)
B Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	15 (6,6)
B01AC Inhibitori agregacije trombocita izuzev heparina	5 (2,2)
B01AB Heparini	4 (1,75)
R Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa	10 (4,4)
N Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	9 (3,9)
N05BA Derivati benzodiazepina	5 (2,2)

<sup>1</sup>ATK - Anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija lijekova; <sup>2</sup> NMMP – najbolja moguća medikacijska povijest;

<sup>3</sup>ACE inhibitori - inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima; <sup>4</sup>HMG-CoA - 3-hidroksi-3- metilglutaril koenzim

A

Tablica 3. prikazuje lijekove koje su pacijenti koristili prije prijema u bolnicu, razvrstane po skupinama lijekova prema ATK klasifikaciji. Najčešće korištene skupine ATK klasifikacije lijekova bile su skupina A (probavni sustav i mijena tvari) udjelom od 26,2 %, C (kardiovaskularni sustav) s udjelom 25,8 %, te skupina L (zloćudne bolesti i imunomodulatori) s udjelom od 17,9 %. Najčešće propisivani lijekovi bili su selektivni imunosupresivi, inhibitori kalcineurina, oralni antidiabetici, inhibitori protonske pumpe, glukokortikoidi, derivati dihidropiridina te blokatori beta receptora.

**Tablica 4. Imunosupresivni režimi ispitanika**

<b>Imunosupresivni režim</b>	<b>Broj ispitanika (%)</b>
Takrolimus + MMF + prednizon	8 (40)
Ciklosporin + MMF + prednizon	3 (15)
Takrolimus + MMF	3 (15)
Ciklosporin + MMF	2 (10)
Takrolimus + everolimus + prednizon	1 (5)
Ciklosporin + MMF + prednizon + antitimocitni Ig	1 (5)
Takrolimus + everolimus	1 (5)
Everolimus + MMF + prednizon	1 (5)

<sup>1</sup>IQR - interkvartilni raspon, <sup>2</sup>MMF- mikofenolatmofetil, <sup>3</sup>Ig- imunoglobulin

U tablici 4. prikazana je imunosupresivna terapija pacijenata uključenih u istraživanje. Imunosupresivni režim 55 % ispitanika (n=11) sastojao se od kombinacije inhibitora kalcineurina, mikofenolatmofetila i prednizona. 25 % ispitanika (n=5) koristilo je kombinaciju CNI-a i MMF-a. Najčešće zastupljeni imunosupresivi u pacijenata bili su MMF s 90 % , prednizon s 70 % te takrolimus s 65%.

## 4.2 Komorbiditeti ispitanika

Tablica 5. daje prikaz komorbiditeta u pacijenata s transplantiranim srcem, a u tablici 6. prikazano je 10 najčešćih. Ukupno su identificirana 203 komorbiditeta u 20 pacijenata. Prema podatcima iz tablice 2. medijan dijagnoza po pacijentu iznosio je 10 (6-17). Među najčešćim su hipertenzija koja je zabilježena u 60 % ispitanika, ishemične bolesti srca i hiperlipidemija u 55 %, kronično bubrežno zatajenje i dijabetes mellitus u 50 % ispitanika te kronični gastritis u njih 25 %.

**Tablica 5. Komorbiditeti pacijenata s transplantiranim srcem**

Komorbiditeti (MKB)	Ukupan broj
<b>A00-B99</b> Određene infekcijske i parazitske bolesti	4
<b>C00-D48</b> Neoplazme	3
<b>D50-D89</b> Bolesti krvi i krvotvornih organa i određeni poremećaji imunološkog sustava	4
<b>E00-E90</b> Endokrine, nutricijske i metaboličke bolesti	28
<b>F00-F99</b> Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja	2
<b>G00-G99</b> Bolesti živčanog sustava	1
<b>I00-I99</b> Bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava	82
<b>J00-J99</b> Bolesti dišnog (respiracijskog) sustava	8
<b>K00-K93</b> Bolesti probavnog sustava	15
<b>L00-L99</b> Bolesti kože i potkožnog tkiva	1
<b>M00-M99</b> Bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	1
<b>N00-N99</b> Bolesti genitalno-urinarnog sustava	13
<b>R00-R99</b> Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje	4
<b>S00-T98</b> Ozljeđe, trovanja i određene druge posljedice s vanjskim uzrokom	1
<b>Z00-Z99</b> Čimbenici s utjecajem na zdravstveni status i kontakt sa zdravstvenim ustanovama	36

<sup>1</sup>MKB- međunarodna klasifikacija bolesti

**Tablica 6. Prikaz najčešćih komorbiditeta u pacijenata s transplantiranim srcem**

Najčešći komorbiditeti (MKB)		Ukupan broj ispitanika (%)
I10	Hipertenzija	12 (60)
I20-I25	Ishemične bolesti srca	11 (55)
E78	Hiperlipidemija	11 (55)
N18	Kronično bubrežno zatajenje	10 (50)
E10- E16	Šećerna bolest	10 (50)
K29.5	Kronični gastritis	5 (25)
A00-B99	Infekcije i parazitske bolesti	4 (20)
E78	Fibrilacija atrija i undulacija	4 (20)
D64.9	Anemija, nespecificirana	3 (15)
J09-J18	Influenza i pneumonija	4 (20)

<sup>1</sup>MKB- međunarodna klasifikacija bolesti

### 4.3 Potencijalno klinički značajne interakcije

U tablici 7. prikazana je učestalost potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova. Primjenom NMMP utvrđeno je ukupno 257 potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova, od čega njih 88,7 % C stupnja kliničke značajnosti, 10,9 % D stupnja kliničke značajnosti te samo jedna interakcija X stupnja kliničke značajnosti. Svi pacijenti imali su barem jednu potencijalno klinički značajnu interakciju. Najmanje jedna C interakcija bila je prisutna kod svih ispitanika, a njih 60 % imalo je najmanje jednu D interakciju. Prosječan broj potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova bio je 12,9 po pacijentu.

**Tablica 7. Učestalost potencijalnih klinički značajnih interakcija lijekova utvrđenih primjenom BMPH**

	Ukupno interakcije lijekova	Klasifikacija interakcija lijekova		
		C	D	X
Prosječan broj interakcija po pacijentu	12,9 (2-31)	11,4(1-27)	1,4 (1-5)	0,1(0-1)
Ukupno	257	228(88,7)	28 (10,9)	1 (0,4)
Broj (%) pacijenata s $\geq 1$ interakcija	20 (100)	20 (100)	12 (60)	1(5)

**Tablica 8. Najčešće interakcije C stupnja kliničke značajnosti zabilježene u ispitanika**

Interakcija lijekova	Broj	Sažetak	
<b>C interakcije</b>			
MMF	Pantoprazol	14	Pantoprazol može smanjiti serumske koncentracije MMF-a.
Takrolimus	Prednizon	9	Prednizon može smanjiti serumske koncentracije takrolimusa.
Valganciklovir	MMF	7	MMF može povećati serumske koncentracije valganciklovira. Povećava se rizik od toksičnih učinaka valganciklovira, posebice rizik neutropenije i leukopenije. Valganciklovir može povećati serumske koncentracije MMF-a.
Takrolimus	Amlodipin	5	Amlodipin može povećati serumske koncentracije takrolimusa.
Takrolimus	Metformin	5	Takrolimus može smanjiti terapijski učinak metformina.
Prednizon	Furosemid	5	Prednizon može pojačati hipokalemijski učinak furosemida.
Metformin	Prednizon	5	Prednizon može smanjiti terapijski učinak metformina.
Inzulin glargin	Prednizon	4	Prednizon može smanjiti terapijski učinak inzulina glargina.
Ciklosporin	Prednizon	4	Ciklosporin može pojačati neuroeksiciratorno djelovanje prednizona te povećati serumsku koncentraciju njegovog aktivnog metabolita. Prednizon može promijeniti serumsku koncentraciju ciklosporina.
Amlodipin	Ciklosporin	4	Amlodipin može povećati serumsku koncentraciju ciklosporina. Ciklosporin može povećati serumsku koncentraciju amlodipina.
Inzulin glargin	Metformin	4	Povećani rizik od hipoglikemije.
Inzulin glargin	Sulfametoksazol/ trimetoprim	4	Sulfametoksazol može povećati hipoglikemijski učinak inzulina glargina.
Takrolimus	Inzulin glargin	3	Takrolimus može umanjiti terapijski učinak inzulina glargina.
Takrolimus	Perindopril	3	Perindopril može pojačati hiperkalemijski učinak takrolimusa.
Ciklosporin	Valganciklovir	3	Valganciklovir može pojačati nefrotoksični učinak ciklosporina.
Dapagliflozin	Takrolimus	3	Takrolimus može umanjiti terapijski učinak dapagliflozina.
Furosemid	Ciklosporin	3	Povećani rizik od hiperuricemije i napadaja gihta.
Prednizon	ASK	3	Povećani rizik gastrointestinalne toksičnosti. Prednizon može smanjiti serumske koncentracije ASK-e.
Metformin	Sulfametoksazol/ trimetoprim	3	Trimetoprim može povećati serumske koncentracije metformina a time i rizik od laktatne acidoze.
Prednizon	Empagliflozin	3	Prednizon može umanjiti terapijski učinak empagliflozina.

<sup>1</sup> MMF- mikofenolatmofetil, <sup>2</sup> ASK-acetilsalicilatna kiselina

Tablica 8. prikazuje najčešće parove lijekova koji su sudjelovali u interakcijama C stupnja kliničke značajnosti. Najčešća interakcija bila je ona C stupnja kliničke značajnosti između mikofenolatmofetila i pantoprazola, zabilježena u 70 % (n=14) ispitanika.

**Tablica 9. Interakcije D stupnja kliničke značajnosti zabilježene u ispitanika.**

Interakcija lijekova		Broj	Sažetak
<b>D interakcije</b>			
Ciklosporin	MMF	6	Ciklosporin može smanjiti serumske koncentracije MMF-a posebice aktivnog metabolite mikofenolne kiseline.
Inzulin glargin	Sitagliptin	2	Povećan rizik od hipoglikemije.
Inzulin glargin	Empagliflozin	2	Povećan rizik od hipoglikemije.
Inzulin glargin	Dapagliflozin	2	Povećan rizik od hipoglikemije.
Enoksaparin	Indometacin	2	Indometacin može povećati antikoagulantni učinak enoksaparina.
Ciklosporin	Fluvastatin	2	Ciklosporin može povećati serumske koncentracije fluvastatina.
ASK	Enoksaparin	2	ASK može povećati antikoagulantni učinak enoksaparina.
ASK	Rivaroksaban	1	ASK može povećati toksične učinke rivaroksabana posebno rizik od krvarenja.
ASK	Ibuprofen	1	Ibuprofen može smanjiti antitrombotički učinak ASK-e, a ASK može smanjiti serumske koncentracije ibuprofena.
Ciklosporin	Indometacin	1	Indometacin može pojačati nefrotoksični učinak ciklosporina te povećati njegove serumske koncentracije. Ciklosporin može povećati serumske koncentracije indometacina.
Furosemid	Indometacin	1	Indometacin može umanjiti diuretski učinak furosemida.
Gliklazid	Dulaglutid	1	Povećani rizik od hipoglikemije.
Gliklazid	Empagliflozin	1	Povećani rizik od hipoglikemije.
Inzulin glargin	Semaglutid	1	Povećani rizik od hipoglikemije.
Inzulin glargin	Dulaglutid	1	Povećani rizik od hipoglikemije.
Metoprolol	Moksonidin	1	Moksonidin može pojačati učinak metoprolola na blokadu AV-čvora. Metoprolol može pojačati povratni hipertenzivni učinak moksonidina.

<sup>1</sup>ASK-acetilsalicilatna kiselina, <sup>2</sup>MMF-mofetilmikofenolat, <sup>3</sup>MFK-mikofenolna kiselina, <sup>4</sup>AV-atrioventrikularni

Tablica 9. prikazuje najčešće parove lijekova koji su sudjelovali u interakcijama D stupnja kliničke značajnosti. Najčešće utvrđena interakcija bila je između MMF-a i ciklosporina.

**Tablica 10. Interakcije X stupnja kliničke značajnosti zabilježene u ispitanika.**

Interakcija lijekova	Broj	Sažetak
<b>X interakcije</b>		
Spironolakton	Kalij	1
Kalij može pojačati hiperkalemični učinak spironolaktona.		

U tablici 10. prikazana je jedina utvrđena interakcija X stupnja kliničke značajnosti između spironolaktona i kalija.

**Tablica 11. Najčešće ATK skupine lijekova koje sudjeluju u C, D i X interakcijama.**

Tip interakcije	Terapijske skupine	N (%)
<b>C</b>	A Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	132 (28,9)
	C Pripravci koji djeluju na kardiovaskularni sustav	113 (24,8)
	L Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	95 (20,8)
	H Sustavni hormonski pripravci, izuzev spolnih hormona i inzulina	48 (10,5)
	J Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija	29 (6,4)
	B Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	20 (4,4)
	M Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	5 (1,1)
	N Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	13 (2,9)
	R Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa	1 (0,2)
<b>D</b>	A Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	22 (39,3)
	L Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	15 (26,8)
	B Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	9 (16,1)
	C Pripravci koji djeluju na kardiovaskularni sustav	5 (8,9)
	M Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	5 (8,9)
<b>X</b>	A Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	1 (50)
	C Pripravci koji djeluju na kardiovaskularni sustav	1 (50)

Tablica 11. prikazuje najčešće ATK skupine lijekova uključene u potencijalno klinički značajne interakcije. U interakcijama C stupnja kliničke značajnosti najzastupljenije su ATK skupine A (probavni sustav i mijena tvari) s udjelom od 28,9 % u ukupnim C interakcijama potom skupina C (kardiovaskularni sustav) s udjelom od 24,8 % i skupina L (zloćudne bolesti i



imunomodulatori) s udjelom od 20,8 %. U D interakcijama, skupine A, L i B bile su najzastupljenije s udjelima od 39,3 %, 26,8 % i 16,1 % .

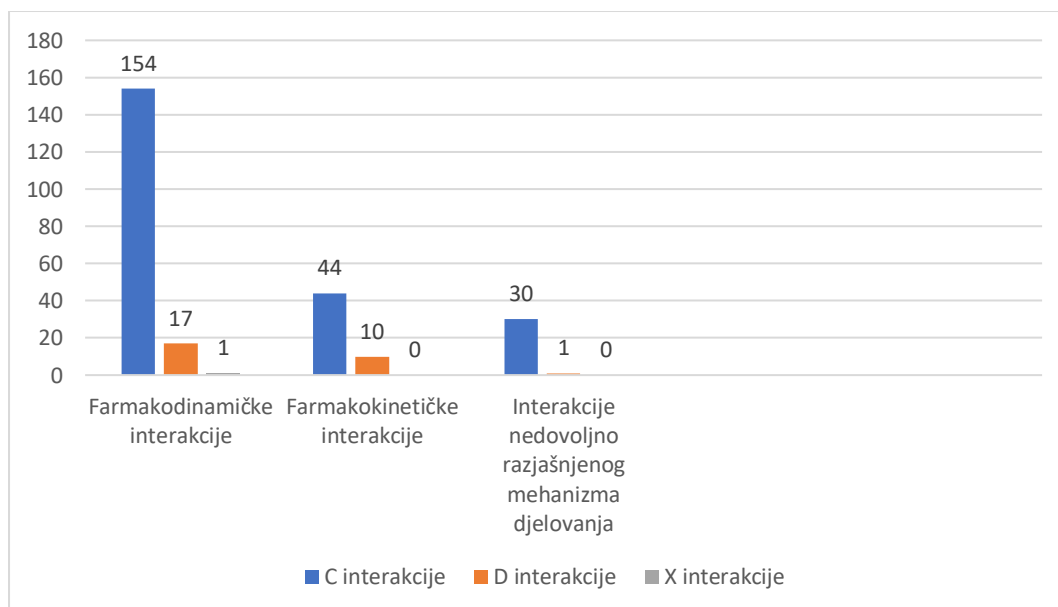
**Tablica 12. Najčešći zastupljeni lijekovi prema ATK klasifikaciji u potencijalnim klinički značajnim interakcijama lijekova**

Tip	Lijek	N (%)
<b>C</b>	L04AD02 Takrolimus	49 (10,7)
	H02AB07 Prednizon	45 (9,9)
	A10BA02 Metformin	28 (6,1)
	C03CA01 Furosemid	28 (6,1)
	A10AE04 Inzulin glargin	23 (5)
	L04AA00 Mikofenolatmofetil	23 (5)
	C09AA04 Perindopril	18 (3,9)
	J01EE01 Sulfametoksazol/trimetoprim	18 (3,9)
	B01AC06 ASK	18 (3,9)
	L04AD01 Ciklosporin	15 (3,3)
	C07AB02 Metoprolol	14 (3,1)
	A02BC02 Pantoprazol	14 (3,1)
	A10BX12 Empagliflozin	11 (2,4)
	C08CA01 Amlodipin	11 (2,4)
	A10BX09 Dapagliflozin	11 (2,4)
	J05AB14 Valganciklovir	10 (2,2)
	A10BJ05 Dulaglutid	8 (1,8)
L04AA18 Everolimus	8 (1,8)	
<b>D</b>	L04AD01 Ciklosporin	9 (16,1)
	A10AE04 Inzulin glargin	8 (14,3)
	L04AA00 Mikofenolatmofetil	6 (10,7)
	M01AB01 Indometacin	4 (7,1)
	B01AC06 ASK	4 (7,1)
	B01AB05 Enoksaparin	4 (7,1)
	A10BX12 Empagliflozin	3 (5,4)
	A10BX09 Dapagliflozin	2 (3,6)
	A10BH01 Sitagliptin	2 (3,6)
	A10BJ05 Dulaglutid	2 (3,6)
	C10AA04 Fluvastatin	2 (3,6)
	A10BB09 Gliklazid	2 (3,6)
<b>X</b>		
	C03DA01 Spironolakton	1 (50)
	A12BA30 Kalij	1 (50)

Tablica 12. daje prikaz lijekova koji su najčešće sudjelovali u interakcijama. Najviše interakcija C stupnja kliničke značajnosti ostvarili su takrolimus (10,7 %), prednizon (9,9 %), metformin (6,1 %), inzulin glargin (6,1 %) i furosemid (6,1 %). U interakcijama D stupnja kliničke značajnosti najzastupljeniji je bio ciklosporin (16,1%) zatim inzulin glargin (14,3 %), MMF (10,7 %), indometacin (7,1 %) i ASK (7,1 %).

#### 4.3.1 Interakcije lijekova prema mehanizmu djelovanja

Slika 1. daje prikaz interakcija lijekova različitih stupnjeva kliničke značajnosti prema mehanizmu djelovanja. Ukupno su identificirane 172 (66,9 %) farmakodinamičke interakcije, 54 (21 %) farmakokinetičke interakcije a 31 (12,1 %) interakcija bila je nedovoljno razjašnjenog mehanizma djelovanja.



**Slika 1. Prikaz interakcija lijekova prema mehanizmu djelovanja**

**Tablica 13. Najčešće interakcije lijekova prema mehanizmu djelovanja**

<b>Interakcije lijekova prema mehanizmu djelovanja</b>		<b>Broj</b>	<b>Stupanj kliničke značajnosti</b>
<b>Farmakokinetičke interakcije</b>			
Mikofenolatmofetil	Pantoprazol	14	C
Takrolimus	Amlodipin	5	C
Mikofenolatmofetil	Ciklosporin	6	D
Ciklosporin	Amlodipin	4	C
Metformin	Sulfametoksazol/ Trimetoprim	3	C
<b>Farmakodinamičke interakcije</b>			
Inzulin glargin	Sulfametoksazol/ Trimetoprim	4	C
Metformin	Takrolimus	5	C
Metformin	Prednizon	5	C
Furosemid	Prednizon	5	C
Metformin	Inzulin glargin	4	C
<b>Interakcije nedovoljno razjašnjenog mehanizma djelovanja</b>			
Takrolimus	Prednizon	9	C
Mikofenolatmofetil	Valganciklovir	7	C
Prednizon	Ciklosporin	4	C
ASK	Prednizon	3	C

U tablici 13. nalaze se najčešće farmakodinamičke/farmakokinetičke interakcije odnosno interakcije nedovoljno razjašnjenog mehanizma djelovanja. Najčešća farmakokinetička interakcija bila je između pantoprazola i mikofenolatmofetila. Najviše zastupljene farmakodinamičke interakcije bile su između takrolimusa i metformina, prednizona i metformina te prednizona i furosemida.

#### **4.3.2. Potencijalno klinički značajne interakcije lijekova u kojima sudjeluju lijekovi s imunosupresivnim djelovanjem**

Prema podacima iz tablice 14. imunosupresivni lijekovi bili su zastupljeni u 52,1 % (n=134) identificiranih potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova. Sudjelovali su u 54,8 % (n=125) C interakcija, 32,1 % (n=9) D interakcija, a u X interakcijama nisu sudjelovali.

Od ukupnog broja lijekova (n=514) koji su sudjelovali u interakcijama, 30,2 % (n=155) pripadalo je lijekovima sa imunosupresivnim djelovanjem. Ovi lijekovi činili su 30,7 % (n=140) lijekova koji su sudjelovali u C interakcijama te 26,8 % (n=15) lijekova u D interakcijama.

**Tablica 14. Udio lijekova s imunosupresivnim djelovanjem u C, D i X interakcijama**

<b>Tip interakcije</b>	<b>Ukupno</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>X</b>
<b>Ukupan broj interakcija</b>	257	228	28	1
<b>Broj interakcija u kojima sudjeluju lijekovi s imunosupresivnim djelovanjem</b>	134 (52,1)	125 (54,8)	9 (32,1)	0
<b>Broj lijekova s imunosupresivnim djelovanjem uključenih u interakcije</b>	155	140	15	0

**Tablica 15. Najčešće ATK skupine i podskupine lijekova koji su sudjelovali u interakcijama s imunosupresivima**

Najčešće skupine i terapijske podskupine lijekova prema ATK klasifikaciji lijekova (NMMP) u interakcijama s lijekovima imunosupresivnog djelovanja	N (%)
A Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	63 (24,5)
A10B Oralni antidijetici	33 (12,8)
A02BC Inhibitori protonske pumpe	18 (7)
A10A Inzulini i analozi	9 (3,5)
A07EC Aminosalicilna kiselina i derivati	2 (0,8)
A11CC Vitamin D i analozi	1 (0,4)
C Pripravci koji djeluju na kardiovaskularni sustav	30 (11,7)
C08CA Derivati dihidropiridina	10 (3,9)
C03CA Sulfonamidni diuretici visokog praga	9 (3,5)
C09AA ACE inhibitori	5 (1,9)
C10AA Inhibitori HMG CoA reduktaze	2 (0,8)
C03DA Antagonisti aldosterona	2 (0,8)
C03BA Sulfonamidni diuretici niskog praga	1 (0,4)
C09CA Blokatori receptora angiotenzina II (ARB)	1 (0,4)
J Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija	11 (4,3)
J05AB Nukleozidi i nukleotidi izuzev inhibitora reverzne transkriptaze	10 (3,9)
J01EE Kombinacije sulfonamida i trimetoprima	1 (0,4)
M Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	3 (1,2)
M01A Pripravci s protuupalnim, antireumatskim učinkom, nesteroidni	3 (1,2)
N Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	3 (1,2)
N05BA Derivati benzodiazepina	3 (1,2)
B Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	3 (1,2)
B01AC Inhibitori agregacije trombocita izuzev heparina	3 (1,2)

<sup>1</sup>NMMP – najbolja moguća medikacijska povijest, <sup>2</sup>ARB-blokator angiotenzinskih receptora

Najčešće terapijske skupine lijekova prema ATK klasifikaciji koje su sudjelovale u interakcijama s lijekovima imunosupresivnog djelovanja navedene su u tablici 15. Lijekovi s imunosupresivnim djelovanjem ostvarili su najviše interakcija s lijekovima ATK skupine A (probavni sustav i mijena tvari), C (kardiovaskularni sustav) i J (lijekovi za liječenje sustavnih infekcija). 24,5 % svih interakcija činile su interakcije imunosupresiva i lijekova ATK skupine A. Najviše interakcije unutar skupine A ostvarili su s oralnim antidijabeticima (12,8 %) i IPP-ovima (7 %). Interakcije imunosupresiva i lijekova ATK skupine C činile su 11,7 % svih interakcija. Od lijekova ATK skupine C najviše interakcija ostvarili su derivati dihidropiridina (3,9 %), sulfonamidni diuretici visokog praga (3,5 %) te ACE inhibitori (1,9 %). 4,3 % svih interakcija bile su interakcije između lijekova ATK skupine J i imunosupresiva.

**Tablica 16. Najčešći lijekovi u interakcijama s imunosupresivnim lijekovima**

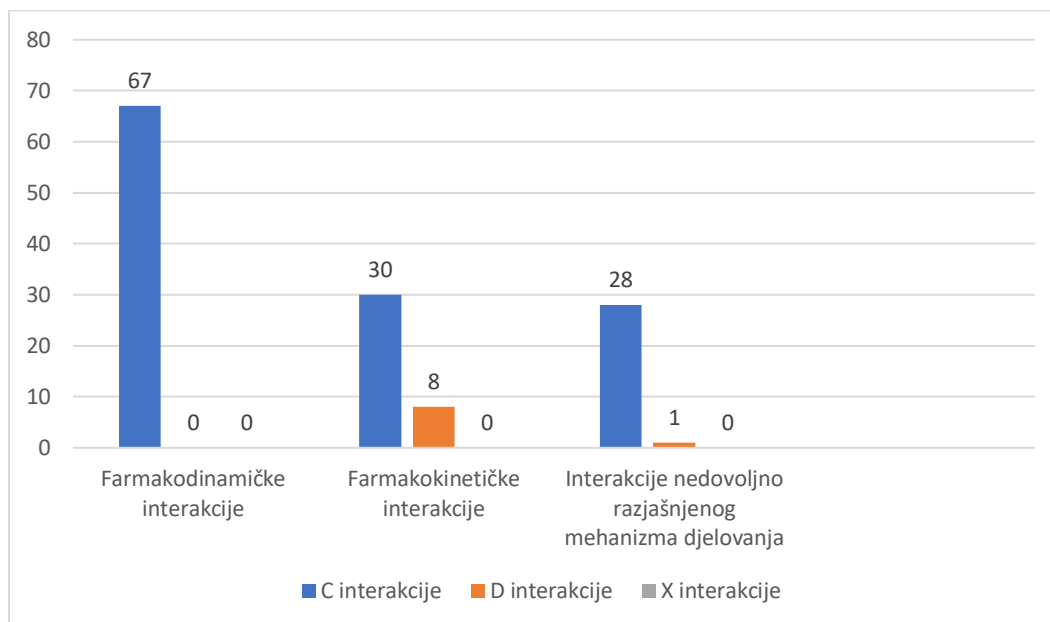
Tip		N
C	A02BC02 Pantoprazol	14
	A10BA02 Metformin	10
	J05AB14 Valganciklovir	10
	C08CA01 Amlodipin	9
	A10AE04 Inzulin glargin	8
	C03CA01 Furosemid	8
	A10BX09 Dapagliflozin	5
	A10BX12 Empagliflozin	5
	C09AA04 Perindopril	5
	A10BJ06 Semaglutid	4
	A10BH01 Sitagliptin	3
	B01AC06 ASK	3
	N05BA12 Alprazolam	3
D	C10AA04 Fluvastatin	2
	M01AB01 Indometacin	1

Tablica 16. prikazuje najčešće zastupljene lijekova u interakcijama s imunosupresivima. Najviše interakcija C kategorije kliničke značajnosti ostvarili su pantoprazol, metformin, valganciklovir, amlodipin, inzulin glargin te furosemid. Najčešća interakcija D stupnja kliničke značajnosti bila je s fluvastatinom.

**Tablica 17. Potencijalno klinički značajne interakcije između imunosupresivnih lijekova**

Interaktant 1	Interaktant 2	Klinički značaj	Stupanj kliničke značajnosti interakcije	Mehanizam interakcije	Broj
Takrolimus	Prednizon	Kortikosteroidi mogu smanjiti serumsku koncentraciju takrolimusa.	C	Mehanizam nije dovoljno razjašnjen. Iako su kortikosteroidi induktori enzima uključenih u metabolizam takrolimusa (CYP3A4, CYP3A5) nije poznato koliko smanjenje koncentracije ovisi o indukciji. Interakcija može imati veći značaj u pacijenata s visokom aktivnošću CYP3A5.	9
Ciklosporin	MMF	Ciklosporin smanjuje serumsku koncentraciju mikofenolata kao i aktivnog metabolita mikofenolne kiseline	D	Farmakokinetička interakcija; ciklosporin inhibira bilijarnu ekskreciju metabolita mikofenolata putem MRP2 transportera.	6
Ciklosporin	Prednizon	Ciklosporin može pojačati neuroeksiciratorno djelovanje prednizona te povećati serumsku koncentraciju njegovog aktivnog metabolita. Prednizon može promijeniti serumsku koncentraciju ciklosporina.	C	Mehanizam nije u potpunosti razjašnjen; moguće da se radi o inhibiciji/indukciji enzima uključenih u metabolizam	4
Takrolimus	Everolimus	Everolimus može smanjiti serumsku koncentraciju takrolimusa	C	Mehanizam je nepoznat.	2

Tablica 17. prikazuje međusobne interakcije imunosupresiva identificirane u pacijenata s transplantiranim srcem. Međusobne interakcije imunosupresiva činile su 15,7 % svih interakcija imunosupresiva. Najčešća identificirana interakcija bila je C stupnja kliničke značajnosti između takrolimusa i prednizona, zabilježena u 9 (45 %) ispitanika. Potom farmakokinetička interakcija D stupnja kliničke značajnosti između ciklosporina i mikofenolatmofetila, koja se pojavila u 30 % (n=6) ispitanika. Mehanizmi u podlozi ovih interakcija navedeni su u tablici 12. Najviše interakcija bilo je nedovoljno razjašnjenog mehanizma djelovanja.



**Slika 2. Prikaz interakcija u kojima sudjeluju lijekovi s imunosupresivnim djelovanjem prema mehanizmu djelovanja**

Slika 2. daje prikaz interakcija različitih stupnjeva kliničke značajnosti, u kojima sudjeluju lijekovi s imunosupresivnim djelovanjem, prema mehanizmu djelovanja. 50 % (n=67) svih identificiranih interakcija bile su farmakodinamičke interakcije, 28,4 % (n=38) farmakokinetičke. 21,6 % (n=29) interakcija imalo je nedovoljno razjašnjen mehanizam djelovanja. Sve identificirane D interakcije bile su farmakokinetičke.



## 5. RASPRAVA

Određene skupine pacijenata pod povećanim su rizikom od nastanka interakcija lijekova (Patel i sur., 2014). Transplantirani pacijenti jedna su od rizičnih skupina zbog kompliciranog kirurškog zahvata i često prisutne politerapije i prekomjerne politerapije. Ovo istraživanje pokazalo je visoku učestalost politerapije koja je bila zastupljena kod 35 % pacijenata, te prekomjerne politerapije u njih 75 %. Medijan broja propisanih lijekova bio je 11 (5-16). Gomis-Pastor i sur., (2019) u svom su istraživanju ukazali na značajan broj propisanih lijekova u ovoj populaciji. Pacijenti su u prosjeku uzimali  $12 \pm 3$  lijeka.

Istraživanje je utvrdilo velik broj komorbiditeta u ispitanika. Medijan dijagnoza po pacijentu iznosio je 10 (6-17). Među najčešćim komorbiditetima su hipertenzija, identificirana u 60 % ispitanika, hiperlipidemija u 55 % te kronično bubrežno zatajenje i šećerna bolest u 50 % ispitanika. Porast broja godina primatelja i BMI-a, kao i imunosupresivna terapija značajno povećavaju kardiovaskularni rizik transplantiranih pacijenata (Gill, 2008; Valantine, 2004). Otprilike 71% pacijenata u 1. godini nakon transplantacije odnosno 91 % nakon 5 godina dobije hipertenziju. Pojava hipertenzije u poslijeoperacijskom razdoblju uglavnom se pripisuje terapiji CNI-om. Oni dovode do aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS), povećane produkcije endotelina-1, indukcije oksidativnog stresa, inhibicije sinteze dušikovog(II) oksida (engl. *nitric oxide*, NO) te NO- posredovane vazodilatacije (Hoškova i sur., 2017). Povišeni dijastolički tlak predstavlja neovisni čimbenik rizika, za progresivnu bolest bubrega u razdoblju nakon transplantacije (Hoškova i sur., 2017). Više od polovice primatelja unutar prve godine od transplantacije dosegne 3. stadij KBB-a koji se kod preživjelih održava i do 7 godina nakon transplantacije, što naglašava da se najveći gubitak bubrežne funkcije događa u 1. godini nakon transplantacije kada su i doze imunosupresivne terapije najveće (Zapata i Ibrahim, 2022). CNI predstavljaju glavni uzrok KBB-a u postransplantacijskom razdoblju. Smanjenje izloženosti CNI-u prijelazom na mTOR inhibitore može poboljšati bubrežnu funkciju, a kraće vrijeme do prijelaza povezano je s većim poboljšanjem (Velleca i sur., 2023). Međutim, brojne studije zabilježile su povećane stope akutnog odbacivanja u pacijenata iz čije su terapije CNI bili isključeni (Barten i sur., 2019; Zuckermann i sur., 2012). Stoga je preporuka ISHLT-a izbjegavati izostavljanje CNI-a u prvih šest mjeseci transplantacije posebice u pacijenata visokog imunskog rizika (Gustafsson i sur., 2020; Andreassen i sur., 2016). Čimbenici koji povećavaju rizik od nefrotoksičnosti CNI-a uključuju visoke doze ciklosporina/takrolimusa, stariju životnu dob, istovremenu primjenu nefrotoksičnih lijekova (npr. NSAR), primjenu diuretika, lijekova koji inhibiraju CYP3A4/5 i

tako povećavaju izloženost CNI-ima, lijekova koji inhibiraju efluks CNI-a iz tubularnih epitelnih stanica posredovan P-gp-om te genske polimorfizme u genima koji kodiraju za CYP3A4/5 ili P-gp (Kuypers i sur., 2007; Soubhia i sur., 2005). Šećerna bolest, prisutna u primatelja, povezana je s bubrežnom bolesti (Zapata i Ibrahim, 2022). Prema izvješću ISHLT registra iz 2016., prevalencija šećerne bolesti iznosila je 23 % godinu dana od transplantacije, s porastom na 37 % 5 godina nakon transplantacije srca. Posttransplantacijski dijabetes mellitus (PTDM) povezan je s povećanom stopom ozbiljnih infekcija, komplikacija vezanih uz presađivanje kao što su odbacivanje presatka i gubitak presatka te smanjenim dugoročnim preživljavanjem u usporedbi s pacijentima koji nemaju dijabetes (Cehic i sur., 2018). Analiza koju su proveli Montori i sur., (2002) pokazala je da se 74 % varijabilnosti u stopama pojavnosti PTDM-a može pripisati razlikama između imunosupresivnih režima, pri čemu su visoke doze kortikosteroida povezane s najvišim stopama pojavnosti. Mehanizmi kortikosteroida u patogenezi PTDM-a uključuju indukciju ili pogoršanje postojeće inzulinske rezistencije, povećanje glukoneogeneze u jetri uz smanjeno lučenje inzulina, poticanje apetita te povećanje tjelesne težine (Cehic i sur., 2018). Za visoku prevalenciju PTDM-a odgovorni su i CNI, s tim da takrolimus uzrokuje veći stupanj poremećaja metabolizma glukoze. U ovom istraživanju oralni antidijabetici bili su među najpropisivanim lijekovima. Najčešći propisani lijekovi bili su metformin i SGLT2 inhibitori. Metformin se smatra prikladnim izborom za dugoročno liječenje PTDM-a u pacijenata s eGFR > 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> posebice ukoliko se uzmu u obzir nedavni dokazi koji sugeriraju niže stope vaskulopatije i posttransplantacijskih malignih bolesti (Velleca i sur., 2023; Cehic i sur., 2018; Peled i sur., 2017).

Dislipidemija se često razvija kao neželjeni učinak imunosupresivne terapije. Promjene u lipidima prisutne su kod 60 % do 81 % primatelja srčanih transplantata (Lindenfeld i sur., 2005). Ciklosporin, mTOR inhibitori i prednizon najčešće su povezani s promjenama lipida (Iannuzzo i sur., 2022). ISHLT smjernice preporučuju ciljne razine ispod 2,5 mmol/L, uz nešto agresivniji pristup u onih s prisutnim CAV-om (Velleca i sur., 2023). Statini se koriste kao prva linija liječenja. Terapiju treba započeti s niskim dozama uz pažljivo povećanje doze te oprez zbog mogućih interakcija među lijekovima (Mach i sur., 2020). Statini su različito podložni metabolizmu preko enzima CYP450, izlučivanju putem P-gp i unosu putem OAT1B1 transportera. Imunosupresivi inhibiraju CYP3A4, P-gp i/ili OAT1B1, te istovremena primjena može uzrokovati povećanje koncentracije statina u serumu i povećati rizik od razvoja miopatije. Od utvrđenih imunosupresiva ciklosporin ima najveći potencijal za stupanje u interakcije sa statinima (Wiggins i sur., 2016). Interakcija ciklosporina ima najveći klinički značaj s

atorvastatinom i simvastatinom (X stupanj), dok s fluvastatinom i rosuvastatinom interakcija ima stupanj značajnosti D. Kod primatelja srčanog transplantata, terapija statinima dokazano smanjuje CAV i poboljšava dugoročne ishode, bez obzira na razinu lipida. Stoga se uvođenje statina preporuča kod svih pacijenata u poslijeoperacijskom razdoblju (Velleca i sur., 2023). Prema podacima iz tablice 3. ukupno 45 % (n=9) pacijenata u terapiji je imalo statin. Sve navedeno ukazuje na ključnu važnost praćenja lipidnog statusa kod transplantiranih pacijenata te na potrebu za uključivanjem statina u njihovu terapiju. Ovim pristupom osigurava se optimalna kontrola kardiovaskularnog rizika, što može značajno smanjiti učestalost vaskulopatije srčanog alografta i poboljšati dugoročne ishode kod pacijenata s transplantiranim srcem.

Najčešći utvrđeni imunosupresiv u ispitanika bila je mikofenolna kiselina (90 %). Najčešći imunosupresivni režim u ispitanika činila je kombinacija takrolimusa, MMF-a i prednizona, zastupljen u 40 % ispitanika. Jednake podatke pokazalo je godišnje izvješće OPTN-a (engl. *Organ Procurement and Transplantation Network*) iz 2019. godine (Nelson i sur., 2022). Takrolimus je bio češći lijek u terapiji u odnosu na ciklosporin, primijenjen kod 65 % (n=13) pacijenata u usporedbi s 30 % (n=6) pacijenata koji su primjenjivali ciklosporin. Upotreba mTOR inhibitora bila je manje zastupljena (n=3). Rano uvođenje mTOR inhibitora povezano je s smanjenom incidencijom i progresijom CAV-a koja se očituje smanjenom progresijom volumena plaka, nižom stopom CAV-a visokog stupnja te manjim brojem fatalnih i nefatalnih događaja povezanih s CAV-om. Taj podatak od velike je važnosti budući da nakon prve godine od transplantacije CAV postaje jedan od tri glavna uzroka smrti. U roku od 5 godina oko 30 % pacijenata razvije bolest a taj postotak raste i do 50 % unutar 10 godina (Khush i sur., 2019). Ukupno 70 % pacijenata u terapiji je imalo prednizon. S obzirom na velik broj značajnih nuspojava koje kortikosteroidi mogu izazvati preporuka ISHLT-a je, ukoliko u posljednjih 6 mjeseci nije bilo epizoda odbacivanja, pokušati s njihovim postepenim ukidanjem (Velleca i sur., 2023).

U ispitanika je utvrđena visoka pojavnost potencijalnih klinički značajnih interakcija. Prosječan broj potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova bio je 12,9 po pacijentu. Ukupno je identificirano 88,7 % interakcija C stupnja kliničke značajnosti, 10,9 % D stupnja kliničke značajnosti te samo jedna interakcija X stupnja kliničke značajnosti. Ukupno 66,9 % svih interakcija bile su farmakodinamičke interakcije, 21 % farmakokinetičke interakcije, a za 12,1 % interakcija mehanizam interakcije je bio nedovoljno razjašnjen. Najmanje jedna interakcija C stupnja bila je prisutna kod svih pacijenata, dok je 60 % pacijenata imalo barem jednu D

interakciju. Najčešća interakcija bila je C stupnja kliničke značajnosti između MMF-a i pantoprazola, zabilježena kod 70 % pacijenata. Interakcija je utvrđena samo s jednim predstavnikom IPP-ova, međutim treba istaknuti da interakcija ima jednak klinički značaj i s ostalim predstavnicima iz skupine IPP-ova. Trenutno u Republici Hrvatskoj imamo registrirano pet IPP-ova: pantoprazol, esomeprazol, omeprazol, lansoprazol, rabeprazol. Zbog pH ovisne apsorpcije mikofenolne kiseline istodobna primjena s IPP-ovima ili antacidima, koji uzrokuju promjene pH, može rezultirati smanjenjem maksimalnih plazmatskih koncentracija MFK-a, te pacijenti koji primjenjuju takve kombinacije mogu trebati više doze MMF-a da bi se održali zadovoljavajući imunosupresivni učinci (Kofler i sur., 2009). Najčešća interakcija D stupnja kliničke značajnosti bila je između MMF-a i ciklosporina, zabilježena u 30 % ispitanika. Ciklosporin interferira s enterohepatičkom cirkulacijom MFK-a jer djeluje kao inhibitor transportera koji je odgovoran za ekskreciju metabolita, mikofenolat glukuronida (engl. *mycophenolic acid glucuronide*, MPAG), u žuč. Mehanizam ove interakcije ciklosporina i MMF-a vjerojatno je inhibicija izlučivanja MPAG-a u žuč posredovana ciklosporinom putem transportera, proteina (engl. *Multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2) povezanog s višestrukou otpornošću na lijekove (<https://www.ema.europa.eu/>; Westley i sur., 2006; Hesselink i sur., 2005). Stoga kada se bolesnika prebacuje s ciklosporina na neki od imunosupresiva koji ne interferira s enterohepatičkom cirkulacijom može se očekivati povećanje serumskih koncentracija MFK-a (Hesselink i sur., 2005). Imunosupresivi nisu zabilježeni u interakcijama X stupnja kliničke značajnosti. Jedina zabilježena X interakcija bila je između spironolaktona i kalija. Istodobna primjena značajno povećava rizik hiperkalemije.

Ovo istraživanje pokazalo je da su u utvrđenim interakcijama lijekova imunosupresivni lijekovi bili visoko zastupljeni (52,1 %). Interakcije imunosupresiva češće su bile farmakodinamičke (50 %) dok je farmakokinetičkih bilo 28,4 %. Međusobne interakcije imunosupresiva bile su zastupljene s udjelom od 15,7 %. Većina interakcija između imunosupresiva nema dovoljno razjašnjen mehanizam interferiranja te su svrstane u posebnu kategoriju.

Interakcije imunosupresiva s ostalim lijekovima najčešće su utvrđene s ATK skupinom A (24,5 %). Podskupine unutar skupine A najčešće zastupljene u interakcijama bile su oralni antidiabetici, IPP-ovi te inzulini i analozi. Velik broj imunosupresivnih lijekova (mTOR inhibitori, takrolimus, prednizon) kao nuspojavu ima hiperglikemiju te može smanjiti djelotvornost terapije za liječenje šećerne bolesti (Monostory, 2018). U interakcijama C stupnja najzastupljeniji imunosupresivni lijek bio je takrolimus s udjelom od 10,7 %. U D interakcijama najzastupljeniji imunosupresivni lijek bio je ciklosporin s udjelom od 16,1 %.

Najučestalija interakcija imunosupresiva C i D stupnja kliničke značajnosti za moguću posljedicu imala je smanjenje koncentracije imunosupresiva. Imunosupresivni lijekovi imaju usku terapijsku širinu, što znači da i male promjene u njihovim koncentracijama mogu značajno utjecati na pacijentovo zdravlje. Zbog toga je terapijsko praćenje lijekova (engl. *Therapeutic Drug Monitoring*, TDM) ključno za postizanje optimalnih rezultata liječenja. Rutinski se provodi za CNI i mTOR inhibitore. Praćenje koncentracija mikofenolne kiseline preporučuje se samo u situacijama kada se sumnja da promjene u izloženosti lijeku mogu doprinijeti disfunkciji presatka ili toksičnosti. Praćenje se obično provodi mjerenjem najniže koncentracije lijeka u punoj krvi, poznate kao "trough" koncentracija ( $C_0$ ) koja se određuje neposredno prije sljedeće doze. Ciljne razine ovise o metodi mjerenja, imunosupresivnom režimu, riziku od toksičnosti te vremenu nakon transplantacije. Općenito su ciljne razine više u prvih 6 mjeseci od transplantacije kada je i rizik odbacivanja najviši (Velleca i sur., 2023). Tijekom ranog poslijeoperacijskog razdoblja razinu u krvi, potrebno je pratiti više puta tjedno, a kad se postignu ciljne razine učestalost praćenja se smanjuje te se godinu dana od transplantacije obično provodi svakih nekoliko mjeseci. Smjernice navode važnost praćenja, neovisno o vremenu proteklom od transplantacije, u slučaju promjene doziranja, formulacije, uvođenja ili prekida lijeka za koji postoji mogućnost stupanja u interakcije te neobjašnjive disfunkcije presađenog organa (Velleca i sur., 2023; Kourkoumpetis i sur., 2019; Baker i sur., 2017). Sveukupno, interakcije imunosupresiva su češće bile farmakodinamičke te su za posljedicu mogle imati povećani rizik nefrotoksičnosti, hiperkalijemije, hiperglikemije, gastrointestinalne toksičnosti, hiperuricemije.

Značajan broj C interakcija s imunosupresivima ostvario je furosemid. Kombinacija s prednizonom rezultira aditivnim hipokalemijskim učinkom, zbog čega je važno serumsko praćenje kalija u pacijenata s ovom kombinacijom i po potrebi uvođenje nadoknade kalija (<https://www.uptodate.com/>). Zabilježena je interakcija između furosemida i ciklosporina koja povećava rizik od razvoja gihta. Giht se javlja zbog hiperuricemije uzrokovane furosemidom i smanjenog izlučivanja urata uzrokovanog ciklosporinom (<https://medately.com/>). Najčešće propisani imunosupresiv bila je MFK zastupljena u 90 % imunosupresivnih režima. Najčešće zabilježene C interakcije MFK-a bile su s pantoprazolom i valganciklovrom, a jedina zabilježena D interakcija bila je s ciklosporinom.

Infekcije i dalje predstavljaju jednu od glavnih komplikacija imunosupresije nakon transplantacije. Stoga pacijenti često u svojoj terapiji koriste antimikrobne lijekove kao

profilaksu ili za ciljani tretman aktivnih infekcija. Značajan broj antimikrobnih lijekova stupa u farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije s imunosupresivima. Farmakokinetičke interakcije najčešće nastaju zbog promjena u metabolizmu putem interferencije s CYP3A4 enzimom. Te su interakcije najčešće posredovane azolnim antimikoticima, makrolidnim antibioticima te inhibitorima proteaze virusa hepatitisa C i HIV-a. Farmakodinamičke interakcije najčešće rezultiraju aditivnim nefrotoksičnim učincima ili povećanim rizikom mijelosupresije (Bhagat i sur., 2021). U interakcijama C stupnja kliničke značajnosti zabilježena je interakcija valganciklovira s MMF. MMF može pojačati toksični učinak valganciklovira, posebice rizik od leukopenije i neutropenije, budući da oba lijeka mogu uzrokovati hematološke toksičnosti. Također, može doći do povećanja serumskih koncentracija oba lijeka, a mehanizam interakcije nije u potpunosti razjašnjen. Prilikom započinjanja, prekida ili prilagodbe terapije antimikrobnim lijekovima potrebno je pomno praćenje serumskih koncentracija imunosupresiva.

Upravljanjem interakcijama lijekova moguće je spriječiti određene klinički značajne interakcije. Kako bi se povećala sigurnost pacijenta važno je razumijeti mehanizme, posljedice i utvrditi pojavnost klinički značajnih interakcija lijekova. Analiza interakcija lijekova može pridonijeti sigurnijem propisivanju lijekova i boljoj procjeni koristi i rizika istodobne primjene određenih lijekova. Klinički farmaceuti trebaju imati aktivnu ulogu u prepoznavanju i upravljanju interakcijama lijekova posebice kod svakog novog propisivanja lijeka u pacijenata s transplatanim srcem.

## 6. ZAKLJUČCI

Pacijenti s transplantiranim srcem rizična su skupina za pojavu interakcija lijekova. U ovom radu analizirane su potencijalno klinički značajne interakcije lijekova u pacijenata s transplantiranim srcem. Utvrđena je visoka pojavnost potencijalnih klinički značajnih interakcija. Kod svakog pacijenta utvrđena je najmanje jedna potencijalna klinički značajna interakcija. Najzastupljenije bile su interakcije C stupnja kliničke značajnosti (88,7 %), potom D (10,9 %) i X (0,4 %). Ukupno je identificirano 66,9 % farmakodinamičkih interakcija, 21 % farmakokinetičkih interakcija, a u 12,1 % interakcija mehanizam interakcije je bio nedovoljno razjašnjen.

Ovo istraživanje pokazalo je da su u utvrđenim interakcijama lijekova imunosupresivni lijekovi bili najčešće zastupljeni. Imunosupresivni lijekovi nisu utvrđeni u interakcijama X stupnja kliničke značajnosti. U interakcijama C stupnja najzastupljeniji imunosupresivni lijek bio je takrolimus, a u D interakcijama ciklosporin. Međusobne interakcije imunosupresiva bile su zastupljene s 15,7 % dok su interakcije imunosupresiva s ostalim lijekovima najčešće utvrđene s ATK skupinom A. Lijekovi iz skupine A najčešće zastupljeni u interakcijama imunosupresiva bili su oralni antidijabetici, IPP-ovi te inzulini i analozi. Najučestalija interakcija imunosupresiva C i D stupnja kliničke značajnosti za moguću posljedicu imala je smanjenje koncentracije imunosupresiva. Sveukupno, interakcije imunosupresiva su češće bile farmakodinamičke te su za posljedicu mogle imati povećani rizik nefrotoksičnosti, hiperkalijemije, hiperglikemije, gastrointestinalne toksičnosti, hiperuricemije. S obzirom na broj korištenih lijekova i utvrđenu visoku zastupljenost potencijalnih interakcija lijekova u transplantiranim pacijenta klinički farmaceuti trebaju imati aktivnu ulogu u prepoznavanju i upravljanju interakcijama lijekova posebice kod svakog novog propisivanja lijeka u pacijenata s transplantiranim srcem.

## 7. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

6-MP – 6-merkaptopurin

ABC - adenzin-trifosfat vezujući kasetni protein (*ATP-binding cassette*)

ACEI – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

AIDS – sindrom stečene imundeficijencije (*Acquired Immunodeficiency Syndrom*)

ARB – blokatori angiotenzinskih receptora

ATG – antitimocitni imunoglobulin

ATK – anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija lijekova

AZA – azatioprin

BIS – bolnički informacijski sustav

BMI – indeks tjelesne mase (*Body Mass Index*)

CAV - vaskulopatija srčanog alografta (*Cardiac allograft vasculopathy*)

CKD – kronična bubrežna bolest (*Chronic kidney disease*)

CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)

CNI – inhibitori kalcineurina (*Calcineurin inhibitors*)

CNS – središnji živčani sustav (*Central nervous system*)

CYP – citokrom P450

DDI- interakcije lijekova (*Drug-drug interactions*)

EC-MPS – mikofenolatnatrij u obliku želučanootpornih tableta (*Enteric-coated mycophenolate sodium*)

eGFR - procijenjena brzina glomerularne filtracije (*Estimated glomerular filtration rate*)

GIT – gastrointestinalni trakt

HCV – virus hepatitisa C

HIV – virus humane imundeficijencije

IL-2R – receptor interleukina 2

IL2RA – antagonisti receptora interleukina 2

IMPDH - inozin monofosfat dehidrogenaza (*Inosine monophosphate dehydrogenase*).

IPP – inhibitor protonске pumpe



ISHLT – međunarodno društvo za transplantaciju srca i pluća (*The International Society for Heart and Lung Trnasplantation*)

IT – indukcijska terapija

KBC – Klinički bolnički centar

KBD – Klinička bolnica Dubrava

KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*)

KT – krvni tlak

MFK – mikofenolatna kiselina

MMF – mofetilmikofenolat

MPAG– glukuronid mikofenolatne kiseline (*Mycophenolic acid glucuronide*)

MRP2 - protein povezan s višestrukom otpornošću na lijekova 2 (*Multidrug resistance-associated protein 2*)

mTOR - mammalian target of rapamycin

NMA – mrežna meta analiza (*Network meta-analysis*)

NMMP – Najbolja moguća povijest lijekova

NO – dušikov oksid (engl. nitric oxide)

NSAR – nesteroidni antireumatici

OAT1B1 – polipeptidni transporter organskih aniona 1B1 (*Organic anion transporting polypeptide 1B1*)

P-gp – P-glikoprotein

PTDM – posttransplantacijski dijabetes mellitus

PVR – plućna vaskularna rezistencija

OPTN - (engl. Organ Procurement and Transplantation Network)

QALY – godina kvalitetnog života (*Quality adjusted life year*)

RAAS - renin-angiotenzin-aldosteron sustav

SGLT2 – natrij-glukoza kotransporter 2 (*Sodium-glucose cotransporter-2*)

TPMT - tiopurin-S-metil-transferaza

UGT - uridin-difosfat-glukuronozil-transferazu

## 8. LITERATURA

Abubakar AR, Chedi BA, Mohammed KG, Haque M. Drug interaction and its implication in clinical practice and personalized medicine. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*, 2015, 5, 343-349.

Aliabadi AZ, Grömmner M, Dunkler D, Eskandary F, Salameh O, Gökler J, Hutschala D, Steinlechner B, Opfermann P, Laufer G, Zuckermann AO. Impact of Rabbit Antithymocyte Globulin Dose on Long-term Outcomes in Heart Transplant Patients. *Transplantation*, 2016, 100(3), 685-693.

Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, Eiskjaer H, Radegran G, Gude E, Jansson K, Solbu D, Sigurdardottir V, Arora S, Dellgren G, Gullestad L, SCHEDULE Investigators. Everolimus Initiation With Early Calcineurin Inhibitor Withdrawal in De Novo Heart Transplant Recipients: Three-Year Results From the Randomized SCHEDULE Study. *Am J Transplant*, 2016, 16(4), 1238-1247.

Ansari D, Lund LH, Stehlik J, Andersson B, Höglund P, Edwards L, Nilsson J. Induction with anti-thymocyte globulin in heart transplantation is associated with better long-term survival compared with basiliximab. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34(10), 1283-1291.

Asleh R, Clavell AL, Pereira NL, Smith B, Briasoulis A, Alnsasra H, Kremers WK, Habermann TM, Otley CC, Li X, Edwards BS, Stulak JM, Daly RC, Kushwaha SS. Incidence of Malignancies in Patients Treated With Sirolimus Following Heart Transplantation. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(21), 2676-2688.

Awad MA, Shah A, Griffith BP. Current status and outcomes in heart transplantation: a narrative review. *Rev Cardiovasc Med*, 2022, 23(1), 11.

Bačić Vrca V, Bužančić I. Klinički značajne interakcije imunosupresiva. *Farmaceutski glasnik*, 2011, 67(11), 537-552.

Baker RJ, Mark PB, Patel RK, Stevens KK, Palmer N. Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. *BMC Nephrol* 2017, 18(1), 174.

Baran DA, Zucker MJ, Arroyo LH, Camacho M, Goldschmidt ME, Nicholls SJ, Prevost-Fernandez J, Carr C, Adams L, Pardi S, Hou V, Binetti M, McCahill J, Chichetti J, Vilorio V, Sanagustin MG, Ebuenga-Smith J, Mele L, Martin A, Blicharz D, Cohen M. A prospective,

randomized trial of single-drug versus dual-drug immunosuppression in heart transplantation: the tacrolimus in combination, tacrolimus alone compared (TICTAC) trial. *Circ Heart Fail.*, 2011, 4(2), 129-137.

Barten MJ, Hirt SW, Garbade J, Bara C, Doesch AO, Knosalla C, Grinninger C, Stypmann J, Sieder C, Lehmkuhl HB, Porstner M, Schulz U. Comparing everolimus-based immunosuppression with reduction or withdrawal of calcineurin inhibitor reduction from six months after heart transplantation: the randomized MANDELA study. *Am J Transplant.* 2019.

Barten MJ, Schulz U, Beiras-Fernandez A, Berchtold-Herz M, Boeken U, Garbade J, Hirt S, Richter M, Ruhpawar A, Schmitto JD, Schönraht F, Schramm R, Schweiger M, Wilhelm M, Zuckermann A. A Proposal for Early Dosing Regimens in Heart Transplant Patients Receiving Thymoglobulin and Calcineurin Inhibition. *Transplant Direct*, 2016, 2(6), e81.

Bhagat V, Pandit RA, Ambapurkar S, Sengar M, Kulkarni AP. Drug Interactions between Antimicrobial and Immunosuppressive Agents in Solid Organ Transplant Recipients. *Indian J Crit Care Med*, 2021, 25(1), 67-76.

Briasoulis A, Doulamis I, Kampaktsis P, Alvarez P. Impact of induction therapy on outcomes after heart transplantation. *Eur Heart J*, 2021, 4(1).

Briasoulis A, Inampudi C, Pala M, Asleh R, Alvarez P, Bhamra J. Induction immunosuppressive therapy in cardiac transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2018, 23(5), 641-649.

Cascorbi I. Drug interactions-principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int*, 2012, 109(33-34), 546–556.

Cehic MG, Nundall N, Greenfield JR, Macdonald PS. Management Strategies for Posttransplant Diabetes Mellitus after Heart Transplantation: A Review. *J Transplant*, 2018.

Cooper DKC. Christiaan Barnard-The surgeon who dared: The story of the first human-to-human heart transplant. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2018, 2018(2), 11.

Cyclosporine and tacrolimus nephrotoxicity, 2024., <https://www.uptodate.com/>, pristupljeno: 15. 06. 2024.

Drug interactions, 2024, <https://www.uptodate.com/drug-interactions>, pristupljeno 18. 06. 2024.

Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, Bourge R, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Valentine H, Dureau G, Mancini D, Mamelok R, Gordon R, Wang W, Mehra M, Constanzo MR, Hummel M, Johnson J, Mycophenolate Mofetil Cardiac Study Investigators. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2005, 24(5), 517-525.

Elbarbry FA, Marfleet T, Shoker AS. Drug-drug interactions with immunosuppressive agents: review of the in vitro functional assays and role of cytochrome P450 enzymes. *Transplantation*. 2008, 85(9), 1222-1229.

Equoral 50 mg meke kapsule, 2024, <https://mediately.com/>, pristupljeno: 19. 06. 2024.

ET Yearly Statistics Overview, 2023, <https://statistics.eurotransplant.org/>, pristupljeno: 12. 05. 2024.

Foroutan F, Guyatt G, Stehlik J, Gustafsson F, Greig D, McDonald M, Bertolotti AM, Kugathasan L, Rayner DG, Cuello CA, Cook A, Zlatanovski D, Ram S, Demas-Clarke P, Kozuszko S, Alba, AC. Use of induction therapy post-heart transplantation: Clinical practice recommendations based on systematic review and network meta-analysis of evidence. *Clin Transplant*, 2024, 38(3), e15270.

Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb, Medicinska naklada, 2015, str. 832-833.

Furosemid 40 mg tablete, 2021, <https://mediately.com/>, pristupljeno: 19. 06. 2024.

Gago-Sánchez AI, Font P, Cárdenas M, Aumente MD, Del Prado JR, Calleja MÁ. Real clinical impact of drug-drug interactions of immunosuppressants in transplant patients. *Pharmacol Res Perspect*. 2021, 9(6), e00892.

Gill JS. Cardiovascular disease in transplant recipients: current and future treatment strategies. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3 Suppl 2(Suppl 2), S29-S37.

Gomis-Pastor M, Roig Mingell E, Mirabet Perez S, Brossa Loidi V, Lopez Lopez L, Diaz Bassons A, Aretio Pousa A, Feliu Ribera A, Ferrero-Gregori A, Guirado Perich L, Manges Bafalluy MA. Multimorbidity and medication complexity: New challenges in heart transplantation. *Clin Transplant*. 2019, 33(10), e13682.

Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, Arpesella G, Arizón Del Prado JM, Pulpón LA, Villemot JP, Frigerio M, Rodriguez Lambert JL, Crespo-Leiro MG, Almenar L, Dureau D, Ordonez-Fernandez A, Gandjbakhch J, Maccherini M, Laufer G. Superior prevention of acute rejection

by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients--a large European trial. *Am J Transplant*, 2006, 6(6), 1387-1397.

Guethoff S, Meiser BM, Groetzner J, Eifert S, Grinninger C, Ueberfuhr P, Reichart B, Hagl C, Kaczmarek I. Ten-year results of a randomized trial comparing tacrolimus versus cyclosporine a in combination with mycophenolate mofetil after heart transplantation. *Transplantation*, 2013, 95(4), 629-634.

Gustafsson F, Andreassen AK, Andersson B, Eiskjær H, Rådegran G, Gude E, Jansson K, Solbu D, Karason K, Arora S, Dellgren G, Gullestad L, SCHEDULE (Scandinavian heart transplant everolimus de novo study with early calcineurin inhibitors avoidance) Investigators. Everolimus Initiation With Early Calcineurin Inhibitor Withdrawal in De Novo Heart Transplant Recipients: Long-term Follow-up From the Randomized SCHEDULE Study. *Transplantation*, 2020, 104(1), 154-164.

Hardinger KL, Rhee S, Buchanan P, Koch M, Miller B, Enkvetchakul D, Schuessler R, Schnitzler MA, Brennan DC. A prospective, randomized, double-blinded comparison of thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy: 10-year results. *Transplantation*, 2008, 86(7), 947-952.

Harris J, Teuteberg J, Shullo M. Optimal low-density lipoprotein concentration for cardiac allograft vasculopathy prevention. *Clin Transplant*, 2018, 32(5), e13248.

Heart transplantation in adults: Induction and maintenance of immunosuppressive therapy, 2024, <https://www.uptodate.com/y> , pristupljeno 20. 05. 2024.

Heart transplantation in adultss: Cardiac allograft vasculopathy pathogenesis and risk factor, 2024., <https://www.uptodate.com/s>, pristupljeno: 15. 06. 2024..

Hesselink DA, van Hest RM, Mathot, RA, Bonthuis F, Weimar W, de Bruin RW, van Gelder T. Cyclosporine interacts with mycophenolic acid by inhibiting the multidrug resistance-associated protein 2. *Am J Transplant*, 2005, 5(5), 987-994.

Hosenpud JD, Bennett LE. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients surviving the initial cardiac transplant hospitalization: an analysis of the Joint UNOS/ISHLT Thoracic Registry. *Transplantation*, 2001, 72(10), 1662-1665.

Hošková L, Málek I, Kopkan L, Kautzner J. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension. *Physiol Res*, 2017, 66(2), 167–180.

Iannuzzo G, Cuomo G, Di Lorenzo A, Tripaldella M, Mallardo V, Iaccarino Idelson P, Sagnelli, C, Sica A, Creta M, Baltar J, Crocetto F, Bresciani A, Gentile M, Calogero A, Giallauria F. Dyslipidemia in Transplant Patients: Which Therapy?. *J Clin Med*, 2022, 11(14), 4080.

Javier MFD, Javier Delmo EM, Hetzer R. Evolution of heart transplantation since Barnard's first. *Cardiovasc Diagn Therapy*, 2021,11(1), 171–182.

Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D Jr, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2018, 37(10), 1155-1168.

Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, Meise B, Potena L, Robinson A, Rossano JW, Sadavarte A, Singh TP, Zuckermann A, Stehlik J, International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart and Lung transplantation*, 2019, 38(10), 1056–1066.

Khush KK, Hsich E, Potena L, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, Perch M., Sadavarte A, Toll A, Singh TP, Zuckermann A, Stehlik J, International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult heart transplantation report - 2021; Focus on recipient characteristics. *J Heart and Lung transplantation*, 2021, 40(10), 1035–1049.

Kofler S, Deutsch MA, Bigdeli AK, Shvets N, Vogeser M, Mueller TH, Meiser B, Steinbeck G, Reichart B, Kaczmarek I. Proton pump inhibitor co-medication reduces mycophenolate acid drug exposure in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 2009, 28(6), 605-611.

Kourkoumpetis T, Levitsky J. Immunosuppressive Drug Levels in Liver Transplant Recipients: Impact in Decision Making. *Semin Liver Dis*, 2019, 39(4), 414-421.

Kugathasan L, Wang SM, Rodenas-Alesina E, Orchanian-Cheff A, Kozuszko S, Demas-Clarke P, Bertolotti AM, Greig D, Gustafsson F, Stehlik J, Badiwala M, McDonald M, Foroutan F, Alba AC. Induction Therapy in Heart Transplantation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Heart Lung Transplant*, 2022, 41(4),151.

Kuypers DR, de Jonge H, Naesens M, Lerut E, Verbeke K, Vanrenterghem Y. CYP3A5 and CYP3A4 but not MDR1 single-nucleotide polymorphisms determine long-term tacrolimus disposition and drug-related nephrotoxicity in renal recipients. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 82(6), 711-725.

Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, Zolty R, Lowes BD, Wolfel EE, Mestroni L, Page RL, 2nd, Kobashigawa J. Drug therapy in the heart transplant recipient: part I: cardiac rejection and immunosuppressive drugs. *Circulation*, 2004, 110(24), 3734-3740.

Lindenfeld J, Page RL, 2nd, Zolty R, Shakar SF, Levi M, Lowes B, Wolfel EE, Miller GG. Drug therapy in the heart transplant recipient: Part III: common medical problems. *Circulation*, 2005, 111(1), 113-117.

Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Chambers DC, Yusen RD, Stehlik J, International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *The Journal of heart and lung transplantation*, 2017, 36(10), 1037–1046.

CellCept: sažetak opisa svojstava lijekova, [https://www.ema.europa.eu/hr/documents/product-information/cellcept-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/hr/documents/product-information/cellcept-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno: 27.08.2024.

Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas, KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, ... ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 2020, 41(1), 111-188.

Major adverse effects of systemic glucocorticoids. 2024, <https://www.uptodate.com/>, pristupljeno 21. 05. 2024

Marinović I. Utvrđivanje terapijskih problema primjenom "najbolje moguće medikacijske povijesti" u starijih pacijenata kod prijema u bolnicu [Završni specijalistički]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2022 [pristupljeno 02.06.2024] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:399524>.

Masarone D, Kittleson MM, Falco L, Martucci ML, Catapano D, Brescia B, Petraio A, De Feo M, Pacileo G. The abc of heart transplantation—part 1: Indication, eligibility, donor selection, and surgical technique. *JCM*, 2023, 12(16), 5217.

McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M,

Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2021, 42(36), 3599-3726.

Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EAM, Zuckermann A, International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*, 2016, 35(1), 1–23.

Mikulić D, Kocman. Eurotransplant i mjesto Republike Hrvatske u njemu. *Med Flum*, 2020, 56(4), 498-503.

Miličić D. Trideset pet godina presađivanja srca u Hrvatskoj. *Medicus*, 2023, 32(2), 265-269.

Mofetilmikofenolat Teva 250 mg tvrde kapsule, 2024, <https://mediately.com/>, pristupljeno: 18. 06. 2024.

Monostory, K. Metabolic Drug Interactions with Immunosuppressants. InTech, 2018.

Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation Diabetes: A systematic review of the literature. *Diabetes Care*, 2002, 25 (3), 583–592.

Nelson J, Alvey N, Bowman L, Schulte J, Segovia MC, McDermott J, Te HS, Kapila N, Levine DJ, Gottlieb RL, Oberholzer J, Campara M. Consensus recommendations for use of maintenance immunosuppression in solid organ transplantation: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, American Society of Transplantation, and International Society for Heart and Lung Transplantation: An executive summary. *Pharmacotherapy*, 2022, 42(8), 594-598.

Page RL 2nd, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. *Circulation*, 2005, 111(2), 230-239.

Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A, De Sarro G, Gallelli L. Pharmacokinetic drug–drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci*, 2013, 18(7), 601–610.

Pantoprazol Alkaloid 20 mg želučanootporne tablete, 2021, <https://www.halmed.hr/>, pristupljeno: 16. 05. 2023.

Patel PS, Rana DA, Suthar JV, Malhotra SD, Patel VJ. A study of potential adverse drug– drug interactions among prescribed drugs in medicine outpatient department of a tertiary care teaching hospital. *J Basic Clin Pharm*, 2014, 5(2), 44–48.



Peled Y, Lavee J, Raichlin E, Katz M, Arad M, Kassif Y, Peled A, Asher E, Elian D, Har-Zahav Y, Shlomo N, Freimark D, Goldenberg I, Klempfner R. Metformin therapy reduces the risk of malignancy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2017, 36, 1350- 1357.

Perindoprilarginin Krka 10 mg tablete, 2021, <https://mediately.com/>, pristupljeno: 19. 06. 2024.

Pharmacology of calcineurin inhibitors, 2024, <https://www.uptodate.com/> , pristupljeno 18. 05. 2024.

Pharmacology of mammalian (mechanistic) target of rapamycin (mTOR) inhibitors, 2024, <https://www.uptodate.com/> , pristupljeno 23. 05. 2024

Potena L, Pellegrini C, Grigioni F, Amarelli C, Livi U, Maccherini M, Masciocco, G, Faggian G, Lilla Della Monica P, Gerosa G, Marraudino N, Corda M, Boffini M, EVERHEART Investigators. Optimizing the Safety Profile of Everolimus by Delayed Initiation in De Novo Heart Transplant Recipients: Results of the Prospective Randomized Study EVERHEART. *Transplantation*, 2018, 102(3), 493-501.

Propranolol Sandoz 40 mg tablete, 2021, <https://mediately.co/hr/drugs/ZhmH9sDJ7OiqllD99RroVaWdyiq/propranolol-sandoz-40-mg-tablete>, pristupljeno 03.06.2024.

Propranolol Sandoz 40 mg tablete, 2021, <https://mediately.com/>, pristupljeno: 19. 06. 2024.

Rapamune 0,5 mg obložene tablete, 2023, <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Sazetak-opisa-svojtava-lijeka>, pristupljeno: 04. 06. 2024.

Rapamune 0,5 mg obložene tablete, <https://www.ema.europa.eu/hr>, pristupljeno: 16. 05. 2023.

Samardžić J, Lovrić D, Miličić D. Transplantacija srca – indikacije, kontraindikacije i dugoročno praćenje transplantiranih bolesnika. *Medix*, 2011, 92,160-164.

Scott A, Scott GN. Mechanism of Drug Interactions. *Pharmacy Tech Topics*, 2013, 18(3).

Shanika LGT, Reynolds A, Pattison S, Braund R. Proton pump inhibitor use: systematic review of global trends and practices. *Eur J Clin Pharmacol*, 2023, 79(9), 1159-1172.

Simulect 20 mg prašak i otapalo za otpinu za injekciju ili infuziju, 2023, <https://mediately.co/hr/drugs/9LchowIUIX0x3BOASW5cRKNqYgm/simulect-20-mg-prasak-i-otapalo-za-otopinu-za-injekciju-ili-infuziju>, pristupljeno 25. 05. 2024.

Statin drug interactions with immunosuppressants, 2021, <https://www.acc.org/-/media/Non-Clinical/Images/ACC19/2019/03/11/W19001-CV-Team-Infographic-PDF>), pristupljeno: 20. 06. 2024.

Soubhia RM, Mendes GE, Mendonça FZ, Baptista MA, Cipullo JP, Burdmann EA. Tacrolimus and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an association to be avoided. *Am J Nephrol*, 2005, 25(4), 327-334.

Thymoglobuline 25 mg prašak za otopinu za infuziju, 2023, <https://mediately.co/hr/drugs/NOxegGNwQvNMn5iJa3tUzNy7rOI/thymoglobuline-25-mg-prasak-za-otopinu-za-infuziju>, pristupljeno 28.05.2024.

Transplantacija srca, <https://hemed.hr/>, pristupljeno: 18. 05. 2024.

Valantine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management. *J Heart Lung Transplant*, 2004, 23(5 Suppl), S187-S193.

Velleca A, Shullo MA, Dhital K, Azeka E, Colvin M, DePasquale E, Farrero M, García-Guereta L, Jamero G, Khush K, Lavee J, Pouch S, Patel J, Michaud CJ, Shullo MA, Schubert S, Angelini A, Carlos L, Mirabet S, Patel J, Reinhardt Z. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. . *J Heart and Lung transplantation*, 2023, 42(5), e1–e141.

Westley IS, Brogan LR, Morris RG, Evans AM, Sallustio BC. Role of Mrp2 in the hepatic disposition of mycophenolic acid and its glucuronide metabolites: effect of cyclosporine. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34(2).

Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, 2nd, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, Lanfear D, Virani S, Morris PB, American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Hypertension; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2016, 134(21), e468-e495.

Zapata CM, Ibrahim HN. Kidney Disease after Heart and Lung Transplantation. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*, 2022,18(4), 34-40.

Zuckermann A, Keogh A, Crespo-Leiro MG, Mancini D, Vilchez FG, Almenar L, Brozena S, Eisen H, Tai SS, Kushwaha S. Randomized controlled trial of sirolimus conversion in cardiac transplant recipients with renal insufficiency. *Am J Transplant*, 2012, 2(9), 2487-2497.

## 9. SAŽETAK/SUMMARY

Pacijenti s transplantiranim srcem rizična su skupina za nastanak interakcija lijekova. Komplikiranost zahvata i politerapija povećavaju rizik od pojavnosti stvarnih interakcija lijekova. Interakcije lijekova kompliciraju tijek liječenja, povećavaju rizik od hospitalizacije i produljene hospitalizacije te ugrožavaju sigurnost pacijenta. Jedan od ključnih faktora za dugoročno preživljavanje pacijenata nakon transplantacije je odgovarajuća imunosupresivna terapija. Cilj ovog rada bio je utvrditi potencijalno klinički značajne interakcije lijekova u pacijenata s transplantiranim srcem te objasniti mehanizme koji ih uzrokuju. U istraživanje je uključeno 20 pacijenata s transplantiranim srcem zaprimljenih na Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Klinička bolnica Dubrava. Za utvrđivanje podataka o pacijentima i farmakoterapiji korišten je bolnički informacijski sustav i Najbolja moguća medikacijska povijest. Politerapija je definirana kao istovremena primjena 5-9 lijekova, dok je primjena 10 ili više lijekova analizirana kao prekomjerna politerapija. Potencijalno klinički značajne interakcije analizirane su pomoću softverskog programa Lexicomp. Interakcije su također podijeljene i prema mehanizmu djelovanja. Najčešće zabilježene dijagnoze u pacijenata bila su hipertenzija, ishemične bolesti srca, hiperlipidemija, kronično bubrežno zatajenje, šećerna bolest i kronični gastritis. Najmanje jedna interakcija C stupnja bila je prisutna kod svih pacijenata, dok je 60 % pacijenata imalo barem jednu D interakciju. Najčešća interakcija bila je C stupnja kliničke značajnosti između MMF-a i pantoprazola, zabilježena kod 70 % pacijenata. Ovo istraživanje pokazalo je da su u utvrđenim interakcijama lijekova imunosupresivi bili najčešće zastupljeni. U interakcijama C stupnja najzastupljeniji imunosupresivni lijek bio je takrolimus s udjelom od 10,7%, a u D interakcijama ciklosporin s 16,1 %. Interakcije imunosupresiva češće su bile farmakodinamičke (50 %) dok je farmakokinetičkih bilo 28,4 %. Međusobne interakcije imunosupresiva bile su zastupljene s udjelom od 15,7 %. Interakcije imunosupresiva s ostalim lijekovima najčešće su utvrđene s ATK skupinom A. Lijekovi iz ATK skupine A najčešće zastupljeni u interakcijama bili su oralni antidijabetici, IPP-ovi te inzulini i analozi. Utvrđeni rezultati naglašavaju potrebu za stalnim praćenjem transplantiranih pacijenata. S obzirom na moguće posljedice osobitu pozornost treba obratiti na mogućnost smanjenja koncentracije imunosupresiva, nefrotoksičnost, hiperkalijemiju, hiperglikemiju, gastrointestinalnu toksičnost i hiperuricemiju. Klinički farmaceuti trebaju imati aktivnu ulogu u prepoznavanju i upravljanju interakcijama lijekova posebice kod svakog novog propisivanja lijeka u pacijenata s transplantiranim srcem.

Patients with heart transplants are a high-risk group for drug interactions. The complexity of the procedure and polytherapy increase the risk of actual drug interactions. Drug interactions complicate the course of treatment, increase the risk of hospitalization and prolonged hospital stays, and endanger patient safety. One of the key factors for long-term survival of patients after transplantation is appropriate immunosuppressive therapy. The aim of this study was to identify potentially clinically significant drug interactions in heart transplant patients and to explain the mechanisms that cause them. The study included 20 heart transplant patients admitted to the Department of Cardiology and Vascular Diseases, University Hospital Dubrava. Data on patients and pharmacotherapy were obtained using the hospital information system and the Best Possible Medication History. Polytherapy was defined as the simultaneous use of 5-9 drugs, while the use of 10 or more drugs was analyzed as excessive polytherapy. Potentially clinically significant interactions were analyzed using the Lexicomp software program. Interactions were also classified according to their mechanism of action. The most frequently recorded diagnoses in patients were hypertension, ischemic heart disease, hyperlipidemia, chronic renal failure, diabetes mellitus, and chronic gastritis. At least one grade C interaction was present in all patients, while 60% of patients had at least one grade D interaction. The most common interaction was a grade C clinically significant interaction between MMF and pantoprazole, recorded in 70% of patients. This study showed that immunosuppressants were most commonly involved in the identified drug interactions. In grade C interactions, the most common immunosuppressive drug was tacrolimus, accounting for 10.7%, while in grade D interactions, it was cyclosporine, accounting for 16.1%. Immunosuppressant interactions were more frequently pharmacodynamic (50%), while pharmacokinetic interactions accounted for 28.4%. Mutual interactions among immunosuppressants accounted for 15.7% of cases. Interactions between immunosuppressants and other drugs were most commonly identified with the ATC group A. The most commonly involved drugs from ATC group A in interactions were oral antidiabetics, PPIs, and insulin and its analogs. The findings underscore the need for continuous monitoring of transplant patients. Given the potential consequences, special attention should be paid to the possibility of reduced immunosuppressant concentrations, nephrotoxicity, hyperkalemia, hyperglycemia, gastrointestinal toxicity, and hyperuricemia. Clinical pharmacists should play an active role in identifying and managing drug interactions, especially when a new drug is prescribed to heart transplant patients.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Centar za primijenjenu farmaciju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb,  
Hrvatska

Diplomski rad

## IMUNOSUPRESIVNA TERAPIJA I POTENCIJALNO KLINIČKI ZNAČAJNE INTERAKCIJE U PACIJENATA S TRANSPLANTIRANIM SRCEM

Ana Tolj

### SAŽETAK

Pacijenti s transplantiranim srcem rizična su skupina za nastanak interakcija lijekova. Komplikiranost zahvata i politerapija povećavaju rizik od pojavnosti stvarnih interakcija lijekova. Interakcije lijekova kompliciraju tijek liječenja, povećavaju rizik od hospitalizacije i produljene hospitalizacije te ugrožavaju sigurnost pacijenta. Jedan od ključnih faktora za dugoročno preživljavanje pacijenata nakon transplantacije je odgovarajuća imunosupresivna terapija. Cilj ovog rada bio je utvrditi potencijalno klinički značajne interakcije lijekova u pacijenata s transplantiranim srcem te objasniti mehanizme koji ih uzrokuju. U istraživanju je uključeno 20 pacijenata s transplantiranim srcem zaprimljenih na Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Klinička bolnica Dubrava. Za utvrđivanje podataka o pacijentima i farmakoterapiji korišten je bolnički informacijski sustav i Najbolja moguća medikacijska povijest. Politerapija je definirana kao istovremena primjena 5-9 lijekova, dok je primjena 10 ili više lijekova analizirana kao prekomjerna politerapija. Potencijalno klinički značajne interakcije analizirane su pomoću softverskog programa Lexicomp. Interakcije su također podijeljene i prema mehanizmu djelovanja. Najčešće zabilježene dijagnoze u pacijenata bila su hipertenzija, ishemične bolesti srca, hiperlipidemija, kronično bubrežno zatajenje, šećerna bolest i kronični gastritis. Najmanje jedna interakcija C stupnja bila je prisutna kod svih pacijenata, dok je 60 % pacijenata imalo barem jednu D interakciju. Najčešća interakcija bila je C stupnja kliničke značajnosti između MMF-a i pantoprazola, zabilježena kod 70 % pacijenata. Ovo istraživanje pokazalo je da su u utvrđenim interakcijama lijekova imunosupresivi bili najčešće zastupljeni. U interakcijama C stupnja najzastupljeniji imunosupresivni lijek bio je takrolimus s udjelom od 10,7%, a u D interakcijama ciklosporin s 16,1 %. Interakcije imunosupresiva češće su bile farmakodina mičke (50 %) dok je farmakokinetičkih bilo 28,4 %. Međusobne interakcije imunosupresiva bile su zastupljene s udjelom od 15,7 %. Interakcije imunosupresiva s ostalim lijekovima najčešće su utvrđene s ATK skupinom A. Lijekovi iz ATK skupine A najčešće zastupljeni u interakcijama bili su oralni antidiabetici, IPP-ovi te inzulini i analozi. Utvrđeni rezultati naglašavaju potrebu za stalnim praćenjem transplantiranih pacijenata. S obzirom na moguće posljedice osobitu pozornost treba obratiti na mogućnost smanjenja koncentracije imunosupresiva, nefrotoksičnost, hiperkalijemiju, hiperglikemiju, gastrointestinalnu toksičnost i hiperuricemiju. Klinički farmaceuti trebaju imati aktivnu ulogu u prepoznavanju i upravljanju interakcijama lijekova posebice kod svakog novog propisivanja lijeka u pacijenata s transplantiranim srcem.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 55 stranica, 2 grafička prikaza, 17 tablica i 87 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Imunosupresivni lijekovi, pacijenti s transplantiranim srcem, komorbiditeti, interakcije lijekova, najbolja moguća povijest lijekova

Mentor: **Dr. sc. Ivana Marinović**, *naslovna docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Komentor: **Dr.sc. Ivana Samardžić**, *naslovna docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Ivana Marinović**, *naslovna docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*  
**Dr.sc. Ivana Samardžić**, *naslovna docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr.sc. Maja Ortner Hadžabdić**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2024.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Centre for Applied Pharmacy  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY AND POTENTIALLY CLINICALLY SIGNIFICANT INTERACTIONS IN HEART TRANSPLANT PATIENTS

Ana Tolj

#### SUMMARY

Patients with heart transplants are a high-risk group for drug interactions. The complexity of the procedure and polytherapy increase the risk of actual drug interactions. Drug interactions complicate the course of treatment, increase the risk of hospitalization and prolonged hospital stays, and endanger patient safety. One of the key factors for long-term survival of patients after transplantation is appropriate immunosuppressive therapy. The aim of this study was to identify potentially clinically significant drug interactions in heart transplant patients and to explain the mechanisms that cause them. The study included 20 heart transplant patients admitted to the Department of Cardiology and Vascular Diseases, University Hospital Dubrava. Data on patients and pharmacotherapy were obtained using the hospital information system and the Best Possible Medication History. Polytherapy was defined as the simultaneous use of 5-9 drugs, while the use of 10 or more drugs was analyzed as excessive polytherapy. Potentially clinically significant interactions were analyzed using the Lexicomp software program. Interactions were also classified according to their mechanism of action. The most frequently recorded diagnoses in patients were hypertension, ischemic heart disease, hyperlipidemia, chronic renal failure, diabetes mellitus, and chronic gastritis. At least one grade C interaction was present in all patients, while 60% of patients had at least one grade D interaction. The most common interaction was a grade C clinically significant interaction between MMF and pantoprazole, recorded in 70% of patients. This study showed that immunosuppressants were most commonly involved in the identified drug interactions. In grade C interactions, the most common immunosuppressive drug was tacrolimus, accounting for 10.7%, while in grade D interactions, it was cyclosporine, accounting for 16.1%. Immunosuppressant interactions were more frequently pharmacodynamic (50%), while pharmacokinetic interactions accounted for 28.4%. Mutual interactions among immunosuppressants accounted for 15.7% of cases. Interactions between immunosuppressants and other drugs were most commonly identified with the ATC group A. The most commonly involved drugs from ATC group A in interactions were oral antidiabetics, PPIs, and insulin and its analogs. The findings underscore the need for continuous monitoring of transplant patients. Given the potential consequences, special attention should be paid to the possibility of reduced immunosuppressant concentrations, nephrotoxicity, hyperkalemia, hyperglycemia, gastrointestinal toxicity, and hyperuricemia. Clinical pharmacists should play an active role in identifying and managing drug interactions, especially when a new drug is prescribed to heart transplant patients.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 55 pages, 2 figures, 17 tables and 87 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Immunosuppressive drugs, heart transplant patients, comorbidities, drug-drug interactions, Best Possible Medication History

Mentor: **Ivana Marinović, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Co-mentor: **Ivana Samardžić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Ivana Marinović, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Ivana Samardžić, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Maja Ortner Hadžabdić, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2024.