Vesetranszplantált betegek gyógyszer-gyógyszer interakcióinak vizsgálata

Előzmény, irodalmi háttér

Magyarországon minden tizedik embert érint valamilyen vesebetegség[1], és folyamatosan növekedik a krónikus veseelégtelen betegek száma. A vese részt vesz többek között a folyadékháztartás és a vérnyomás szabályozásában, a káros anyagok és melléktermékek eltávolításában, a hormonháztartásban és a gyógyszer metabolizmusban is. Így a nem megfelelő működése a vesének számos társbetegséget von maga után, amelynek kezeléséhez összetett gyógyszeres terápiára van szükség. A végstádiumú veseelégtelenség kezelésében a transzplantáció a dialízis kezeléshez képest jelentős mértében csökkenti a mortalitást és növeli a betegek életminőségét.[2] Azonban a transzplantáció nem jelent teljes megoldást a társbetegségek kezelésében, illetve a bevezetendő immunszupresszív terápia is nagyfokú odafigyelést igényel.

A vesetranszplantációval járó összetett gyógyszeres terápia során a betegeknek számos készítményt kell szedniük. A polifarmácia fogalmára nincs egységes definíció, a legelterjedtebb meghatározás az öt vagy annál több gyógyszer szedése. A polifarmácia negatív hatással van a mortalitásra, nagyobb eséllyel alakulnak ki mellékhatások vagy interakciók és növekszik a kórházakban töltött idő hossza.[3] Wozniak és munkatársai rámutattak, hogy a vesetranszplantált betegek esetén a szedett gyógyszerek számának növekedésével csökken a betegek életminősége, csökken a betegek önellátó képessége és növekszik a fájdalmak súlyossága.[4]

Célkitűzés

A Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika Transzplantációs osztályon fekvő betegek gyógyszereik felmérése a lázlapok alapján, gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálatának elvégzése. A kapott eredmények alapján értékelni és elkerülni a potenciálisan betegártalomhoz vezető gyógyszer kombinációkat.

Módszerek

A vizsgálat a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika Transzplantációs osztály 20 ágyának felügyeletével történt. A gyógyszerterápiák a napi osztályos vizitek során a lázlap alapján lettek nyomon követve, amelyeket további elemzés céljából egy Microsoft Excel® (2016) táblázatban lettek rögzítve. A gyógyszer-gyógyszer interakció analízis elvégzéséhez a Lexicomp® Drug interactions software lett használva. A program csoportosítási rendszere alapján kategorizálva lettek a potenciális gyógyszer-gyógyszer interakciók:

- X (kerülendő kombináció),

- D (terápia módosítása javasolt),
- C (terápia monitorozása szükséges)

Eredmény

Összesen 98 beteg 105 felvétele lett feldolgozva 2019.10.07. és 2020.03.12. között. A betegek között 97 vese-, 3 máj-, 3 hasnyálmirigy-transzplantált és 2 sebészeti beteg volt. A betegfelvételi indokok rosszullét (35), infekció (26), sebészi beavatkozás (19), graft elégtelenség (15), új graft beültetés (9) és immunológiai előkészítés (1) voltak.

A betegek átlagéletkora 53,2±14,4 év; közülük 58 férfi. Kórházban tartózkodási idő átlagosan 15,4±13,2 nap (minimum 1; a maximum 77 nap). A betegek átlagosan 12,1±4,1 gyógyszert szedtek (minimum 3; maximum 22). A leggyakrabban előforduló hatóanyagokat a 2. táblázat foglalja össze.

Összesen 1009 potenciális gyógyszer-gyógyszer interakció lett leírva (31 db X, 122 db D, 856 db C), a leggyakoribb eseteket a 1. táblázat foglalja össze. Betegenként átlagosan 10,3±7,2 darab interakció volt (minimum 0; maximum 36).

Eredmények értelmezése

A betegpopulációra jellemző a polifarmácia, átlagosan több mint 10 együtt szedett gyógyszere van a betegeknek. Ennek hátterében a komplex alap- és társbetegségek állnak.

A betegek többsége (82,7%) szedett valamilyen gyomorsavcsökkentő készítményt – pantoprazole (71); famotidine (5); esomeprazole (3); lansoprazole (2). Továbbá a betegek 51%-a szedett valamilyen antacid hatású sót – magnesium lactate (14); magnesium citrate (14); calcium acetate (9), calcium carbonate (5); natrium hydrogen carbonate (5); calcium citrate (3). Ezen készítmények hatására a gyomorsav pH értéke megnövekszik, és kevésbé savas környezet alakul ki. A megváltozott közeg befolyásolja egyes hatóanyagok farmakokinetikai tulajdonságát. Gondos odafigyelést igényel a gyógyszerforma megválasztása is: a mycopheonlate-mofetil aktív mycophenolsavvá történő konverziója zavart szenved pantoprazole használata mellett. Azonban ha az aktív mycophenolsav tartalmú készítményre van beállítva a beteg, akkor nem történik jelentős felszívódásbeli különbség pantoprazol mellett.[5,6] (1. ábra) Összesen 143 alkalommal írt le az alkalmazott program potenciális interakcióra lehetőséget az említett hatóanyagok esetén. A fellépő lehetséges interakciók 93 C (65,0%); 47 D (32,9%); 3 X (2,1%) besorolású volt. A lehetséges hatásuk koncentráció csökkenés (57,3%); toxicitás növekedés (20,3%); hatékonyság csökkenés (10,5%); koncentráció növekedés (6,3%) és PPI koncentráció növekedés (5,6%).

A gyomorsavcsökkentő készítmények a szteroid terápia miatt az ulcus profilaxisra, a különböző sók az elektrolit pótlására használandók. Az alkalmazásuk elkerülhetetlen vagy nem helyettesíthető más

készítménnyel, így a betegek negatív progrediálásának elkerülése érdekében használni kell a hatóanyagokat.

Következtetések

A vesetranszplantált beteg összetett gyógyszeresterápiájuk miatt gyógyszerészeti szempontból magas rizikójú betegpopulációnak tekinthető. Fokozott felügyeletet igényel a terápiájuk változtatása, mert az alkalmazott szűk terápiás indexű immunszupresszív szerek farmakokinetikáját befolyásolhatják az újonnan elindított vagy a leállított készítmények, amely kihatással lehet a beültetett szerv túlélésére.

Irodalomjegyzék

1. http://www.vesebetegseg.hu/hirek_aktualitasok/a_vese_vilagnapok_celja.html Elérés dátuma: 2020.08.26.

2. Tonelli, M. és mtsai (2011). Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. *American Journal of Transplantation, 11*(10), 2093-2109. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x

3. Masnoon, N. és mtsai (2017). What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics, 17*(1). doi:10.1186/s12877-017-0621-2

4. Woźniak, I. és mtsai (2018). Influence of Polypharmacy on the Quality of Life in Stable Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings, 50*(6), 1896-1899. doi:10.1016/j.transproceed.2018.02.128

5. Kofler, S. és mtsai (2009). Proton Pump Inhibitors Reduce Mycophenolate Exposure in Heart Transplant Recipients-A Prospective Case-Controlled Study. *American Journal of Transplantation, 9*(7), 1650-1656. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02682.x

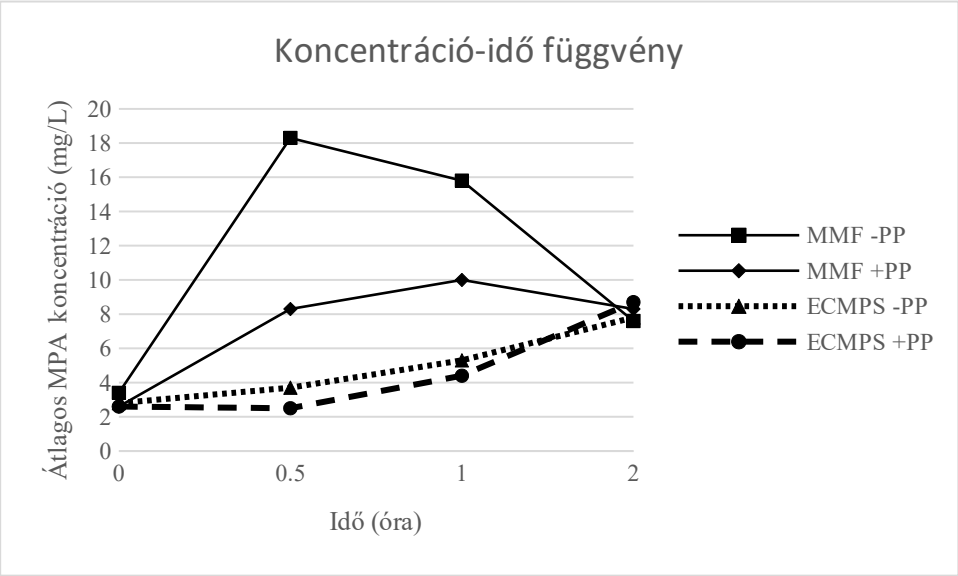
6. Kofler, S. és mtsai (2011). The proton pump inhibitor pantoprazole and its interaction with enteric-coated mycophenolate sodium in transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation, 30*(5), 565-571. doi:10.1016/j.healun.2010.12.003

C		D		X	
Tacrolimus-prednisolone	70	bisoprolol-rilmenidine	10	calcitriol-vitamind3	8
Prednisolone-acetylsalycilicacid	42	mycophenolate-magnesiumlactate	6	doxazosin-urapidil	3
mycophenolate-pantoprazole	33	spironolactone-KCl	6	sumetrolim-metronidazol	2
tacrolimus-amlodipine	28	allopurinol-perindopril	5	tacrolimus-sirolimus	2
furosemid-prednisolone	24	prednisolone-NaHCO3	5	atorvastatin-ciclosporin	1
allopurinol-furosemid	21	tacrolimus-fluconazole	5	cefuroxime-famotidine	1
tacrolimus-lercanidipine	16	prednisolone-calciumcarbonate	4	cefuroxime-pantoprazole	1
furosemid-acetylsalycilicacid	14	allopurinol-calciumcarbonate	3	ciclosporin-spironolactone	1
calcitriol-prednisolone	13	Allopurinol-ramipril	3	doxazosin-prazosin	1
lercanidipine-doxazosin	13	mycophenolate-magnesiumcitrate	3	doxazosin-tamsulosin	1

1. táblázat TOP10 legygyakoribb gyógyszer-gyógyszer interakciók csoportonként (C – terápia monitorozása szükséges, D – terápia módosítása javasolt, X – kerülendő kombináció)

Hatóanyag név	Mennyiség
tacrolimus	79
prednisolone	74
pantoprazole	71
asa	52
mycophenolate	44
bisoprolol	42
allopurinol	39
vitamin d3	35
amlodipine	34
furosemid	33

2. táblázat TOP 10 leggyakrabban szedett készítmények



1. ábra Pantoprazole (PP) hatása a mycophenolate-mofetil (MMF) és a mycophenolsav (ECMPS) felszívódására[5,6]