Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu
Wydział Farmaceutyczny
z oddziałem Analityki Medycznej
Studium Kształcenia Podyplomowego

PRACA POGLĄDOWA SPECJALIZACJA FARMACJA KLINICZNA

MGR FARM. JUSTYNA EDYTA KOZIEJ

Interakcje leków stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci i dorosłych w ramach programu lekowego

KIEROWNIK SPECJALIZACJI:
SPECJALISTA FARMACJI KLINICZNEJ
MGR FARM. MACIEJ SZYDŁOWSKI

Wrocław 2023

Spis treści

1. Definicja, pochodzenie i dane epidemiologiczne
2. Leki stosowane w leczeniu nadciśnienia płucnego w ramach programu lekowego
3. Interakcje leków stosowanych w ramach programu lekowego TNP
   3.1. Interakcje analogów prostacyklin
   3.2. Interakcje nieselektywnych antagonistów receptorów endoteliny typu A i B
   3.3. Interakcje inhibitora fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)
   3.4. Interakcje stymulatora rozpuszczalnej cyklazy guanylowej
4. Podsumowanie
5. Bibliografia

1. Definicja, pochodzenie i dane epidemiologiczne

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) to choroba spowodowana występowaniem bardzo wysokiego ciśnienia krwi (>20 mm Hg) w tętnicach prowadzących krew od serca do płuc. Konsekwencją podwyższonego ciśnienia w tętnicach płucnych oraz zwiększonego naczyniowego oporu płucnego jest obciążenie pracy serca prowadzące do niewydolności jego prawej komory.[4][10]

Tętnicze nadciśnienie płucne zaliczane jest do chorób rzadkich czyli schorzeń występujących u mniej niż 5 na 10 000 osób. Skutkuje to znacznym utrudnieniem w prawidłowym rozpoznaniu i szybkim wprowadzeniu skutecznego leczenia. Obecnie nadciśnienie płucne rozpoznaje się głównie na podstawie wartości średniego ciśnienia występującego w tętnicy płucnej, które zostaje zmierzone podczas cewnikowania serca.
Istnieją różne przyczyny powstawania tego schorzenia. Wśród nich można wyróżnić m.in.: idiopatyczne nadciśnienie tętnicze płucne, w którym nie można ustalić oczywistej przyczyny występowania choroby, dziedziczne, związane z mutacją genową genu BMPR2, związane z innymi chorobami takimi jak zakażenie wirusem HIV, chorobami wątroby lub tkanki łącznej, przetrwałe nadciśnienie płucne u noworodków.[3] [4][10][11]

Według danych na temat liczby chorych zebranych przez Ogólnopolską Bazę Nadciśnienia Płucnego (BNP-PL) w 2021 roku w polskich ośrodkach leczono około 1300 dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym oraz z tym samym rozpoznaniem 110 dzieci. Szacuje się, że co roku diagnozuje się około 160 nowych chorych wśród dorosłych oraz 20 nowych pacjentów w przypadku dzieci. [8]

2. Leki stosowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programu lekowego

Program leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego obowiązujący w Polsce dotyczy chorych sklasyfikowanych w nomenklaturze ICD10 jako I27, I27.0. Pacjenci zostają objęci świadczeniem gwarantowanym po spełnieniu kryteriów włączenia do programu. Czas

leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryterium wyłączenia z programu. Obecnie leczenie TNP u dorosłych (powyżej 18 r ż.) obejmuje:

- leczenie początkowe: monoterapię sildenafilem bądź bozentanem,
- leczenie II rzutu: monoterapię bozentanem, iloprostem, treprostynilem, epoprestenolem, riocyguatem,
- leczenie II rzutu: terapię skojarzoną jako połączenie macytentantu z sildenafilem, riocyguatu z bozentanem lub bozentanu z sildenafilem i jednym z trzech analogów prostacykliny (iloprost, treprostinil, epoprostenol). [9][11]

U dzieci w leczeniu TNP stosuje się w monoterapii bądź terapii skojarzonej leczenie bozentanem, sildenafilem, iloprostem, epoprostenolem lub treprostynilem. [9]

3. Interakcje leków stosowanych w ramach programu lekowego TNP

Nadciśnienie tętnicze płucne to choroba przewlekła. Stosowanie leków w terapii omawianej jednostki chorobowej związana jest z możliwością pojawienia się interakcji lekowych zarówno z innymi produktami leczniczymi jak i z żywnością. Skutkiem ich występowania może być pojawienie się działań niepożądanych mogących doprowadzić do wyłączenia pacjenta z programu lekowego, zmniejszenie efektywności terapii, pogorszenie stanu zdrowia pacjenta. [1]

3.1. Interakcje analogów prostacyklin

Iloprost

Interakcje lekowe iloprostu wynikają głównie z jego hamującego działania na czynność płytek krwi. Stosowany z substancjami o podobnym działaniu może zwiększyć ryzyko wystąpienia krwawień. Do leków tych zaliczamy: leki przeciwzakrzepowe (heparyna, kumaryny, bezpośrednie inhibitory krzepnięcia), inhibitory agregacji płytek krwi (kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, pentoksyfilina, cilostazol, anagrelid, tyklopidyna, klopidogel, abcyksymab, eptifibatyd, tyrofiban, defibrotyd). Dodatkowo może nasilać działanie leków rozszerzających naczynia, obniżających ciśnienie, powodując wystąpienie niedociśnienia. [4][14]

Nie wykazano znaczącego wpływu na właściwości farmakokinetyczne wielokrotnych dawek doustnych digoksyny oraz podawanego jednocześnie tkankowego aktywatora plazminogenu. Również badania in vitro nie wskazały aby iloprost w istotny sposób hamował aktywność enzymów cytochromu P450 a w konsekwencji leków metabolizowanych z ich udziałem. [4][14]

Treprostynil

Metabolizm treprostynilu przebiega z udziałem izoenzymu cytochromu P450 CYP2C8 stąd substancje będące inhibitorami tego izoenzymu (gemfibrozyl, trimetoprim, deferasiroks) zwiększają ekspozycje na treprostynil zaś substancje indukujące CYP2C8 (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, ryfampicyna, ziele dziurawca) zmniejszają jego ekspozycje. W przypadku dodawania do leczenia induktorów bądź inhibitorów izoenzymu cytochromu CYP2C8 lub ich odstawienia należy rozważyć modyfikację dawki treprostynilu. [4][15]

Furosemid stosowany równocześnie z treprostynilem może zmniejszać jego klirens osoczowy spowodowany wspólnymi cechami metabolizmu obydwu związków (sprzęganie grupy karboksylowej z kwasem glukuronowym). Ponadto jednoczesne podawanie treprostynilu z lekami przeciwnadciśnieniowymi lub innymi lekami rozszerzających naczynia zwiększa ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego. [4][15]

Ze względu na hamowanie czynności płytek z lekami przeciwpłytkowymi w tym NLPZ i lekami przeciwzakrzepowymi może zwiększać ryzyko krwawień. [4][15]

Epoprostenol

Epoprostenol może spowodować zmniejszenie skuteczności trombolitycznej tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) na skutek zwiększenia jego klirensu wątrobowego. [4][12]

W trakcie podawania epoprestenolu i leków przeciwkrzepliwych zaleca się monitorowanie parametrów krzepnięcia krwi. Z lekami z grupy NLPZ bądź innymi substancjami, które wpływają na agregację płytek łączenie z epoprestenolem zwiększa ryzyko krwawień. [4][12]

Działanie rozszerzające na naczynia epoprestenolu może ulec nasileniu przy równoczesnym stosowaniu substancji o tym samym działaniu. [4][12]

U pacjentów przyjmujących digoksynę po rozpoczęciu stosowania epoprostenolu zaobserwowano przemijający zwrost stężenia digoksyny, które jest znaczące u chorych podatnych na toksyczne działanie digoksyny. [4][12]

3.2. Interakcje nieselektywnych antagonistów receptorów endoteliny typu A i B

Bozentan

Bozentan jest induktorem izoenzymów CYP2C9 i CYP3A4 układu cytochromu P450. Badania przeprowadzone in vitro wskazują również indukcję izoenzymu CYP2C19. Skutkuje to zmienioną skutecznością leków metabolizowanych przez te izoenzymy i konieczność dostosowania ich dawki po rozpoczęciu leczenia bozentanem. Inhibitory CYP2C9 (worykonazol) i CYP3A4 (tj. Flukonazol, itrakonazol, rytonawir) mogą spowodować zwiększenie stężenia bozentanu w osoczu. [4] [13]

Jednoczesne podawanie cyklosporyny A i bozentanu powoduje około 30-ktotne zwiększenie początkowego stężenia bozentanu w porównaniu do stężeń leku przyjmowanego bez cyklosporyny. Związane jest to z hamowaniem przez cyklosporynę wychwytu bozentanu przez hepatocyty za pośrednictwem białka trasportującego. Dodatkowo stężenie we krwi cyklosporyny A na skutek indukcji przez bozentan izoenzymu CYP3A4 zmniejsza się o połowę. Przyjmowanie bazentanu jednocześnie z takrolimusem bądź syrolimusem może powodować wystąpienie analogicznej interakcji lekowej jak w przypadku tej z cyklosporyną A. [13]

Jednoczesne podawanie bozentanu w dawce 125 mg dwa razy na dobę przez 5 dni zmniejsza o 40% stężenie glibenklamidu w osoczu co znacząco zmniejsza działanie hipoglikemizujące, ponadto oba leki hamują pompę eksportu soli kwasów żółciowych co przyczynia się do zwiększonej aktywności aminotransferaz. [13]

Ryfampicyna, która jest silnym induktorem CYP2C9 i CYP3A4 zmniejsza o 58% stężenie bozentanu w osoczu. Nie ma danych dotyczących innych induktorów CYP3A4, tj. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina i ziele dziurawca, ale ich jednoczesne podawanie może spowodować zmniejszenie ogólnoustrojowej ekspozycji na bozentan. [13]

Lopinawir, rytonawir na skutek hamowania wychwytu przez hepatocyty za pośrednictwem białka transportującego oraz hamowanie aktywności CYP3A4 zmniejsza

klirens bozentanu. Ponadto newirapina (lek przeciwretrowirusowy) nie powinna być stosowana łącznie z bozentanem ze względu na sumowanie się działania hepatotoksycznego.

Bozentan wpływa na zmniejszenie skuteczności działania hormonalnych środków antykoncepcyjnych bez względu na ich drogę podania. [13]

Jednoczesne stosowanie bozentanu i warfaryny wymaga stałego monitorowania wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR) w czasie trwania jak i po zakończeniu terapii . [13]

Podawanie bozentanu w dawce 125 mg dwa razy na dobę przez 5 dni zmniejszało stężenie symwastatyny (substrat CYP3A4) i jej czynnego metabolitu β-hydroksykwasu w osoczu odpowiednio o 34% i 46%. Wiąże się to z koniecznością modyfikacji dawek statyny.[13] Jednoczesne stosowanie bozentanu i digoksyny powoduje zmniejszenie wartości AUC, Cmax i Cmin digoksyny odpowiednio o 12%, 9% i 23%. Mechanizm tej interakcji może polegać na indukcji glikoproteiny P. Jednak istnieje małe prawdopodobieństwo, że ta interakcje ma znaczenie kliniczne. [13]

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania bozentanu z sildenafilem oraz tadalafilem. [4][13]

Macytentan

Enzymy cytochromu P450 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 uczestniczą w metabolizmie macytentanu i powstawaniu jego metabolitów. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas podawania macytentanu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. cyklosporyna A). Należy unikać stosowania macytentanu w skojarzeniu z silnymi induktorami CYP3A4 (rifampicyna). [4] [6]

Nie odnotowano istotnych interakcji między macytentanem a sildenafilem czy warfaryną. [6]

3.3. Interakcje inhibitora fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)

Sildenafil

Sildenafil metabolizowany jest przez izoenzymy cytochromu P450: CYP3A4 i CYP2C9. Z tego powodu substancje, będące inhibitorami tych izoenzymów mogą zmniejszać klirens sildenafilu. natomiast induktory spowodują jego zwiększenie. Działania te mają

znaczący wpływ na działanie i skuteczność stosowanego leku oraz wymagają wprowadzenia modyfikacji dawki przyjmowanej substancji. Wśród leków będącymi inhibitorami izoenzymów można wymienić:

- leki przeciwgrzybicze (itrakonazol),
- inhibitory proteazy HIV (rytonawir, sakwinawir),
- erytromycyna,
- cymetydyna. [2][4][5]

Sok grejpfrutowy, który jest słabym inhibitorem CYP3A4 z tego powodu może przyczyniać się do niewielkiego zwiększenia stężenia sildenafilu w surowicy, dlatego zaleca się nie łączenie tych produktów podczas terapii. Substancje indukujące CYP3A4 takie jak barbiturany, rifampicyna, dziurawiec mogą obniżać stężenie sildenafilu przez co powinny być stosowane z ostrożnością. [5]

W związku z obserwowanym wpływem sildenafilu na szlak tlenek azotu/cGMP obserwuje się wzmożenie hipotensyjnego działania azotanów, z tego powodu jednoczesne stosowanie sidenafilu z substratami tlenku azotu w jakiejkolwiek postaci jest przeciwwskazane. [2][5]

Jednoczesne podawanie sildenafilu pacjentom przyjmującym leki α-adrenolityczne może być przyczyną objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych chorych. [5]

W badaniach okazało się, że dodanie stymulatora rozpuszczalnej cyklazy guanylowej (riocyguatu) do wcześniej stosowanego sildenafilu prowadziło do nasilonej hipotensji. [5]

3.4. Interakcje stymulatora rozpuszczalnej cyklazy guanylowej

Riocyguat

Riocyguat jest usuwany głównie przez metabolizm tlenowy zależny od cytochromu P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, CYP2J2). Z tego powodu nie jest zalecane jednoczesne stosowanie z silnymi wieloszlakowymi inhibitorami CYP i P-gp/BCRP, takimi jak azolowe leki przeciwgrzybicze (itrakonazol), inhibitory proteazy HIV (rytonawir), cyklosporyna A. [4][7]

W badaniach in vitro rekombinowanych izoform CYP, okazało się, że tworzenie głównego metabolitu riocyguatu najskuteczniej katalizował CYP1A1. Leki silnie hamujące ten izoenzym – inhibitory kinazy tyrozynowej (erlotynib, gefitynib) prowadziły do zwiększonej ekspozycji na riocyguat. Pacjenci przyjmujący riocyguat powinni także unikać palenia tytoniu ze względu na fakt, iż tytoń hamuje izoenzym CYP1A1 a tym samym zwiększa ekspozycję na lek programowy. [7]

Riocyguat przyjmowany jednocześnie z silnymi induktorami CYP3A4 (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, dziurawiec zwyczajny) może prowadzić do zmniejszenia stężenia riocyguatu w osoczu co przyczynia się do zmiany skuteczności terapii. [4][7]

Przyjmowanie riocyguatu z azotanami (nitrogliceryna) lub produktami będącymi źródłem azotu (azotyn amylu) może spowodować obniżenie ciśnienia krwi, stąd powinno się unikać takich połączeń leków. [4][7]

W badaniach przedklinicznych zauważono addytywne działanie zmniejszające systemowe ciśnienie krwi przy zastosowaniu połączenia riocyguatu z inhibitorami PDE 5 (sildenafil, wardenafil). [7]

Riocyguat wykazuje zmniejszoną rozpuszczalność w środowisku o neutralnym pH, w porównaniu z jego rozpuszczalnością w środowisku kwasowym. Z tego powodu przyjmowanie w tym samym czasie riocyguatu z lekami zwiększającymi pH w górnym odcinku przewodu pokarmowego może być przyczyną zmniejszenia biodostępności riocyguatu w trakcie podaży doustnej. Zaleca się zachowanie odstępu, co najmniej godziny między podaniem riocyguatu a przyjęciem leku zobojętniającego kwas żołądkowy. [7]

4. Podsumowanie

Interakcje lekowe stanowią jeden z najbardziej istotnych problemów w farmakoterapii. U większości pacjentów leczonych na tętnicze nadciśnienie płucne, zwłaszcza u których stosuje się terapię skojarzoną bądź występują choroby współistniejące często już od początku leczenia zażywanie leków o różnych lub tych samych punktach uchwytu zwiększa ryzyko interakcji. Znajomość i przewidywanie możliwości ich wystąpienia pozwala na lepsze dopasowanie prowadzonej terapii do potrzeb pacjenta. Skutkuje to zwiększeniem jej skuteczności, poprawia komfort życia pacjenta, zapobiega jej przerwaniu bądź wyłączeniu chorego z programu lekowego. Ze względu na fakt, iż tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą przewlekłą wiedza o interakcjach lekowych substancji stosowanych w

leczeniu tej jednostki chorobowej stanowi nieodłączny element dobrze wdrożonej farmakoterapii.

5. Bibliografia:

1. Przemysław Niewiński, Interakcje leków zalecenia farmakologiczne, Medpharm Polska, Wrocław 2009,
2. Paweł Konrad Tuszyński, Leki 2022 - praktyczny przewodnik po grupach leków dostępnych w Polsce, Wydawnictwo Farmaceutyczne, Kraków 2021,
3. Jan W. Pęksa, Rozpoznawanie i leczenie nadciśnienia płucnego – wytyczne ESC z 2022 r. w pigułce, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Lekarz POZ 1/2023,
4. Sonu Sahni1, Marcin Ojrzanowski, Sebastian Majewski3, Arunabh Talwar, Tętnicze nadciśnienie płucne: aktualny przegląd leczenia, Pneumonologia i Alergologia Polska 2016, suplement I, strony A25–A40

5. http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-18_sil_25_mg_lpd_clean.pdf (sildenafil)
6. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170717138517/anx_138517_pl.pdf (macytentan), dostęp 28.08.2023
7. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adempas-epar-product-information_pl.pdf(riocyguat), dostęp 28.08.2023
8. https://europeanlung.org/pl/information-hub/lung-conditions/tetnicze-nadcisnienie-plucne/, dostęp 28.08.2023
9. https://www.gov.pl/web/zdrowie/programy-lekowe, dostęp 28.08.2023
10. https://www.mp.pl/pacjent/choroby-ukladu-krazenia/choroby/156327,nadcisnienie-plucne, dostęp 28.08.2023
11. https://www.przegladreumatologiczny.pl/czenie_ttniczego_nadcinienia_pucnego, dostęp 28.08.2023
12. https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/30470/leaflet (epoprostenol), dostęp 28.08.2023
13. https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/36778/leaflet (bozentan), dostęp 28.08.2023
14. https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37152/characteristic (iloprost), dostęp 28.08.2023
15. https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/41468/characteristic (treprostynil), dostęp 28.08.2023