



## ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) ορίζεται ως μια νεφρική βλάβη διάρκειας τουλάχιστον τριών μηνών που οδηγεί σε προοδευτική και μη αναστρέψιμη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (Coresh et al. 2007). Παγκοσμίως παρατηρείται μια αυξανόμενη επίπτωση της ΧΝΝ και ο επιπολασμός της ανέρχεται στο 11-13% (Fatoba et al. 2016). Είναι μια βαριά κλινική κατάσταση με αυξημένη συνοδό καρδιαγγειακή νοσηρότητα και πολύ υψηλή ολική και καρδιαγγειακή θνητότητα (Fort 2005). Για την ορθή αντιμετώπισή της είναι απαραίτητη η χορήγηση πολλών φαρμακευτικών σκευασμάτων. Παράλληλα, η νεφρική δυσλειτουργία συνδέεται με διαταραχή στην αποβολή φαρμάκων (απέκκριση και μεταβολισμό) και με σαφώς αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας. Σε πολλά φάρμακα είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης στη νεφρική λειτουργία.

## I. ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ

Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## E. ΝΤΟΥΝΟΥΣΗ

Επικ. Καθηγήτρια Νεφρολογίας  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Π**αρά ταύτα, οι εθνικοί κανονιστικοί οργανισμοί φαρμάκων εγκρίνουν τα φαρμακευτικά σκευάσματα κατά κανόνα χωρίς ή με περιορισμένα στοιχεία φαρμακοκινητικής από ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Επιπλέον, αυτοί οι ασθενείς συχνά δεν συμπεριλαμβάνονται στις μεγάλες πολυκεντρικές κλινικές μελέτες. Συνεπώς, η συλλογή στοιχείων δραστηριότητας και φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο είναι παραδοσιακά μια μετεγκριτική διαδικασία (FDA 2010, EMA 2014). Πα όλους τους παραπάνω λόγους η φαρμακευτική αγωγή και ιδίως η χορήγηση νέων φαρμάκων στον πληθυσμό αυτό, αποτελεί μια πραγματική πρόκληση για τον κλινικό γιατρό.

### ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΠΟΒΟΛΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ - ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η συμμετοχή του νεφρού στην αποβολή φαρμάκων περιλαμβάνει τόσο απεκκριτικές όσο και μεταβολικές λειτουργίες (Miners et al. 2017). Η νεφρική απέκκριση είναι αποτέλεσμα της σπειραματικής διήθησης, της ενεργού σωληναριακής έκκρισης και της σωληναριακής επαναρρόφησης. Η σπειραματική διήθηση εξαρτάται από το ποσοστό ελεύθερου φαρμάκου στο αίμα (πρωτεϊνική σύνδεση), ενώ η σωληναριακή έκκριση από τη ροή και το pH των ούρων. Εκτός από απεκκριτικό όργανο, ο νεφρός αποτελεί και όργανο μεταβολισμού. Η μεταβολική δράση του νεφρού ανέρχεται σε ποσοστό 15% της αντίστοιχης ηπατικής λειτουργίας. Νεφρικά ένζυμα του μεταβολισμού φαρμάκων είναι οι UDP-γλυκουρονυλ-τρανσφεράσες (UGT) και τα νεφρικά κυττοχρώματα P450 (CYP).

Υπάρχουν φάρμακα που καταβολίζονται αποκλειστικά στο νεφρό (Miners et al. 2017). Πιο αναλυτικά, η ενεργός έκκριση φαρμάκων (κ.α. ξеноβιοτικών, ή ενδοβιοτικών) επιτελείται κυρίως στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο μέσω ειδικών μεταφορέων (Lee 2004), οι οποίοι ανήκουν κυρίως στις υπεροικογένειες μεταφορέων SLC και ABC. Η κινητική της ενεργού σωληναριακής έκκρισης υφίσταται κορεσμό και η σύνδεση (μεταφορά) είναι ανταγωνιστική μεταξύ διαφορετικών φαρμάκων. Παράλληλη χορήγηση φαρμάκων συναγωνιστικών για τον ίδιο μεταφορέα οδηγεί σε φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, δηλ. διαταραχές της απέκκρισης των φαρμάκων αυτών και σε πιθανή τοξικότητα ή και νεφροτοξικότητα (Lee 2004). Όταν η ενεργός νεφρική απέκκριση ενός νέου φαρμάκου ξεπερνάει το 25% της συνολικής κάθαρσης οι ρυθμιστικές αρχές αδειοδότησης (FDA 2012, EMA 2013) προτείνουν, για πρόληψη πιθανών αλληλεπιδράσεων, την *in vitro* διερεύνηση της συγγενείας του με τους ανωτέρω βασικούς σωληναριακούς μεταφορείς.

Στη νεφρική ανεπάρκεια, είναι προφανές ότι διαταράσσεται σε μεγάλο βαθμό η αποβολή φαρμάκων, που απεκκρίνονται ή/και καταβολίζονται στο νεφρό, με αποτέλεσμα τοξική συσσώρευσή τους αν δεν προσαρμοστεί η δοσολογία. Παράλληλα αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων και η βαρύτητά τους. Όμως, εκτός από τη νεφρική κάθαρση, η νεφρική ανεπάρκεια έχει αποδειχθεί ότι επιδρά και στη μη-νε-

ΣΤΗ ΧΝΝ, Η ΟΠΟΙΑ ΣΥΝΙΣΤΑ ΜΙΑ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ «ΠΟΛΥΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ», Η ΠΟΛΥΦΑΡΜΑΚΙΑ ΕΙΝΑΙ ΚΑΤΑ ΚΑΝΟΝΑ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ ΚΑΙ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ (FORT 2005). ΠΑΡΑ ΤΑΥΤΑ, ΕΧΕΙ ΣΑΦΩΣ ΚΑΙ ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ, ΚΥΡΙΩΣ ΕΠΕΙΔΗ ΣΥΝΔΕΕΤΑΙ ΣΥΧΝΑ ΜΕ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ.

φρική (ηπατική) κάθαρση φαρμάκων (Leblond et al. 2001). Επιπλέον, επηρεάζει την εντερική απορρόφηση και την πρωτεϊνική σύνδεση πολλών φαρμάκων στο πλάσμα (Miners et al. 2017). Ως αιτιολογικός μηχανισμός πιθανολογείται η καταστολή της μεταγραφής και της ενεργότητας συγκεκριμένων ηπατικών και άλλων ενζύμων (π.χ. CYP ή UDP) υπό την επίδραση ουραιμικών τοξινών (Touchette 1991). Τα δεδομένα αυτά, καθιστούν ακόμη περισσότερο σαφή την πολυπλοκότητα των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων που μπορεί να προκύψουν στα πλαίσια της ΧΝΝ. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης, ως μέτρο της νεφρικής λειτουργίας, είναι ο δείκτης στον οποίο βασίζεται η προσαρμογή της δοσολογίας όλων αυτών των φαρμάκων. Στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη δοσολογία νέων φαρμάκων στη νεφρική ανεπάρκεια, οι ρυθμιστικές αρχές αδειοδότησης φαρμάκων (FDA 2010, EMA 2014) συστήνουν τη διενέργεια φαρμακοκινητικών μελετών σε ασθενείς με ΧΝΝ για νεφρικά αποβαλλόμενα αλλά και για μη-νεφρικά αποβαλλόμενα φάρμακα.

#### ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΟΛΥΦΑΡΜΑΚΙΑ ΣΤΗ ΧΝΝ

Ο ορισμός της πολυφαρμακίας είναι ακόμη υπό συζήτηση, γενικά όμως αναφερόμαστε σε αυτή όταν ο ασθενής λαμβάνει ταυτόχρονα πέντε και άνω φαρμακευτικά σκευάσματα (Ong et al. 2017). Στη ΧΝΝ, η οποία συνιστά μια κατάσταση «πολυνοσηρότητας», η πολυφαρμακία είναι κατά κανόνα απαραίτητη και σημαντική για την αποτελεσματική αντιμετώπιση των ασθενών (Fort 2005). Παρά ταύτα, έχει σαφώς και αρνητικές επιπτώσεις, κυρίως επειδή συνδέεται συχνά με ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.

Αλληλεπίδραση φαρμάκων έχουμε όταν μεταβάλλεται η φαρμακοκινητική ή η φαρμακοδυναμική ενός φαρμάκου μετά από χορήγηση ενός δευτέρου φαρμάκου, με αποτέλεσμα να τροποποιείται (να αυξάνεται ή να μειώνεται) η δράση του (φαρμακολογική ή τοξική) (Ferner 2014).

Η συχνότητα των αλληλεπιδράσεων αυξάνεται στην πολυφαρμακία και μάλιστα εκθετικά ανάλογα με τον αριθμό των χορηγούμενων σκευασμάτων (Ferner and Aronson 2006). Υπολογίζεται ότι προκαλούν περίπου 6% του συνόλου των εισαγωγών (Pirmohamed 2004) και αποτελούν την έκτη πιο συχνή αιτία ενδο-νοσοκομειακής θνητότητας (Lazarou 1998). Ειδικά σε ασθενείς με ΧΝΝ ο επιπολασμός δυνητικών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων στις συνταγές ξεπερνάει κατά πολύ το 60% (Fasipe et al. 2017). Η υψηλή αυτή συχνότητα σαφώς συνδέεται με την πολυφαρμακία και συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα, θνητότητα και διάρκεια νοσηλείας (Cardone et al. 2010, Mura et al. 2009).

#### ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ

Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις είναι μείζον κλινικό πρόβλημα με σημαντικές επιπλοκές σε ασθενείς με ΧΝΝ. Στην πλειοψηφία τους, όμως, οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μπορεί να προβλεφθούν και να αποφευχθούν. Στο πλαίσιο αυτό είναι πολύ σημαντική η προσαρμογή της δοσολογίας στη νεφρική λειτουργία. Παράλληλα, σήμερα είναι διαθέσιμη μια σειρά λογισμικών που μπορούν να ανιχνεύσουν πιθανές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις και να βοηθήσουν τον κλινικό γιατρό και εν προκειμένω το νεφρολόγο να αποφύγει τις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις στη συνταγογράφηση του (Kheshti et al. 2016).

Στην Ελλάδα, λογισμικό με δυνατότητα ελέγχου αλληλεπιδράσεων και αντενδείξεων είναι διαθέσιμο σε γνωστή βάση δεδομένων για φάρμακα (Γαληνός, Οδηγός Φαρμάκων, [www.galinos.gr](http://www.galinos.gr)). Σε άλλες χώρες όπως οι ΗΠΑ, σημαντικό ρόλο παίζει η συνεργασία του γιατρού με τον κλινικό φαρμακοποιό (Stemer et al. 2011). Επομένως, στη χώρα μας, ένα καλό λογισμικό φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων πρέπει να ενσωματωθεί στην καθημερινή κλινική πρακτική του νεφρολόγου, του παθολόγου και του γενικού γιατρού, για μια πραγματικά υψηλού επιπέδου φροντίδα των ασθενών με ΧΝΝ. ■

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cardone KE, Bacchus S, Assimon MM, Pai AB, Manley HJ. *Medication-related problems in CKD*. Adv Chronic Kidney Dis. 2010;17:404-12
2. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS. *Prevalence of chronic kidney disease in the United States*. JAMA. 2007;298:2038-47
3. EMA (2013). *European Medicines Agency's Guideline on the Investigation of Drug Interactions (Final)*. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/07/WC500129606.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf) (Accessed, 07/01/2018)
4. EMA (2014). *European Medicines Agency's Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function*. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/02/WC500162133.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162133.pdf) (Accessed, 07/01/2018)
5. Fasipe OJ, Akhideno PE, Nwaiwu O, Adelosoye AA. *Assessment of prescribed medications and pattern of distribution for potential drug-drug interactions among chronic kidney disease patients attending the Nephrology Clinic of Lagos University Teaching Hospital in Sub-Saharan West Africa*. Clin Pharmacol. 2017;9:125-132.
6. Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lesserson DS, Hobbs FD. *Global prevalence of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One. 2016;11:e0158765
7. FDA (2010). U.S. *FDA Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling*. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064982.htm>. (Accessed 07.01.2018).
8. FDA (2012) U.S. *FDA Guidance for Industry (Draft): Drug Interaction Studies –Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations*. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064982.htm> (Accessed, 07/01/2018)
9. Ferner RE. *Harms from medicines: inevitable, in error or intentional*. Br J Clin Pharmacol. 2014 Mar;77(3):403-9. doi: 10.1111/bcp.12156
10. Ferner RE, Aronson JK. *Communicating information about drug safety*. BMJ. 2006;333:143-5
11. Fort J. *Chronic renal failure: a cardiovascular risk factor*. Kidney Int Suppl. 2005;99:S25-9.
12. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. *A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness*. J Res Pharm Pract. 2016;5(4):257-263
13. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies*. JAMA. 1998;279(15):1200–1205
14. Leblond F, Guévin C, Demers C, Pellerin I, Gascon-Barré M, Pichette V. *Downregulation of hepatic cytochrome P450 in chronic renal failure*. J Am Soc Nephrol. 2001;12:326-32
15. Lee W, Kim RB. *Transporters and renal drug elimination*. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2004;44:137-6
16. Miners JO, Yang X, Knights KM, Zhang L. *The Role of the Kidney in Drug Elimination: Transport, Metabolism, and the Impact of Kidney Disease on Drug Clearance*. Clin Pharmacol Ther. 2017;102:436-449
17. Moura CS, Acurcio FA, Belo NO. *Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization*. J Pharm Pharm Sci. 2009;12(3):266-72
18. Pirmohamod M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ. *Drug-drug interaction as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients*. Br Med J. 2004;329:5-19
19. Ong GJ, Page A, Caughey G, Johns S, Reeve E, Shakib S. *Clinician agreement and influence of medication-related characteristics on assessment of polypharmacy*. Pharmacol Res Perspect. 2017;5:e00321. doi: 10.1002/prp2.321
20. Stemer G, Lemmens-Gruber R. *Clinical pharmacy activities in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic literature review*. BMC Nephrol. 2011;12:35
21. Touchette MA, Slaughter RL. *The effect of renal failure on hepatic drug clearance*. DICP. 1991;25:1214-24.