

***Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum Studium Kształcenia
Podyplomowego Wydziału Farmaceutycznego***

Praca poglądowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

Najczęstsze interakcje wybranych leków immunosupresyjnych

mgr farm. Agnieszka Smolnik

Kierownik specjalizacji : mgr farmacji Monika Szymańska

Kraków 2024

1.	Wstęp	3
2.	Rodzaje interakcji	5
2.1.	Interakcje farmakodynamiczne	5
2.2.	Interakcje farmakokinetyczne	9
2.2.1.	Interakcje na etapie wchłaniania	9
2.2.2.	Interakcje na etapie dystrybucji	10
2.2.3.	Interakcje na etapie metabolizmu	10
2.2.4.	Interakcje na etapie wydalania	12
3.	Leki immunosupresyjne	13
4.	Interakcje leków immunosupresyjnych	14
4.1.	Takrolimus	14
4.2.	Cyclosporyna	19
4.3.	Mycofenolan mofetylu	22
4.4.	Sirolimus	24
4.5.	Ewerolimus	25
4.6.	Glikokortykosteroidy	28
4.7.	Methotrexat	29
4.8.	Adalimumab	32
4.9.	Etanercept	33
5.	Podsumowanie	34
6.	Bibliografia	35

1. Wstęp

Jednym z czynników, który może zmieniać reakcję organizmu na lek, jest jednoczesne podanie innych substancji leczniczych. Interakcja leków jest zjawiskiem polegającym na wzajemnym oddziaływaniu podanych w tym samym czasie dwóch lub więcej leków, w wyniku którego zmienia się działanie niektórych z nich[1,3]. Wraz ze zwiększeniem liczby przyjmowanych preparatów rośnie częstość występowania niekorzystnych interakcji.

U pacjenta leczonego farmakologicznie z powodu wielochorobowości istnieje konieczność stosowania politerapii. Jeżeli w tym samym czasie stosowane są dwa leki, już występuje klinicznie istotne ryzyko interakcji, jeśli jest ich więcej niż siedem – wystąpienie interakcji jest pewne.

Leczenie wieloma lekami może również prowadzić do polipragmazji, czyli stosowania wielu leków, które nie wzmacniają swojego efektu terapeutycznego, natomiast znacznie zwiększają ryzyko polekowych działań niepożądanych. Powoduje to pogorszenie stanu zdrowia pacjentów, a w konsekwencji dodatkowych hospitalizacji a nawet zgonów[2,10,16].

Politerapia, polifarmakoterapia czy polifarmacja- to terminy stosowane zamiennie na określenie sytuacji, w której chory przyjmuje więcej niż kilka leków jednocześnie. Zjawisko to niesie ze sobą potencjalne ryzyko dla pacjentów, między innymi ze względu na rosnące z każdym kolejnym lekiem wystąpienia interakcji.

W praktyce należy bezwzględnie odróżnić polifarmakoterapię od polipragmazji. Skojarzenie tych samych grup leków raz może oznaczać polifarmakoterapię, a innym razem bywa przykładem polipragmazji[2].

Tabela 1. Różnice między polifarmakoterapią a polipragmazją

Polifarmakoterapia	Polipragmazja
<ul style="list-style-type: none">• Skojarzone leki wykazują efekt addycyjny lub synergiczny w zakresie efektu terapeutycznego	<ul style="list-style-type: none">• Skojarzone leki nie wykazują efektu addycyjnego ani synergicznego w zakresie efektu terapeutycznego
<ul style="list-style-type: none">• Skojarzone leki nie potencjalizują swoich działań niepożądanych	<ul style="list-style-type: none">• Skojarzone leki wykazują efekt addycyjny lub synergiczny w zakresie profilu działań niepożądanych
<ul style="list-style-type: none">• Możliwe zmniejszenie dawek poszczególnych grup leków, szczególnie w przypadku występowania synergizmu	<ul style="list-style-type: none">• Leki nie poszerzają swojego spektrum efektu farmakologicznego
<ul style="list-style-type: none">• Możliwość poszerzenia spektrum efektu farmakologicznego, w tym wykorzystania efektów plejotropowych	<ul style="list-style-type: none">• Leki mogą antagonizować swoje działania farmakologiczne

<ul style="list-style-type: none"> • Kompatybilność profilu farmakokinetycznego poszczególnych leków stosowanych w politerapii 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak kompatybilności w profilu farmakokinetycznym, często wręcz niekorzystny wpływ interakcji na profil farmakokinetyczny.
---	--

Farmakoterapia wielolekowa jest stosowana w celu zwiększenia siły działania farmakologicznego i uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego, często przy jednoczesnym zmniejszeniu dawek poszczególnych substancji leczniczych, co zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. W wielu jednak przypadkach terapia wielolekowa, grozi niebezpieczeństwem wystąpienia niepożądanych interakcji, zwiększających się wraz z liczbą stosowanych u chorego leków. To niekorzystne zjawisko terapeutyczne może polegać na osłabieniu lub nasileniu działania substancji leczniczych, pojawieniu się objawów toksycznych lub jakościowo odmiennego od spodziewanego działania farmakologicznego [1].

W przypadku interakcji leków największe znaczenie mają interakcje:

- Farmakodynamiczne
- Farmakokinetyczne
- Farmaceutyczne
- Związane z potencjalnym sumowaniem się działań niepożądanych leków stosowanych w polifarmakoterapii[2].

2. Rodzaje interakcji

Interakcje mogą zachodzić w fazie farmakokinetycznej (uwalnianie, wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie) i/lub w fazie farmakodynamicznej (miejsce działania, receptory). Odpowiednio wyróżnia się zatem interakcje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, a także interakcje farmaceutyczne określane jako niezgodności w fazie farmaceutycznej (niezgodności recepturowe lub niezgodności powstałe wskutek zmieszania dwóch leków czy też zastosowania niewłaściwego rozpuszczalnika (w przypadku leków podawanych parenteralnie)[1,7].

Zarówno interakcje farmakokinetyczne, jak i farmakodynamiczne mogą spowodować nasilenie działania leków, aż do wystąpienia objawów toksycznych, lub też osłabienia ich działania, prowadząc nawet do całkowitej utraty skuteczności leczniczej[1,3].

2.1. Interakcje farmakodynamiczne

Związane są ze zmianą czasu, siły i działania jednego leku, pod wpływem działania farmakodynamicznego innego równocześnie zastosowanego leku[1,4,7].

Interakcje farmakodynamiczne charakteryzują się oddziaływaniem na siebie substancji czynnych, które nasilają (synergizm) lub osłabiają (antagonizm) swoje działanie bezpośrednio, łącząc się z tym samym receptorem (interakcje kompetycyjne), lub pośrednio, łącząc się z tym samym lub innym narządem docelowym i wpływając na ten sam układ regulacyjny (interakcje czynnościowe).

Synergizm działania leków – jest zgodnym, jednokierunkowym działaniem leków prowadzącym zawsze do wzmożenia działania. Możemy wyróżnić:

- Synergizm kompetycyjny zachodzi wtedy, gdy równoczesne podawanie dwóch lub większej liczby leków oddziałujących na ten sam receptor wywiera większy efekt niż poszczególne substancje podawane oddzielnie. Przykładem może być synergizm działających obwodowo środków zwiotczających mięśnie oraz aminoglikozydów, w efekcie czego następuje nasilenie blokady nerwowo-mięśniowej wywieranej przez leki zwiotczające
- Synergizm czynnościowy polega na nasileniu działania jednego leku w następstwie oddziaływania drugiego leku wpływającego na inny punkt uchwytu. Przykładem mogą być diuretyki pętłowe i tiazydowe, które nasilają, na skutek wzmożonego wydalania potasu, działanie glikozydów nasercowych[3].

Jednokierunkowe działanie leków (synergizm) może być sumą działania – synergizm addycyjny – lub potencjalizacją działania – synergizm hiperaddycyjny – obu leków. – **Synergizm addycyjny** wykazują leki, których efekt działania wspólnego jest sumą efektów działania każdego z nich osobno. Występuje zwykle między lekami o podobnym punkcie uchwytu np. fizostygmina i neostygmina, noradrenalina i fenylefryna.

Synergizm hiperaddycyjny określa stan, w którym efekt łącznego podania dwóch leków jest znacząco większy niż suma efektów obserwowanych po podaniu każdego z nich osobno np. aminofenazon i kofeina, glikozydy nasercowe i jony wapnia. Efekt hiperaddycji bywa wykorzystywany w celu osiągnięcia silnego działania terapeutycznego przy stosowaniu mniejszych dawek[1,3].

Antagonizm działania leków – to różnokierunkowe, przeciwne działania jednocześnie stosowanych leków, co prowadzi do osłabienia lub całkowitego zahamowania ich działania[1].

- **Antagonizm kompetycyjny** wynika z odwracalnego lub nieodwracalnego powinowactwa do tego samego receptora, prowadząc do osłabienia lub zniesienia działania jednego z leków. Przykładem mogą być nalokson i naltrekson – antagoniści receptorów opioidowych, znoszą one wpływ depresyjny na ośrodek oddechowy oraz działanie przeciwbólowe opioidowych leków przeciwbólowych. Flumazenil natomiast jest antagonistą receptora benzodiazepinowego i znosi działanie benzodiazepin.
- **Antagonizm czynnościowy** występuje wtedy gdy dochodzi do osłabienia działania leku powodującego interakcję, na skutek oddziaływania na inne receptory lub układy biologiczne. Przykładem mogą być diuretyki oszczędzające potas, które poprzez zwiększenie stężenia potasu w osoczu osłabiają działanie glikozydów nasercowych. Równoczesne podawanie inhibitorów konwertazy angiotensyny zwiększa stężenie potasu w osoczu oraz ryzyko zaburzeń rytmu serca[3]

Farmakodynamiczne interakcje leków stosunkowo często występują w praktyce klinicznej, ale wynikające z tego faktu działania niepożądane zazwyczaj można zminimalizować, jeżeli znamy farmakologię stosowanych leków. Można wówczas przewidzieć występowanie interakcji i podjąć odpowiednie środki zaradcze[18].

Tabela 2 przedstawia przykłady interakcji w fazie farmakodynamicznej[8].

Tabela 2. Przykłady interakcji w fazie farmakodynamicznej

Efekt działania	Opis interakcji
Wzmoczone osłabienie aktywności ośrodkowego układu nerwowego	Jednoczesne stosowanie alkoholu oraz : leków obniżających ciśnienie, leków uspokajających, leków przeciwdepresyjnych, neuroleptyków, opioidowych, przeciwbólowych, przeciwpadaczkowych, przeciwhistaminowych, metyldopy, klonidyny lub rezerpiny
Przeciwstawne działanie na stężenie cukru we krwi	Nieselektywne betablokery (np. propranolol, nadolol, sotalol etc.) nasilają hipoglikemizujące działanie insuliny (przedłużają jej działanie, niebezpiecznie maskując objawy hipoglikemii). Glikokortykosteroidy i doustne środki antykoncepcyjne mają działanie hiperglikemizujące.
Przeciwstawne działanie na ciśnienie tętnicze	Przy podawaniu leków nasercowych lub naczyniorozkurczowych należy uważać na nadmierne zmiany ciśnienia tętniczego a szczególnie na stany podciśnienia. Należy też zwracać uwagę na leki działające na naczynia wieńcowe i na leki przeciwarytmiczne. Na powyższe grupy leków wpływa alkohol, który oprócz nasilenia ich efektów hipotensyjnych pogarsza stan choroby podstawowej. Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne są antagonistami dla leków hipotensyjnych takich jak alfa-metylodopa, klonidyna czy rezerpina. Nieselektywne inhibitory monoamino oksydazy i pośrednio działające leki sympatykomimetyczne (efedryna i pseudoefedryna) mogą powodować zarówno wzrost jak i spadek ciśnienia tętniczego krwi. Niesteroidowe leki przeciwzapalne hamując syntezę prostaglandyn zmniejszają hipotensyjne działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) czy diuretyków.
Zwiększenie działania nefro- i ototoksycznego	Antybiotyki z grupy aminoglikozydów są nefrotoksyczne, np. neomycyna i gentamycyna zwiększają działanie nefrotoksyczne cefalotyny. Pomimo szczególnie trudnej penetracji aminoglikozydów do przestrzeni wewnątrzkomórkowej ich nefrotoksyczne działanie jest szczególnie nasilone przy stosowaniu diuretyków ze względu na silną resorpcję zwrotną przez komórki kanalikula proksymalnego, co przy dłuższym stosowaniu prowadzi do nefropatii kanalikowej. Leki moczopędne działające na pętlę Henlego (diuretyki pętlowe, np. furosemid czy kwas etakrynowy) mają działanie ototoksyczne poprzez działanie na skład elektrolitów w endolimfie ucha wewnętrznego, a efekt toksyczny jest nasilony

	przy jednoczesnym stosowaniu aminoglikozydów, które również są ototoksyczne.
Wzmożenie leków kuraropodobnych	Stabilizujące leki zwiotczające, tj. prowadzące do bloku polaryzacyjnego (np. D-tubokuraryna, pankuronium itp.) sumują swe działanie kuraropodobne z niektórymi antybiotykami (amikacyna, tobramycyna), mogąc działać depresyjnie na serce.
Nasilenie toksyczności glikozydów nasercowych	Zwiększona podaż wapnia prowadząca do hiperkalcemii i wzmożona utrata potasu prowadząca do hipokaliemii nasilają działanie glikozydów nasercowych. Należy zachować ostrożność w łącznym stosowaniu leków zwiększających wydalanie potasu, np. leków przeczyszczających, glikokortykosteroidów, amfoterycyny B.
Oddziaływanie antycholinergiczne	Stosowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwhistaminowych H1 pierwszej generacji z środkami stosowanymi w leczeniu choroby Parkinsona czy opioidowymi, lekami przeciwbólowymi -wzmaga działanie antycholinergiczne. Symptomami tego działania jest bezmocz, uporczywe zaparcia i odblokowanie kąta przesączania w napadzie jaskry (wzrost ciśnienia śródgałkowego).
Skłonność do krwawień	Stosowanie leków przeciwzakrzepowych typu dikumarolu prowadzi do zwiększenia skłonności do krwawień w przypadku jednoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego (zahamowanie agregacji trombocytów i obniżenie syntezy protrombiny przy stosowaniu dawek kwasu acetylosalicylowego większych niż 1,5 g/dz.), chinidyny (zmniejszone wytwarzanie czynników krzepnięcia związanych z syntezą witaminy K) i kwasu walprionowego (hamowanie agregacji trombocytów i zmniejszenie liczby płytek krwi).
Wzajemne zniesienie działania	Przy stosowaniu agonisty dopaminergicznego (np. L-dopy) i neuroleptyku, np. haloperidolu

2.2. Interakcje farmakokinetyczne

Dotyczą wpływu jednego leku na losy drugiego leku w organizmie na etapie uwalniania, wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania, a wynikiem wzajemnego oddziaływania jest zmiana stężenia leku w ustroju[1,3,4,7,].

2.2.1. Interakcje na etapie wchłaniania

Interakcje na etapie wchłaniania leku mogą zmieniać zarówno ilość wchłoniętego leku jak i szybkość jego wchłaniania. Oba parametry wpływają na biodostępność leku, a w następstwie na siłę i czas wystąpienia jego działania[3].

Można wyróżnić następujące mechanizmy odpowiedzialne za wystąpienie interakcji na poziomie wchłaniania leków:

- **Adsorpcja** jednych leków na powierzchni innych, np. na powierzchni węgla medycznego, absorpcja witamin rozpuszczalnych w tłuszczu na kolestyraminie.
- **Tworzenia trudno rozpuszczalnych** połączeń kompleksowych leku z jonami wapnia, magnezu, glinu i żelaza, które nie mogą być wchłaniane, np. tetracykliny w obecności jonów wapnia (Ca^{2+}) pochodzących z leków zobojętniających kwas żołądkowy albo z mleka, stają się niewchłanialne, a przez to nieskuteczne.
- **Zmiany pH** płynów ustrojowych i treści pokarmowych, np. dieta bogata w mięso zakwasza środowisko w żołądku i jelitach co nasila wchłanianie leków o charakterze kwasowym np. aspiryny, natomiast zalkalizowanie treści pokarmowej, przez leki zobojętniające albo dietę jarską prowadzi do nasilenia wchłaniania zasad takich jak ranitydyna i papaweryna.
- **Zmiany motoryki przewodu pokarmowego**- Leki wzmagające motorykę mogą, poprzez przyspieszenie pasażu treści pokarmowej, utrudniać wchłanianie innych leków np. metoclopramid zmniejsza wchłanianie digoksyny osłabiając tym samym jej działanie.
- **Zwiększenia ukrwienia** miejsc, w których podano leki, np. maści rozgrzewające mogą zwiększać wchłanianie podanych w to samo miejsce kortykosterydów. Również leki rozszerzające naczynia poprawiają wchłanianie.
- **Modyfikacja naturalnych barier** – np. amfoterycyna przez modyfikację steroli błony komórkowej ułatwia przenikanie cyklofosfamidu do wnętrza komórek.
- **Hamowanie lub indukowanie glikoproteiny P**- glikoproteina P jest białkiem występującym w wielu komórkach różnych narządów m.in. jelit, która na zasadzie transportu aktywnego wyrzuca leki z komórek, zapobiegając ich kumulacji, co ma znaczenie w procesie wchłaniania leków z jelita, z krwi do mózgu lub ich eliminacji z

moczem czy żółcią. Działania tego wielocząsteczkowego białka może być indukowane lub hamowane przez niektóre leki takie jak cytostatyki, niektóre inhibitory proteazy HIV, leki przeciwarystyczne, leki immunosupresyjne, glikozydy nasercowe, antybiotyki czy glikokortykosteroidy [1,3,7].

Należy odróżnić efekty spowodowane zmianą szybkości wchłaniania od efektów związanych ze zmianą charakteru wchłaniania. Redukcja szybkości wchłaniania jest rzadko istotna, natomiast zaburzenia mechanizmów ograniczających stopień wchłaniania są klinicznie ważne, jeżeli lek występuje we krwi w subterapeutycznym stężeniu[18].

2.2.2. Interakcje na etapie dystrybucji

Mechanizmy, przez które interakcje lekowe zaburzają proces dystrybucji leku obejmują:

- Zdolność leków do wiązania z białkami osocza
- Wypieranie z miejsc wiążących w tkankach
- Możliwość zmian funkcjonowania lokalnych barier tkankowych[18].

Wiązania leków z białkami osocza głównie albuminą i kwaśną alfa-glikoproteiną ma charakter ograniczony pojemnościowo[18]. Stężenie obu białek zmienia się wraz z wiekiem oraz w przypadku wielu stanów chorobowych[1,18]. Różne leki mogą współzawodniczyć o to samo miejsce wiązania w cząsteczce białka. Substancja o mniejszym powinowactwie do białka zostaje wyparta przez lek o większym powinowactwie, co może spowodować zwiększenie frakcji wolnej wypartego leku oraz nasilić jego działanie i toksyczność[1,18]. Należy pamiętać, że wyparcie 10% leku wiążącego się z białkami krwi w 90% powoduje ok. dwukrotnie zwiększenie czynnej farmakologicznie wolnej frakcji leków[1].

2.2.3. Interakcje na etapie metabolizmu

Najbardziej liczne i klinicznie istotne interakcje leków są związane z ich metabolizmem. Biotransformacja leków w wątrobie w znacznym stopniu przebiega pod postacią reakcji utleniania z udziałem monooksygenaz z rodziny cytochromu P450. Leki oddziałują na aktywność metaboliczną tego układu, co z kolei wpływa na przyspieszenie lub zwolnienie metabolizmu leków towarzyszących. Obecnie udało się zidentyfikować ponad 40 izoenzymów cytochromu P450, jednak dla metabolizmu leków i związanego z nim ryzyka interakcji najistotniejsze znaczenie ma 6 izoenzymów, które biorą udział w metabolizmie ponad 90%

leków. Są to izoenzymy: 1A2, 3A4, 2C9, 2C19, 2D6 oraz 2E1. Najważniejszym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie leków jest izoenzym CYP3A4. Jego aktywność wynosi 25-30% aktywności wszystkich izoenzymów umiejscowionych w wątrobie i ponad połowę aktywności izoenzymów umiejscowionych w ścianie jelita[23].

Pobudzenie aktywności enzymów metabolizujących leki to **indukcja enzymatyczna**, która zmniejsza stężenie leku we krwi, skraca i osłabia jego działanie, natomiast zahamowanie aktywności enzymów- **inhibicja**- doprowadza do zwiększenia stężenia leku, wydłużenia i nasilenia jego działania. Z punktu widzenia klinicznego, należy pamiętać, że po podaniu induktora enzymatycznego może być konieczne zwiększenie dawek innego leku, którego rozkład ulegnie przyspieszeniu. Co więcej, jednoczesne stosowanie leku wraz z inhibitorem wymaga zmniejszenia dawki leku, aby nie dopuścić do jego kumulacji. Nie należy zapominać o prolekach, które w następstwie takiej interakcji, mogą w większym stopniu i szybciej być przekształcane do substancji farmakologicznie aktywnych co może powodować nasilenie ich działania[1,3]. W tabeli 3 przedstawiono najważniejsze leki będące induktorami lub inhibitorami enzymatycznymi[1,4,18,23].

Tabela 3. Przykłady najważniejszych induktorów i inhibitorów metabolizmu leków

Induktory	Inhibitory
Fenobarbital	Allopurinol
Fenytoina	Amiodaron
Karbamazepina	Cyprofloksacyna
Wyciągi z dziurawca	Diltiazem
Alkohol przewlekłe nadużywany	Erytromycyna
Węglowodory zawarte w dymie papierosów	Flukonazol
	Fluoksetyna
	Itrakonazol
	Klarytromycyna
	Metronidazol
	Omeprazol
	Werapamil
	Ritonawir
	Alkohol spożyty jednorazowo w dużej ilości
	Sok grejfrutowy

2.2.4. Interakcje na etapie wydalania

Główną drogą wydalania leków są nerki. W tym procesie bierze udział przesączanie kłębuszkowe, bierna i czynna resorpcja zwrotna w cewkach nerkowych oraz czynne wydzielanie cewkowe. Interakcje na etapie wydalania mogą zachodzić w wyniku działania kilku mechanizmów:

Zmiany pH moczu przez wpływ na jonizację leków o charakterze słabych kwasów i słabych zasad mogą modyfikować ich eliminację. Leki zakwaszające mocz zmniejszają jonizację leków kwaśnych i wzmagają ich resorpcję, zatem hamują ich wydalanie a tym samym wzmagają i przedłużają ich działanie. Alkalizacja moczu prowadzi do zahamowania wydalania leków zasadowych w skutek zmniejszenia ich jonizacji, a zakwaszenie do zwiększonego ich wydalania z powodu jej zwiększenia [7].

Interakcje na etapie wydalania leków mogą wiązać się również ze zmianą **aktywnego transportu** przez cewki nerkowe oraz zmianą nerkowego przepływu krwi. Niektóre leki współzawodniczą o systemy przenośnikowe co może doprowadzić do zmniejszenia ich wydalania z moczem i nasilać ich działania niepożądane np. jednoczesne stosowanie NLPZ i metotrexatu powoduje zwiększenie MTX we krwi i nasilenie jego toksyczności.

Przepływ krwi przez nerki jest częściowo kontrolowany przez produkcję prostaglandyn rozszerzających naczynia nerkowe. Jeżeli synteza tych prostaglandyn zostanie zahamowana, wydalanie niektórych leków może zostać zmniejszone np. niesteroidowe leki przeciwzapalne zmniejszają wydalanie soli litu, co skutkuje wzrostem jego stężenia we krwi [1,7].

Należy pamiętać, że nie wszystkie interakcje, które teoretycznie mogą pojawić się w fazie farmakokinetycznej lub farmakodynamicznej, są przyczyną natychmiastowego wystąpienia istotnych klinicznie objawów. Znaczenie kliniczne interakcji zależy od wielu czynników, do których należą nie tylko farmakologiczne właściwości leku ale również stan pacjenta oraz schemat terapeutyczny. Ryzykiem wystąpienia istotnych klinicznie interakcji są m. in. Leki:

- Z tym samym farmakodynamicznym narządem docelowym
- Ze stromą krzywą zależności pomiędzy działaniem a dawką
- O wąskim współczynniku terapeutycznym
- O problematycznej i trudnej do przewidzenia farmakokinetyce
- Z długim okresem półtrwania
- Charakteryzujące się długim działaniem i powolną eliminacją
- Będące inhibitorami lub induktorami monooksydaz wątrobowych[3].

3. leki immunosupresyjne

Leki immunosupresyjne to substancje hamujące reakcje immunologiczne a podstawowymi wskazaniami do ich stosowania jest :

- zapobieganie odrzuceniu przeszczepów
- choroby autoimmunizacyjne (toczeń rumieniowaty trzewny, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca, inne)
- hamowanie przewlekłych reakcji zapalnych [4].

Najważniejszym celem immunosupresji jest uzyskanie za pomocą leków tolerancji immunologicznej wobec wybranego antygeny (autoantygen w chorobach autoimmunizacyjnych , antygen przeszczepu) przy zachowanej odpowiedzi na antygeny drobnoustrojów oraz komórek nowotworowych. Większość obecnie używanych leków niewybiórczo upośledza funkcję układu immunologicznego co przekłada się na wzrost podatności na wszystkie rodzaje zakażeń czy zwiększenie ryzyka choroby nowotworowej [4,5].Najmniejszą wybiórczość wykazują starsze leki cytotoksyczne (cyklofosfamid, azatiopryna) działające nie tylko na proliferujące limfocyty, lecz także na wszystkie tkanki odnawialne (szpik kostny, nabłonek jelit). Stosunkową wysoką wybiórczością charakteryzują się przeciwciała monoklonalne, których coraz większa liczba testowana jest w różnych modelach schorzeń autoimmunologicznych[5].

Mechanizmy działania leków immunosupresyjnych

- Hamowanie wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnału w pobudzonych limfocytach
cyclosporyna, takrolimus, sirolimus, ewerolimus
- Zaburzenie proliferacji komórek odpowiedzi immunologicznej (leki cytotoksyczne)
Cykoofosfamid -lek alkilujący
Azatiopryna-antymetabolit puryn
Metotrexat- antymetabolit kwasu foliowego
Leflunomid-hamuje syntezę nukleotydów pirymidynowych
Mykofenolan mofetylu- hamuje typ II dehydrogenazy monofosforanu inozyny (IMPDH 2), a przez to syntezę nukleotydów purynowych, działa głównie w limfocytach
- Modułacja ekspresji genów białek zapalnych oraz hamowanie limfocytopeny (**glikokortykosteroidy**)
- Hamowanie funkcji cytokin prozapalnych (inhibitory cytokin)
Etanercept-rozpuszczalny receptor dla TNF- α , zapobiega działaniu na TNF- α na receptory w tkankach obwodowych
Adalimumab, Infliksymab- przeciwciała monoklonalne przeciw TNF- α
Certolizumab-przeciwciało przeciwTNF- α

- Hamowanie adhezji i migracji komórek prozapalnych (przeciwciała przeciw cząsteczką adhezyjnym)
Efalizumab- przeciwciało monoklonalne przeciw integrynie α L/ β 2
Alefacet-rekombinowane białko blokujące CD2 limfocytów T
- Usuwanie krążących limfocytów – przeciwciała przeciw antygenom limfocytów
ATG (anty-tymocite globulin)- przeciwciała poliklonalne przeciw tymocytom. Zmniejsza liczbę krążących limfocytów T
Muromonab (OKT3)- przeciwciało monoklonalne przeciw antygenom CD3 limfocytów T, zmniejsza liczbę krążących limfocytów T
Daklizumab, bazyliksymab- przeciwciało monoklonalne przeciw antygenom CD25 (receptor dla IL-2), które obecne są jedynie na zaktywowanych limfocytach T (wybiórczość w stosunku do komórek aktywnych) ; hamują proliferację limfocytów T[4].

4. Interakcje leków immunosupresyjnych

Mały współczynnik terapeutyczny leków immunosupresyjnych oraz konieczność łączenia ich z innymi lekami niezbędnymi w terapii chorób towarzyszących stwarza niebezpieczeństwo klinicznie istotnych interakcji o groźnych następstwach, wynikających z nasilenia ich działania i wystąpienia objawów toksycznych lub osłabienia działania i niebezpieczeństwa odrzucenia przeszczepu.

Należy nadmienić , że podczas terapii lekami immunosupresyjnymi rośnie ryzyko zakażeń i chorób nowotworowych[1,18].

4.1. Takrolimus

Takrolimus wiąże się z białkiem cytozolu (immunofiliną FKPB12), a powstały w ten sposób kompleks swoiście i kompetycyjnie wiąże się z kalcyneuryną i hamuje jej aktywność jako fosfatazy. Prowadzi to do zahamowania aktywacji i proliferacji limfocytów T, oraz tworzenie się limfokin (takich jak interleukiny -2, -3, γ -interferon a także IL-4, IL-5, GM-CSF i TNF- α .) Takrolimus hamuje głównie cytotoksyczne limfocyty , które przede wszystkim są odpowiedzialne za odrzucanie przeszczepu.

Takrolimus wchłania się w przewodzie pokarmowym a podaniu doustnym osiąga maksymalne stężenie (Cmax) we krwi po około 1- 3 godzinach. Stopień i szybkość wchłaniania takrolimusu są największe, jeżeli przyjmuje się go na czczo, natomiast obecność pokarmu zmniejsza stopień i szybkość jego wchłaniania , najbardziej po spożyciu posiłku wysokotłuszczowego .Wpływ posiłku z dużą zawartością węglowodanów jest mniejszy a wydzielanie żółci nie wpływa na jego wchłanianie. W układzie krążenia takrolimus silnie wiąże się z erytrocytami, w wyniku czego stosunek stężenia leku w pełnej krwi do stężenia w

osoczu wynosi w przybliżeniu 20:1. W osoczu takrolimus w znacznym stopniu (> 98,8%) wiąże się z białkami osocza, głównie albuminą surowicy i kwaśną α -1 glikoproteiną. Takrolimus jest substancją o małym klirensie a jego okres półtrwania jest długi i osiąga różne wartości. Wykazano, że u zdrowych osób średni okres półtrwania w pełnej krwi wynosi około 43 godzin, natomiast u dorosłych i pacjentów pediatrycznych z przeszczepioną wątrobą wynosi przeciętnie, odpowiednio: 11,7 godz. i 12,4 godz. w porównaniu do 15,6 godz. u dorosłych pacjentów z przeszczepioną nerką.

Ponieważ lek ten metabolizowany jest w głównie wątrobie, przede wszystkim przez CYP3A4, wchodzi on w liczne interakcje (tabela 4). Zidentyfikowano kilka metabolitów; z których jeden wykazuje aktywność podobną do takrolimusu, natomiast pozostałe metabolity mają słabe działanie immunosupresyjne lub są nieaktywne. Lek wydalana się głównie w postaci metabolitów z kałem a mniej niż 1% zastosowanej dawki w postaci niezmienionej z kałem i moczem.[10,11,].

Wskazania: profilaktyka odrzucenia przeszczepu u biorców alogenicznych(nerki, wątroby, serca), łuszczyca, atopowe zapalenie skóry[18,19].

Interakcje takrolimusu (TAC)

Tabela 4. Najważniejsze interakcje takrolimusu

Nazwa leku	Skutek interakcji	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
Grejpfrut lub sok grejpfrutowy	Zwiększenie stężenia w pełnej krwi i możliwość ciężkich działań niepożądanych (neurotoksyczności , wydłużenia odcinka QT)	Unikać soku i owoców
Cyclosporyna	-Zwiększenie stężenia w pełnej krwi -Synergistyczne i (lub) addycyjne działanie nefrotoksyczne	Unikać jednoczesnego stosowania
Aminoglikozydy, inhibitory gyrazy, wankomycyna, sulfametoksazol+ trimetoprym, NLPZ, gancyclowir, acyclowir, amfoterycyna B, foskarnet, cydofowir	Nasilenie działania nefrotoksycznego lub neurotoksycznego takrolomusu	Należy unikać jednoczesnego stosowania lub monitorować czynność nerek , monitorowanie stężenia takrolimusu
Silne inhibitory CYP3A4 : leki przeciwgrzybicze(ketokonazol, itraconazol, posakonazol, worykonazol), antybiotyki makrolidowe	Zwiększenie stężenia w pełnej krwi i możliwość ciężkich działań niepożądanych (neurotoksyczności , nefrotoksyczności, wydłużenie odcinka QT	Zaleca się unikać jednoczesnego stosowania. Jeżeli jest to niemożliwe należy rozważyć pominięcia dawki TAC w dniu

<p>(telitromycyna, troleandomycyna, klaritromycyna, jozamycyna), inhibitory proteazy HCV (telaprewir, boceprewir i połączenie ombitaswiru i parytaprewiru z rytonawirem, w skojarzeniu z dazabuwirem lub bez), nefazodon, kobicystat, inhibitory kinazy idelalizyb, cerytynib, antybiotyki makrolidowe (erytromycyna)</p>		<p>rozpoczęcia podawania silnego inhibitora. Należy wznowić stosowanie TAC następnego dnia w zmniejszonej dawce w oparciu o stężenie TAC we krwi. Schemat dawkowania TAC powinny być zindywidualizowane-TMD. Należy ściśle monitorować czynność nerek i EKG</p>
<p>Umiarkowane lub słabe inhibitory CYP3A4 : leki przeciwgrzybicze (flukonazol, zawukonazol, klotrymazol, mikonazol), antybiotyki makrolidowe (azitromycyna), blokery kanału wapniowego (nifedypina, nikardypina, diltiazem , werapamil), amiodaron, danazol, etynyloestradol, lanzoprazol, omeprazol, leki przeciwko wirusowi HCV elbaswir/grazoprewir i glekaprewir/pibrentaswir, leki przeciwko wirusowi CMV letermowir orza inhibitory kinazy tyrozynowej nilotynib, kryzotynib, ,imatynib , wyciągi z cytryńca chińskiego (Schisandra sphenanthera)</p>	<p>Możliwość zwiększenia najmniejszego skutecznego stężenia TAC w pełnej krwi i zwiększenie ryzyka ciężkich działań niepożądanych (neurotoksyczności , wydłużenia odcinka QT)</p>	<p>Monitorować najmniejsze skuteczne stężenie TAC w pełnej krwi już od pierwszych dni jednoczesnego podawania. Ściśle monitorować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT i inne skutki uboczne.</p>
<p>Silne induktory CYP3A4: ryfampycyna, fenytoina, karbamazepina, apalutamid, enzalutamid, mitotan , ziele dziurawca zwyczajnego (Hypericum perforatum)</p>	<p>Zmniejszenie stężenia TAC w pełnej krwi i zwiększone ryzyko odrzucenia przeszczepu.</p>	<p>Zaleca się unikać jednoczesnego stosowania. Jeżeli nie można tego uniknąć należy zwiększyć dawkę TAC w oparciu o</p>

		zindywidualizowaną ocenę stężenia i jego monitorowanie. Po zakończeniu stosowania induktora CYP3A4 konieczne może być stopniowe dostosowywanie dawki TAC. Należy ściśle monitorować czynność przeszczepu.
Umiarkowane induktory CYP3A4 : metamizol, fenobarbital, izoniazyd, ryfabutyna, efawirenz, etrawiryna, newirapina Słabe induktory CYP3A4: flukloksacylina	Możliwość zmniejszenia najmniejszego skutecznego stężenia TAC w pełnej krwi i zwiększenie ryzyka odrzucenia	Monitorować stężenia TAC w pełnej krwi , w razie potrzeby zwiększyć dawkę . Ściśle monitorować czynność przeszczepu.
Kasprofungina	Możliwość zmniejszenia stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększenie ryzyka odrzucenia przeszczepu.	Monitorować stężenia TAC w pełnej krwi , w razie potrzeby zwiększyć dawkę . Ściśle monitorować czynność przeszczepu
Kannabidiol (inhibitor P-gp)	Zwiększenie biodostępności TAC , poprzez hamowanie glikoproteiny P w jelitach	Kontrolować stężenie minimalne TAC we krwi pełnej i w razie konieczności zmodyfikować dawkę. Monitorować działania niepożądane.
Leki o silnym powinowactwie do białek osocza: NLPZ, doustne leki przeciwzakrzepowe, doustne leki przeciwcukrzycowe	Takrolimus w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (wyparcie leków o mniejszym powinowactwie)	Monitorować stężenie minimalne TAC we krwi pełnej i w razie konieczności dostosować dawkę.
Leki prokinetyczne: metoklopramid, cymetydyna, wodorotlenek magnezu i wodorotlenek glinu	Możliwość zwiększenia najmniejszego skutecznego stężenia TAC w pełnej krwi i zwiększenie ryzyka ciężkich działań niepożądanych (neurotoksyczności , wydłużenia odcinka QT)	Monitorować najmniejsze skuteczne stężenie TAC w pełnej krwi i w razie potrzeby zmniejszyć dawkę.

		Należy ściśle monitorować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT
Podtrzymujące dawki kortykosteroidów	Możliwość zmniejszenia stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększenie ryzyka odrzucenia przeszczepu	Monitorować stężenia TAC w pełnej krwi , w razie potrzeby zwiększyć dawkę . Ściśle monitorować czynność przeszczepu
Duża dawka prednizolonu lub metyloprednizolonu	Zwiększenie lub zmniejszenie TAC we krwi po podaniu w leczeniu ostrego odrzucenia	Monitorować stężenia TAC w pełnej krwi , w razie potrzeby dostosować dawkę .
Bezpośrednio działająca terapia przeciwwirusowa (DAA)	Wpływ na farmakokinetykę TAC poprzez zmiany czynności wątroby (zwiększenie lub zmniejszenie stężenia TAC)	Monitorować stężenia TAC w pełnej krwi , w razie potrzeby dostosować dawkę

Należy zaznaczyć , że jednoczesne podawanie takrolimusu z inhibitorem m-TOR (sirolimus, ewerolimus) może zwiększać ryzyko wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej (w tym zespołu hemolityczno-mocznicowego i zakrzepowej płamicy małopłytkowej[11].

Stosowanie takrolimusu może powodować bądź nasilać wcześniej istniejącą hiperkaliemię dlatego podczas leczenia należy unikać dużych dawek potasu lub leków moczopędnych oszczędzających potas (amilorid, triamteren lub spironolakton). W trakcie terapii zaleca się ściśle monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi[11].

Ponadto Takrolimus jako inhibitorem izoenzymu CYP3A4 wpływa na metabolizm produktów leczniczych metabolizowanych przy udziale tego izoenzymu. Wykazano, że takrolimus zwiększa stężenie fenytoiny we krwi oraz wydłuża okres półtrwania cyklosporyny. Może również zmniejszać klirens leków antykoncepcyjnych[11].

4.2. Cyclosporyna

Cyklosporyna (znana również jako cyklosporyna A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów. Hamuje rozwój odczynów odporności komórkowej, a także wytwarzanie przeciwciał zależne od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokin, w tym interleukiny 2 (czynnika wzrostu limfocytów T, TCGF). Sądzi się, że cyklosporyna blokuje limfocyty w stanie spoczynku w fazie G0 lub G1 cyklu komórkowego i hamuje stymulowane przez antygen uwalnianie limfokin przez pobudzone limfocyty T. Wykazano, że cyklosporyna działa swoiście i odwracalnie na limfocyty, a w odróżnieniu od leków cytostatycznych nie tłumi czynności krwiotwórczej i nie wpływa na czynność fagocytów. Hamuje humoralne i komórkowe reakcje odpornościowe, modyfikuje przewlekłe procesy zapalne.

Cyklosporyna po doustnym podaniu osiąga maksymalne stężenie we krwi w ciągu 1-6 godzin a bezwzględna dostępność biologiczna wynosi wówczas 20 do 50%. Należy zaznaczyć, że podanie cyklosporyny wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem powoduje zmniejszenie wartości AUC i Cmax o około 13 - 33%.

Cyklosporyna ulega dystrybucji głównie do tkanek poza krwią, a jej średnia pozorna objętość dystrybucji wynosi 3,5 l/kg. We krwi, 33 do 47% znajduje się w osoczu, 4 do 9% w limfocytach, 5 do 12% w granulocytach i 41 do 58% w krwinkach czerwonych. W osoczu około 90% cyklosporyny jest związane z białkami, głównie z lipoproteinami.

Metabolizm cyklosporyny zachodzi głównie w wątrobie za pośrednictwem cytochromu P450 (CYP3A4), a główne szlaki metaboliczne to mono- i dihydroksylacja oraz N-demetylacja w różnych miejscach cząsteczki. W tym miejscu należy zaznaczyć, że cyklosporyna metabolizowana jest do ok. 15 metabolitów a wszystkie zidentyfikowane do tej pory metabolity zawierają nienaruszoną strukturę peptydową związku macierzystego; (niektóre z nich wywierają słabe działanie immunosupresyjne). Okres półtrwania nie zależy od dawki i drogi podania wynosi 19h. Eliminacja leku następuje głównie z żółcią, a jedynie 6% dawki podanej doustnie wydalane jest z moczem (w tym tylko 0,1% w postaci niezmienionej)[9,19].

Wskazania: zapobieganie odrzucania allogenicznych przeszczepów(nerek, wątroby, serca, płuc, trzustki, szpiku), przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD), zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie rogówki i spojówki, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca, astma, atopowe zapalenie skóry, schorzenia układowe[9,18,19].

Interakcje cyclosporyny

Różne związki mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie cyclosporyny w osoczu lub krwi pełnej, zwykle poprzez hamowanie lub indukcję enzymów biorących udział w metabolizmie cyclosporyny, zwłaszcza CYP3A4. Ponieważ cyclosporyna jest również inhibitorem zarówno

CYP3A4 jak i transportera wielolekowego, glikoproteiny P oraz białek transportujących aniony organiczne -OATP, może zwiększać osoczowe stężenia innych podawanych jednocześnie leków będących substratami tego enzymu i/ lub transporterów[1,9].

- **leki, które powodują zmniejszenie stężenia cyclosporyny**

Wszystkie induktory CYP3A4 i/lub glikoproteiny P będą zmniejszać stężenie cyclosporyny. Przykładami leków zmniejszających stężenie cyclosporyny są: barbiturany, karbamazepina, okskarbamazepina, fenytoina, nafcylina, tyklopidyna, terbinafina, ryfampicyna czy metamizol[9,10].

Należy również pamiętać, iż produkty zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) poprzez indukcję enzymatyczną zmniejszają stężenie cyclosporyny i w rezultacie osłabiają działanie leku[1,9,10].

- **leki, które powodują zwiększenie stężenia cyclosporyny**

Do leków powodujących zwiększenie stężenia cyclosporyny należą wszystkie inhibitory CYP3A4 i/lub glikoproteiny P. Przykładami są:

- Nikardypina, metoklopramid, estrogeny stosowane zarówno w doustnej antykoncepcji hormonalnej jak i hormonalnej terapii zastępczej, metyloprednizolon w dużych dawkach, allupuryinol, kwas cholowy i jego pochodne, leki z grupy inhibitorów proteazy, imatynib, kolchicina, nefazodon[1,9,10]
- Antybiotyki makrolidowe – azitromycyna zwiększa stężenie cyclosporyny o około 20%, erytromycyna natomiast może 4-7 krotnie zwiększać ekspozycję AUC cyclosporyny powodując toksyczne działanie na nerki.[1,9].
- Antybiotyki azolowe : ketokonazol, flukonazol, worykonazol mogą ponad dwukrotnie zwiększać ekspozycję AUC cyclosporyny.
- Leki p/arytmiczne -werapamil może zwiększać stężenie cyclosporyny we krwi od 2-3 razy, natomiast diltiazem w dawkach 90mg/dobę nawet o 50%. Należy spodziewać się, że amiodaron oprócz zwiększenia stężenia cyclosporyny zwiększa również stężenie kreatyniny. Ponieważ amiodaron cechuje bardzo długi okres półtrwania (ok. 50 dni) interakcja ta może występować przez dłuższy czas po odstawieniu[9].
- Sok grejpfrutowy- zawiera flawonoidy (m.im. naringeninę), hamujące metabolizm pierwszego przejścia w jelicie co zwiększa dostępność biologiczną cyclosporyny nasilając jej działanie[1,9,10].

Ze względu na zwężenie naczyń krwionośnych w nerkach i działanie nefrotoksyczne cyclosporyny[6,18] , należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania z innymi lekami o działaniu nefrotoksycznym takimi jak: aminoglikozydy , amfoterycyna B, cyprofloksacyna, wankomycyna, trimetoprym + sulfametoksazol, pochodne kwasu fibrynowego (np.bezafibrat, fenofibrat), niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym diklofenac, naproxen, sulindak), melfalan, antagoniści receptora histaminowego H2 czy metotrexat. Podczas jednoczesnego stosowania cyclosporyny i leku wywierającego synergistyczne działanie toksyczne na nerki należy prowadzić ścisłą kontrolę ich czynności a w przypadku istotnych zaburzeń w czynności nerek należy zmniejszyć dawkę.

Ze względu na ryzyko toksycznego wpływu na nerki i interakcji farmakokinetycznych za pośrednictwem CYP3A4 i/ lub P- gp, należy unikać jednoczesnego podawania cyclosporyny i takrolimusu. [1,9].

- **Wpływ cyclosporyny na inne leki**

Cyclosporyna jako inhibitor CYP3A4, transportera wielolekowego glikoproteiny P i białek transportujących aniony organiczne (OATP) równocześnie podawana z lekami będącymi substratami CYP3A4 ,P-gp i OATP ,może zwiększać osoczowe stężenie jednocześnie stosowanych leków. Cyclosporyna może zmniejszać klirens digoksyny, kolchicyny, inhibitorów HMG-CoA (statyn) i etopozyny. W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania cyclosporyny z wyżej wymienionymi lekami , niezbędne jest prowadzenie ścisłej obserwacji klinicznej. Podczas jednoczesnego stosowania cyclosporyny , dawkowanie statyn należy zmniejszyć , gdyż wzrost stężenia statyn w surowicy zwiększa ryzyko miotoksyczności[10]. Leczenie statynami należy wstrzymać lub całkowicie przerwać u pacjentów z objawami miopatii lub u pacjentów z czynnikami ryzyka predysponującymi ich do ciężkiego uszkodzenia nerek w wyniku rozpadu mięśni prążkowanych[9].

Potwierdzono również ,że jednoczesne podawanie cyclosporyny z nifedypiną może powodować nasilenie przerostu dziąseł, natomiast z repaglinidem zwiększa ryzyko hipoglikemii[9].

Cyclosporyna stosowana razem z lekami przeciwzakrzepowymi (dabigatran, apiksaban , rywaroksaban) , poprzez hamujące działanie na glikoproteinę -P powoduje zwiększenie stężenia tych leków co zwiększa ryzyko krwawień[10].

Wykazano, że jednoczesne podawanie diklofenaku i cyclosporyny powoduje zwiększenie biodostępności diklofenaku, co najprawdopodobniej jest spowodowane zmniejszeniem efektu pierwszego przejścia.

Jednoczesnego stosowanie cyclosporyny oraz leków zawierających lub oszczędzających potas(inhibitory konwertazy angiotensyny, leków moczopędnych oszczędzających potas, , antagonistów receptora angiotensyny II) może skutkować znacznym wzrostem potasu w surowicy krwi [9].

U pacjentów onkologicznych otrzymujących jednocześnie dożylnie antybiotyki antracyklinowe (dokсорubicyna, mitoksantron, daunorubicynę) i bardzo duże dawki cyclosporyny zaobserwowano zwiększenie ekspozycji na antybiotyki antracyklinowe [9].

4.3. Mykofenolan mofetylu

Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem kwasu mykofenolowego (MPA), który jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu, dlatego hamuje syntezę „de novo” nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. W związku z tym, że proliferacja limfocytów T i B jest wybitnie uzależniona od syntezy „de novo” puryn, podczas gdy inne rodzaje komórek mogą wykorzystywać szlaki alternatywne, cytostatyczne działanie MPA na limfocyty jest silniejsze niż na inne komórki. Lek wykazuje względnie wybiórcze działanie wobec limfocytów T i B, hamując ich proliferację stymulowaną antygenem, mitogenami i cytokinami , nie wpływa natomiast na syntezę cytokin.

Mykofenolan mofetylu podany doustnie podlega szybkiemu, znacznemu wchłanianiu i jest całkowicie metabolizowany do aktywnego metabolitu -kwasu mykofenolowego(MPA). Immunosupresyjne działanie mykofenolanu mofetylu jest skorelowane ze stężeniem MPA. Średnia biodostępność mykofenolanu mofetylu podanego doustnie wynosi 94% w stosunku do mykofenolanu mofetylu podanego dożylnie. Jednoczesne spożywanie pokarmu nie wywiera wpływu na stopień wchłaniania mykofenolanu mofetylu lecz , maksymalne stężenie MPA (Cmax) jest zmniejszone o 40% w jego obecność. MPA w istotnych klinicznie stężeniach wiąże się z albuminami osocza w 97% . Jego metabolizm zachodzi głównie z udziałem glukuronylotransferazy do fenolowego glukuronidu MPA (MPAG), który nie jest farmakologicznie aktywny. Większość (około 87%) podanej dawki jest wydalana w moczu w postaci MPAG. Niewielka ilość leku (< 1% dawki) jest wydalana w postaci MPA w moczu. Okres półtrwania wynosi 18h[12,18,19]

Wskazania: zapobieganie ostremu odrzuceniu przeszczepów narządów litych(tj. wątroba, nerki), toczniowe zapalenie nerek, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zapalna jelit , niektóre schorzenia dermatologiczne[12,13,18,19]

Interakcje mykofenolanu mofetylu

- Podczas jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu i leków zobojętniających (wodorotlenek magnezu czy glinu) oraz inhibitorów pompy protonowej (lanzoprazol pantoprazol) obserwowano zmniejszenie ekspozycji na kwas mykofenolowy.
- Podczas podawania mykofenolanu mofetylu razem z acyklowirem obserwowano większe stężenia acyklowiru.
- Produkty lecznicze wpływające na recyrkulację jelitowo-wątrobową (kolestyramina, cyclosporyna A, antybiotyki eliminujące bakterie wytwarzające beta-glukuronidazę w jelicie tj. aminoglikozydy, cefalosporyny, fluorochinolony i penicyliny) mogą zmniejszać skuteczność mykofenolanu mofetylu.
- Gancyklowir stosowany łącznie z MPAG zwiększa stężenie mykofenolanu mofetylu. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania i monitorować stan pacjentów.
- Jednoczesne podawanie mykofenolanu mofetylu i ryfampycyny powoduje zmniejszenie o 18% do 70% ekspozycji AUC_{0-12h} na MPA. W celu utrzymania skuteczności klinicznej konieczne jest zatem monitorowanie ekspozycji na MPA celem dostosowania dawki.
- Podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z sewelamerem obserwowano zmniejszenie wartości C_{max} i AUC_{0-12h} dla MPA odpowiednio 30% i 25%. Pomimo, iż nie zaobserwowano istotnych następstw klinicznych (np. odrzucenie przeszczepu) zaleca się podawanie mykofenolanu mofetylu co najmniej jedną godzinę przed lub trzy godziny po przyjęciu sewelameru w celu zminimalizowania wpływu na wchłanianie MPA.
- Podczas stosowania mykofenolanu mofetylu z takrolimusem u chorych po przeszczepieniu wątroby wartości AUC i C_{max} dla MPA nie zostały istotnie zmienione, natomiast AUC dla takrolimusu może ulec zwiększeniu nawet o 20% ; u chorych po przeszczepieniu nerki nie odnotowano zmian w AUC dla takrolimusu[10,12,13].
- Produkty lecznicze wpływające na proces glukuronidacji (izawukonazol, telmisartan) stosowane razem z mykofenolanem mofetylu, mogą powodować zmianę na ekspozycję MPA.. Podczas jednoczesnego stosowania z izawukonazolem zaobserwowano zwiększenie o 35% wartości $AUC_{0-\infty}$ dla MPA. Jednoczesne stosowanie telmisartanu i mykofenolanu mofetylu powodowało zmniejszenie stężenia MPA o około 30%[12,13,19].

4.4. Syrolimus

Syrolimus hamuje wydzielanie przeciwciał przez limfocyty B oraz aktywację i proliferację limfocytów T indukowaną przez cytokiny (interleukina-2, -4 i -15). Lek wiąże się z krążącą immunofiliną FK-506 wiążącą białko 12, w wyniku czego powstaje aktywny kompleks, który hamuje aktywność kinazy mTOR, a jej blokada ostatecznie prowadzi do zahamowania proliferacji limfocytów T zależnych od interleukin. Ostatecznym wynikiem tego działania jest zahamowanie aktywacji limfocytów, prowadzące do immunosupresji

Syrolimus po podaniu doustnym, osiąga maksymalne stężenie w surowicy w ciągu godziny po podaniu pierwszej dawki oraz w ciągu dwóch godzin po podaniu kolejnych. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu zmieniają dostępność biologiczną leku (zmniejszenie C_{max} o 34%, 3,5 krotnie wydłużają T_{max}). Jego okres półtrwania wynosi 60 h. W bardzo dużym odsetku lek jest metabolizowany na drodze O-demetylacji i/lub hydroksylacji. We krwi stwierdza się siedem głównych metabolitów, w tym pochodnej hydroksylowej, demetylowej i hydroksydemetylowej. We krwi pełnej u ludzi sirolimus występuje głównie w postaci niezmienionej, która decyduje o 90% aktywności immunosupresyjnej leku. Lek w ok. 90% wydalany jest z kałem [19,20].

Wskazania: zapobieganie odrzucenia allogenicznych przeszczepów nerki, zapalenie błony naczyniowej oka, schorzenia dermatologiczne, zmniejszenie restenozy (pokrycie stentów wieńcowych) [19,20].

Interakcje sirolimusu

- Podawanie wielokrotnych dawek erytromycyny i roztworu doustnego syrolimusa znacząco zwiększało szybkość i stopień wchłaniania obu produktów leczniczych.
- Inhibitory CYP3A4 mogą zmniejszać metabolizm syrolimusa i zwiększać jego stężenia we krwi np. antagonyści wapnia: nikardypina; leki przeciwgrzybicze: klotrimazol, flukonazol, itrakonazol, worykonazol, ketokonazol; antybiotyki: troleandomycyna, klaritromycyna inne substancje: bromokryptyna, cymetydyna, danazol; inhibitory proteazy
- Wykazano, że podawanie wielokrotnych dawek ryfampicyny zwiększyło klirens ewerolimusa o około 5,5 razy a C_{max} zmniejszyło się o 71%.
- Induktory CYP3A4 mogą zwiększać metabolizm syrolimusa i zmniejszać jego stężenia we krwi (np. ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*); leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina.
- Cyklosporyna A w znaczącym stopniu zwiększała szybkość i stopień wchłaniania syrolimusa. Podawanie syrolimusa równocześnie z CsA powodowało zwiększenie wartości AUC (zwiększenie wartości C_{max} i T_{max}), w przypadku jednoczesnego stosowania, syrolimus należy podać 4 godziny po cyclosporynie

- Sok grejpfrutowy zmniejsza metabolizm sirolimusu przy udziale CYP3A4 i dlatego należy unikać łącznego stosowania
- Syrolimus może osłabiać skuteczność szczepień wykonanych w okresie jego stosowania.
- Nie stwierdzono znaczących klinicznie interakcji farmakokinetycznych między syrolimusem i którąkolwiek z następujących substancji: acyklowir, atorwastatyna, digoksyna, glibenklamid, metyloprednisolon, nifedypina, prednisolon i trimetoprym z sulfametoksazolem[19,20].

4.5. Ewerolimus

Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy m TORC1. Prowadzi to do zaburzenia translacji i syntezy białek, uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie.

Po podaniu doustnym maksymalne stężenie ewerolimusa występuje po 1-2h . Wiąże się on w ok. 74% z białkami osocza. Metabolizowany jest przy udziale CYP3A4 oraz białka wielolekowej oporności glikoproteiny P do najprawdopodobniej nieaktywnych metabolitów. Wydalanie następuje w postaci metabolitów w 80% z kałem i niewielkiej ilości 5% z moczem.

Wskazania: Profilaktyka odrzucania przeszczepu nerek, serca, wątroby, gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy(SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (TSC) , niektóre nowotwory[19,21].

Interakcje ewerolimusu

Ewerolimus jest substratem dla glikoproteiny P (PgP) - pompy wyptywowej (efflux pump) dla wielu leków. Z tego względu, wchłanianie, a następnie wydalanie ewerolimusu po podaniu układowym może ulegać zaburzeniu przez inne leki, wpływające na CYP3A4 i (lub) glikoproteinę P. W tabeli 5 zestawiono najczęstsze interakcje ewerolimusu.

Tabela 5 . Interakcje ewerolimusu [21]

Substancja czynna w zależności od interakcji	Interakcja – zmiana w stosunku średnich geometrycznych AUC/Cmax ewerolimusu (obserwowany zakres)	Zalecenia dotyczące leczenia skojarzonego
Ketokonazol	AUC ↑15,3-krotnie (zakres 11,2-22,5) Cmax ↑4,1-krotnie (zakres 2,6-7,0)	Jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4/PgP nie jest zalecane, chyba że korzyści przewyższają ryzyko.
Itrakonazol, posakonazol, worikonazol, Telitromycyna, klarytromycyna, Rytonawir, atazanawir, sakwinawir, darunawir, indinawir, nelfinawir, nefatozon	Należy spodziewać się dużego zwiększenia stężenia ewerolimusu.	Jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4/PgP nie jest zalecane, chyba że korzyści przewyższają ryzyko.
Umiarkowane inhibitory CYP3A4/PgP		
Erytromycyna	AUC ↑4,4-krotnie (zakres 2,0-12,6) Cmax ↑2,0-krotnie (zakres 0,9-3,5)	Za każdym razem, kiedy inhibitory CYP3A4/PgP są stosowane jednocześnie oraz po ich odstawieniu należy monitorować najmniejsze stężenia ewerolimusu we krwi pełnej. Należy zachować ostrożność, jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 lub inhibitorów PgP.
Imatynib	AUC ↑3,7-krotnie Cmax ↑2,2-krotnie	
Werapamil	AUC ↑3,5-krotnie (zakres 2,2-6,3) Cmax ↑2,3-krotnie (zakres 1,3-3,8)	
Cyclosporyna doustna	AUC ↑2,7-krotnie (zakres 1,5-4,7) Cmax ↑1,8-krotnie (zakres 1,3-2,6)	

Fluconazol, diltiazem, nikardypina, dronedaron, amprenawir, fosamprenawir	Należy spodziewać się zwiększonej ekspozycji na lek.	Jak powyżej
Sok z grejpfruta lub inne pokarmy wpływające na CYP3A4/PgP	Należy spodziewać się zwiększonej ekspozycji na lek (znaczne zróżnicowanie wpływu).	Należy unikać jednoczesnego przyjmowania.
Silne i umiarkowane induktory CYP3A4		
Rifampycyna	AUC ↓63% (zakres 0-80%) Cmax ↓58% (zakres 10-70%)	Jednoczesne podawanie silnych induktorów CYP3A4 nie jest zalecane, chyba że korzyści przewyższają ryzyko
Ryfabutyna, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, efawirenz, newirapina	Należy spodziewać się zmniejszonej ekspozycji na lek	Za każdym razem, kiedy inhibitory CYP3A4/PgP są stosowane jednocześnie oraz po ich odstawieniu należy monitorować najmniejsze stężenia ewerolimusu we krwi pełnej
Ziele dziurawca (Hypericum perforatum)	Należy spodziewać się znacznego zmniejszenia ekspozycji na lek	Podczas leczenia ewerolimusem nie należy stosować preparatów zawierających ziele dziurawca.

4.6. Interakcje glikokortykosteroidów (GKS)

Glikokortykosteroidy są ważnymi lekami w leczeniu immunosupresyjnym u pacjentów po transplantacji . Uważa się , że GKS zakłócają cykl komórkowy aktywowanych komórek limfoidalnych[18].

Występujące w praktyce klinicznej interakcje glikokortykosteroidów powstają zarówno w mechanizmie farmakokinetycznym jak i farmakodynamicznym , a ich ryzyko ściśle zależy od profilu farmakologicznego leku (efekt mineralokortykoidowy, działanie przeciwzapalne) oraz jego parametrów farmakokinetycznych.

Należy zawsze pamiętać , że podczas jednoczesnego stosowania prednizolonu lub metyloprednizolonu z cyclosporyną pacjent nie może jednocześnie stosować leków, które obniżają próg drgawkowy takich jak: inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, klozapiny , tramadolu, bupropionu czy winpocetyny. Należy również unikać preparatów zawierających wyciągi z miłorzębu japońskiego czy żeń-szenia[10].

Najważniejsze interakcje , jakie mogą wystąpić u pacjentów stosujących politerapię podczas przyjmowania prednizolonu lub metyloprednizolonu wymieniono w tabeli 6, deksametazonu w tabeli 7[2,10].

Tabela 6. Interakcje prednizolonu i metyloprednizolonu

lek (grupa leków) wchodząca w interakcje	kliniczne skutki interakcji
Inhibitory CYP 3A4	Zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych glikokortykosteroidów , wzrost ryzyka wystąpienia supresji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	Umiarkowany wzrost ryzyka wystąpienia krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego
Leki przeciwzakrzepowe również leki z grupy NOAC (dabigatran, rywaroksaban, apiksaban)	Oślabienie działania przeciwzakrzepowego przez indukcję CYP3A4
Doustne leki przeciwcukrzycowe , głównie pochodne sulfonilomocznika	Zmniejszenie efektu hipoglikemizującego
Diuretyki pętlowe i tiazydowe	Zwiększenie ryzyka wystąpienia hipokaliemii, wzrost ryzyka wystąpienia hiperglikemii w przypadku stosowania z diuretykami tiazydowymi
Digoksyna	Wzrost ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca , ze względu na możliwość indukowania hipokaliemii przez GKS

Fluorochinolony stosowane systemowo	Wzrost ryzyka wystąpienia tendinopatii, w szczególności pęknięcia ścięgna Achillesa
Cyclosporyna	Wzrost ryzyka wystąpienia drgawek

Tabela 7. Interakcje deksametazonu

lek (grupa leków) wchodząca w interakcje	kliniczne skutki interakcji
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	Zwiększenie ryzyka wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego(deksametazon ze względu na brak działania mineralokortykoidowego wykazuje najmniejsze)
Doustne leki przeciwcukrzycowe (głównie pochodne sulfonilomocznika)	Zmniejszenie efektu hipoglikemizującego
Leki przeciwzakrzepowe oraz leki z grupy doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K(dabigatran, rywaroksaban, apiksaban)	Oslabienie działania przeciwzakrzepowego; deksametazon indukując aktywność CYP3A4, może przyspieszać metabolizm rywaroksabanu i apiksabanu
Leki będące induktorami CYP3A4	Przyspieszenie metabolizmu deksametazonu
Diuretyki pętlowe	Nasilenie utraty potasu

Inne leki immunosupresyjne

4.7. Methotrexat

Metotreksat (4-amino-10-metylo kwas foliowy) jest antagonistą kwasu foliowego, inhibitorem reduktazy dihydrofolianowej – enzymu katalizującego przejście dihydrofolianu w biologicznie czynny kwas tetrahydrofoliowy. Hamowanie różnych procesów metabolicznych zaburza procesy tworzenia DNA, RNA oraz kluczowych białek komórkowych. Metotreksat jest substancją swoistą fazowo, której główne działanie jest ukierunkowane na fazę S mitozy komórkowej.

Metotreksat w dawce 30 mg/m² lub mniejszej szybko i całkowicie się wchłania a jego biodostępność w podanych dawkach doustnych jest wysoka (80–100%) Wysycenie mechanizmów transportowych zaczyna się przy dawkach większych niż 30 mg/m². Lek osiąga maksymalne stężenie w surowicy w ciągu 1-2 godzin. Wchłanianie dawek przekraczających 80 mg/m² nie jest już całkowite. Około połowy wchłoniętego metotreksatu wiąże się odwracalnie z białkami surowicy, jednak ulega szybkiej dystrybucji do tkanek. Eliminacja następuje w trzech fazach. Wydalanie następuje głównie

przez nerki ,około 41% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem w ciągu pierwszych sześciu godzin. Niewielka część dawki jest wydalana z żółcią w tzw.krążeniu jelitowo – wątrobowym. Okres połowicznej eliminacji wynosi około 3–10 godzin po podaniu małej dawki i 8–15 godzin po podaniu dużej dawki. Stężenie metotreksatu w surowicy i tkankach może szybko wzrosnąć w przypadku, gdy zaburzona jest czynność nerek[14,19].

Wskazania: Skojarzone leczenie wielolekowe nowotworów złośliwych i ostrych białaczek, choroby autoimmunologiczne np. reumatoidalne zapalenie stawów, oporna na leczenie uogólniona postać łuszczycy popospolitej włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów[14,19].

Interakcje metotreksatu (MTX)

- Doustne antybiotyki (tetracykliny, chloramfenikol i niewchłanialne antybiotyki o szerokim spektrum działania) mogą zmniejszać jelitowe wchłanianie metotreksatu i osłabić jego działanie.
- Metotreksat stosowany w dużej dawce i w skojarzeniu z nefrotoksycznym lekiem stosowanym w chemioterapii (np. cisplatyną) nasila nefrotoksyczność (uszkodzenie kanalików nerkowych)
- Szczególną ostrożność należy zachować podczas obserwacji pacjentów leczonych metotreksatem w skojarzeniu z azatiopryną lub retinoidami ze względu na wzrost ryzyka uszkodzenia wątroby.
- Produkty witaminowe zawierające kwas foliowy lub jego pochodne mogą wywoływać zmianę reakcji terapeutycznej na metotreksat.
- Podczas równoczesnego stosowania triamterenu i metotreksatu stwierdzono zahamowanie czynności szpiku kostnego i obniżenie stężenia folianów.
- Metotreksat zwiększa stężenia w osoczu merkaptopuryny. Jednoczesne stosowanie metotreksatu i merkaptopuryny może w związku z tym powodować konieczność korekty dawkowania.
- Cyklosporyna może nasilać skuteczność i toksyczność metotreksatu. Istnieje ryzyko nadmiernej immunosupresji oraz ryzyko limfoproliferacji po równoczesnym zastosowaniu tego leku.
- Istnieje duże ryzyko zaostrzenia drgawek gdy metotrexat stosowany jest równocześnie z fenytoiną (związanych ze zmniejszeniem wchłaniania fenytoiny z przewodu pokarmowego przez MTX) lub ryzyko pogłębienia toksyczności lub utraty skuteczności MTX z powodu zwiększenia metabolizmu wątrobowego przez fenytoinę.
- Podawanie metotreksatu i inhibitorów pompy protonowej (omeprazolu, pantoprazolu, lanzoprazolu) może prowadzić do wydłużenia eliminacji metotreksatu przez nerki i zwiększać w ten sposób jego stężenie w osoczu i działania toksyczne.

- Jednoczesne podawanie pewnych NLPZ i metotreksatu w dużej dawce prowadzi do zwiększenia i przedłużenia utrzymywania się stężenia tego ostatniego w surowicy oraz do zwiększenia toksycznego wpływu leku na przewód pokarmowy i układ krwiotwórczy
- Podczas jednoczesnego stosowania leflunomidu z metotreksatem może istnieć zwiększone ryzyko pancytopenii.
- Probenecyd i słabe kwasy organiczne, takie jak diuretyki pętlowe, a także pirazole zmniejszają wydalanie kanalikowe, poprzez konkurencyjne hamowanie wydalania MTX co nasila jego działanie i toksyczność .
- Hydrokortyzon, prednizon , cefalotyna zastosowane jednocześnie z methotrexatem zmniejszają jego wychwyty komórkowy a tym samym osłabiają działanie
- L-asparaginaza działa antagonistycznie w stosunku do jednocześnie podawanego metotreksatu
- Kolestyramina może zwiększyć pozanerkową eliminację metotreksatu w wyniku zakłócenia krążenia wątrobowego.
- Leki znieczulające zawierające tlenek azotu zwiększają wpływ metotreksatu na metabolizm kwasu foliowego i powodują ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego o trudnym do przewidzenia nasileniu oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Działanie to można zmniejszyć podając folinian wapnia.
- Regularne spożywanie alkoholu lub przyjmowanie produktów leczniczych o działaniu toksycznym na wątrobę (tj. leflunomid, sulfasalazyna itp.) zwiększa ryzyko hepatotoksycznego działania metotreksatu. Należy ściśle kontrolować stan pacjentów, którzy muszą przyjmować podczas leczenia metotreksatem produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym.
- Penicyliny i sulfonamidy mogą w pojedynczych przypadkach zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu, powodując w ten sposób zwiększenie jego stężenia w surowicy i toksyczne działanie na układ krwiotwórczy i pokarmowy
- Cyprofloksacyna zmniejsza kanalikowe wydzielanie metotreksatu, dlatego przebieg skojarzonego leczenia należy uważnie monitorować
- Jednoczesne stosowanie pirymetaminy lub kotrimoksazolu z metotreksatem może spowodować pancytopenię, prawdopodobnie w wyniku dodatkowego hamowania aktywności reduktazy kwasu dihydrofoliowego
- Radioterapia w trakcie leczenia metotreksatem może zwiększyć ryzyko martwicy tkanek miękkich i kości
- Jednoczesne stosowanie metotreksatu i cytarabiny może zwiększyć ryzyko ciężkich neurologicznych działań niepożądanych, takich jak ból głowy, porażenie, śpiączka i epizody przypominające udar
- Stopień wiązania z albuminami metotrexatu może być zmniejszany przez substancje lecznicze o większym powinowactwie do białek osocza. Następujące leki mogą zwiększyć toksyczność metotreksatu w wyniku wypierania go z miejsc wiązania z białkami osocza: pochodne aminofenazonu, kwas p-aminobenzoowy, barbiturany, doksorubicyna, doustne środki antykoncepcyjne, fenylobutazon, fenytoina, probenecyd, salicylany,

sulfonamidy, tetracykliny i leki uspokajające. Leki te zwiększają dostępność biologiczną metotreksatu (pośrednie zwiększenie dawki) i mogą nasilić jego toksyczność. Przebieg skojarzonego leczenia należy uważnie monitorować[1,14,19].

4.8. Adalimumab

Humanizowane przeciwciało monoklonalne, skierowane przeciwko ludzkiemu czynnikowi martwicy nowotworu alfa (TNF- α), należącym do klasy IgG1. Adalimumab neutralizuje biologiczną aktywność TNF- α , wiążąc się zarówno z rozpuszczalnymi jednostkami, jak i śródbłonowym prekurem TNF- α (nie wiąże TNF- β - limfotoksyny). Wykazano, że adalimumab może prowadzić do niszczenia komórek produkujących TNF- α , poprzez wiązanie formy błonowej i aktywację układu dopełniacza[19].

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg wchłanianie i dystrybucja adalimumabu przebiegały wolno, a maksymalne stężenie w surowicy wystąpiło po około 5 dniach po podaniu. Biodostępność po podaniu s.c wynosiła 64%. Po podaniu i.v. w dawce 0,5-10mg/kg czas półtrwania wynosił 10-13 dni. Nie zaobserwowano kumulacji leku po wielokrotnym podaniu[17,19].

Wskazania: Reumatoidalne zapalenie stawów, wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, skąpostawowe zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, łuszczycy, ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych, nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka [17,19].

Interakcje adalimumabu

- Methotrxat zmniejsza eliminację adalimumaabu o 20%. Podawanie adalimumabu bez metotreksatu spowodowało zwiększenie tworzenia się przeciwciał, zwiększenie klirensu i zmniejszenie skuteczności adalimumabu.
- Adalimumab stosowany razem z innymi biologicznymi DMARD (np. anakinra i abatacept) lub innymi antagonistami TNF może powodować zwiększone ryzyko neuropenii i ciężkich zakażeń[17,19].

4.9. Etanercept

Etanercept jest rekombinowanym, fuzyjnym białkiem, którego cząsteczka (934 aminokwasy) składa się z dwóch identycznych łańcuchów będących zewnątrzkomórkowymi domenami receptora p75 dla czynnika martwicy nowotworu(TNF, TNF- α) przyłączonych do fragmentu Fc ludzkiego przeciwciała IgG. Każda cząstka etanerceptu wiąże dwie cząsteczki TNF jak i również limfotoksynę (białko zbliżone do TNF , wytwarzane głównie przez limfocyty).

Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co sprawia ,że TNF staje się biologicznie nieaktywny.

Etanercept może też modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez cytokiny, cząsteczki adhezyjne czy proteiny, które są indukowane lub regulowane przez TNF.

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Ulega powolnemu usuwaniu z organizmu – jego okres półtrwania jest długi i wynosi ok. 70h[19,22].

Wskazania: Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycy zwykła(plackowata), wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, skąpostawowe zapalenie stawów[19,22].

Interakcje etanerceptu

- U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie etanercept i anakinę zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko etanerceptem lub tylko anakiną
- Równoczesne podawanie etanerceptu i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.
- Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny i etanerceptu może skutkować zmniejszeniem liczby krwinek białych
- Nie należy stosować żywych szczepionek z etanerceptem
- W badaniach klinicznych nie zaobserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania etanerceptu z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem.
- Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji między lekami w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.[19,22].

5. Podsumowanie

Problem interakcji leków nabiera coraz większego znaczenia w praktyce klinicznej gdyż stanowią one złożony problem.

Stosując już dwa leki należy zawsze zakładać możliwość wystąpienia niekorzystnych interakcji.

W przypadku stosowania politerapii należy kojarzyć leki o najmniejszym ryzyku jej wystąpienia i nigdy nie należy jednocześnie stosować leków, które nie wykazują synergizmu lub addycji, a mogą potencjalizować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Należy pamiętać, że wystąpienie interakcji nie zawsze wiąże się z występowaniem działań niepożądanych. To, czy interakcja wystąpi i spowoduje niekorzystne efekty, zależy zarówno od czynników związanych z pacjentem (indywidualny klirens leku, genotyp, płeć, dieta czy choroby współistniejące) jak też czynników związanych z samym lekiem (dawka, sposób podawania, postać, kolejność podawania) [18].

Leki immunosupresyjne okazały się bardzo przydatne w minimalizowaniu wystąpienia nadmiernej lub niewłaściwej odpowiedzi immunologicznej i są obecnie powszechnie stosowane w wielu dyscyplinach medycyny takie jak: choroby wewnętrzne, transplantologia, alergologia, dermatologia, neurologia i okulistyka [15,18].

Podczas stosowania leków immunosupresyjnych zwiększa się ryzyko interakcji farmakokinetycznych, które są bardziej niebezpieczne i trudniejsze do przewidzenia.

Zmniejszenie, w następstwie wzajemnego działania, stężeń leków immunosupresyjnych poniżej zakresu terapeutycznego, może być przyczyną odrzucenia przeszczepu, zwiększenie natomiast- powodem nasilenia działań toksycznych, szczególnie nefro- i neurotoksyczności.

W praktyce klinicznej interakcje międzylekowe można i należy kontrolować poprzez prowadzoną terapię monitorowaną stężeniem leku a ich znajomość pozwala aktywnie zapobiegać powikłaniom polekowym co zwiększa skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.

6. Bibliografia

1. Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce klinicznej, red.K.Orzechowska-Juzwenko, Wrocław, Górnicki Wydawnictwo Medyczne,2020
2. Niekorzystne interakcje leków. Aspekty kliniczne i prawne, red. R. Tymiński, J. Woroń, Warszawa, Medical Tribune Polska, 2020
3. Farmacja kliniczna, Jaehde U., Radziwill R., Kloft C., red. wyd. pol. A. Wiela-Hojeńska, E. Grześkowiak, E. Jaźwińska-Tarnawska, Ł. Łapiński, A. Skowron, Wrocław, MedPharm Polska, 2014
4. Farmakologia po prostu. Red.R.Korbut, Kraków, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2009
5. Farmakologia tajemnice, red. R.Korbut, Kraków, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2009
6. Niepożądane działania leków, Iris Hinneburg , red. naukowa A.Wiela - Hojeńska;E.Jaźwińska-Tarnawska, Wrocław, MedPharm ,2019
7. Farmacja praktyczna, R. Jachowicz, Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2007
8. <https://wikipedia.org>
9. <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl> (Charakterystyka Produktu Leczniczego - Equoral)
10. Interakcje leków immunosupresyjnych- dlaczego są tak istotne w praktyce klinicznej?, J. Woroń, Forum Nefrologiczne, 2019, tom2,106-113
11. <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl> (Charakterystyka Produktu Leczniczego - Takrolimus Stada)
12. <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl> (Charakterystyka Produktu Leczniczego - Mycophenolate mofetil- Sandoz)
13. <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl> (Charakterystyka Produktu Leczniczego - Mycophenolate mofetil- Apotex)
14. <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl> (Charakterystyka Produktu Leczniczego - Metotrexat Ebewe)
15. Leki immunosupresyjne a nadciśnienie tętnicze. M Adamczak, A Więcek, Nadciśnienie tętnicze 2011,tom15, nr4,263-268
16. Najczęstsze niekorzystne interakcje leków w praktyce lekarza rodzinnego .J.Woroń ,Standardy Medyczne/Profilaktyka Zdrowotna,2016, tom 2,127-146.
17. <https://www.ema.europa.eu/pl/ducumenrs> (Charakterystyka Produktu Leczniczego- Hyrimoz)
18. Farmakologia ogólna i kliniczna. B.G.Katzung ,Masters S.B ,Trevor A.J, red.wyd pol. - Buczko W. ,Lublin , wyd. Czelej ,2012
19. Leki Współczesnej Terapii- encyklopedia wydanie XXII A.Podlewski, A.Chwalibogowska-Podlowska, Warszawa, Medical Tribune Polska, 2019
20. <https://leki.urpl.gov.pl> (Charakterystyka Produktu Leczniczego- Rapamune)
21. <https://leki.urpl.gov.pl> (Charakterystyka Produktu Leczniczego -Certican)

22. [https://www.ema.europa.eu/pl/documents\(Charakterystyka Produktu Leczniczego-Erelzi\)](https://www.ema.europa.eu/pl/documents(Charakterystyka Produktu Leczniczego-Erelzi))
23. <https://aptekaszpitalna.pl>