

EREDETI KÖZLEMÉNY

Kontraindikáció-szintű gyógyszer-interakciók rizikója hemodializált betegekben

SZABÓ Alexandra¹, HARIS Ágnes²

¹Szent Margit Kórház, Központi Gyógyszertár és Taraba István Művese Állomás, Budapest

²Péterfy Kórház-Rendelőintézet, I. Belgyógyászat-Nefrológia-Gasztroenterológia Osztály, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS – A hemodializált betegek alap- és többszörös kísérő betegségeik kezelésére rendszerint nagyszámú gyógyszer szedésére szorulnak. A polifarmácia kapcsán számos kontraindikáció-szintű interakcióval kell számolnunk, azaz a beteg állapotát és az aktuális terápiát figyelembe véve módosítandó a gyógyszeradagolás. Mindennapi problémát jelent az antikoaguláns gyógyszerek használata, amelyeknek interakció-készsége fokozott jelentőségű, alkalmazásuk pedig nélkülözhetetlen a betegek kezeléséhez. Klinikai vizsgálatunk célja a Szent Margit Kórház Taraba István Művese Állomásán krónikusan hemodializált betegek gyógyszeres terápiájának elemzése volt, bemutatóva a klinikai gyógyszerész szerepét a gyógyítóteamben.

Kulcsszavak: gyógyszer-interakció, hemodialízis, antikoaguláns, klinikai gyógyszerész, polifarmácia, farmakokinetika

Risk of drug-drug interactions in hemodialyzed patients

Szabó A, Haris Á.

Summary – Hemodialysis patients usually need large number of medications for treatment of their multiple comorbidities. Because of the polypharmacy we have to count on several drug-drug interactions, which might necessitate modification of types and dosages of drugs, based on the patient's actual condition and current treatment. The use of anticoagulants causes everyday problems, because these drugs have high pharmacokinetics potency, and on the other hand their administration is indispensable. In our investigation we aimed to analyze the drug therapy of chronic hemodialysis patients in the Szent Margit Hospital Taraba István Dialysis Unit, and present the clinical pharmacist's role in the hospital team.

Keywords: drug-drug interactions, hemodialysis, anticoagulation, clinical pharmacist, polypharmacy, pharmacokinetic

Bevezető

Dialízist igénylő betegeink alap- és többszörös kísérő betegségeik kezelésére rendszerint nagyszámú gyógyszer szedésére szorulnak (1–3). A terápia kapcsán nemcsak a potenciális mellékhatásokra, hanem gyógyszer-interakciókra is fel kell készülnünk (4, 5).

Interakciónak nevezzük a gyógyszerek és más környezeti tényezők közötti kölcsönhatást, amely az alkalmazott gyógyszer szervezeten belüli sorsát, a szervezet válaszreakcióját befolyásolja. Megkülönböztetünk étel-gyógyszer, vitamin-gyógyszer, egészségügyi állapot-gyógyszer, illetve gyógyszer-gyógyszer közötti interakciót (1. táblázat) (6).

Az interakciókat csoportosíthatjuk súlyosságuk szerint is. A minor kölcsönhatás elsősorban csecsemő/gyermek és időskorban bír jelentőséggel, mivel a szervezet felépítése és működése gyermekkorban és az öregedés folyamatával gyógyszerkinetikailag fontos átalakuláson megy keresztül. Helytelen a

gyermeket „kis felnőttnek” tekinteni, hiszen a test összetétele, az enzimek és a transzportmolekulák mennyisége és aktivitása az életkorral dinamikusan változik. A gyógyszeradagokat a legpontosabb adagolás érdekében testfelszínre és/vagy testsúlyra kell számolni. A csecsemőkben a víztér arányaiban jóval nagyobb, mint a felnőttekben, ezzel szemben a zsír- és a fehérjetartalom kisebb. További bonyodalmat okoz, hogy hároméves kor környékén a gyomor-pH 4 körül van, az epikiválasztás és a konjugáció lassabb, ez rontja a lipofil anyagok felszívódását a bélből. A felnőttekhez képest vékonyabb és hidráltabb a bőr, a felnőtteknél jelentősen nagyobb testfelszín alkalmas a transzdermalis tapaszok alkalmazására, azonban ez gyermekkorban kerülendő. További problémát jelent a veseműködés lassú érése (1, 2, 5).

Időskorban jelentős gondot okozhat a mennyiségileg és minőségileg helytelen táplálkozás, amelyhez hozzájárulhat a rossz fogazat, az emésztési és felszívódási zavar, a csökkent önellátó képesség és anyagi gondok. A test felépítése fokozatosan

Levelező szerző:

Dr. Szabó Alexandra,
1032 Budapest, Bécsi út 132.
E-mail: szataap@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.021>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(6):253-9.

1. táblázat. Az interakciók osztályozása súlyosságuk szerint

Interakció súlyossága	Minor	Monitorozandó	Kontraindikáció
Érintett populáció	csecsemő-gyermek-idős kor	minden korosztály	
Teendő	gyógyszerkinetikai változások miatt kiküszöbölendő	beteg állapota szerint mérlegelendő	potenciálisan veszélyes interakció, haszon-kockázat mérlegelendő

változik, csökken a szervezet víz-, fehérje- és ásványianyag-tartalma, a csökkenő fehérjetartalom helyét lipidek foglalják el. A gyógyszerek látszólagos eloszlási terei csökkennek, főként a vízdékony és az erős fehérjekötésűeké. Ezzel szemben a lipiddékonyak eloszlási térfogata nő, így kiürülésük elhúzódó lehet (például benzodiazepin). A csökkent albumintartalom miatt nő a nagy fehérjekötődésű gyógyszerek adásakor a szabad, aktív hatóanyag plazmaszintje (2).

Összességében mindkét életszakaszban általánosságban elmondható, hogy csökkent funkcióval kell számolni a gyógyszerfelszívódás, -metabolizmus és a -kiürülés tekintetében is (6).

Az úgynevezett közepes mérlegelési kategóriába tartozik a monitorozandó interakció-csoport, amely kapcsán a beteg állapota alapján kell dönteni a gyógyszerterápia folytatásáról vagy módosításáról. Legsúlyosabb kategória a kontraindikáció-szintű interakció: ezzel a szintű kölcsönhatással minden esetben számolni kell, azaz a beteg állapotát és az aktuális terápiát figyelembe véve módosítandó a gyógyszeradagolás.

Dializált betegekben a véralvadásgátló gyógyszerek interakció-készsége fokozott jelentőségű, hiszen a hemodialízis-kezelés alatt (és sok beteg esetében a kezelésmentes napokon is) nélkülözhetetlen az alkalmazásuk, ugyanakkor súlyos komplikációk forrása lehet. Az antikoagulánsok potens farmakokinetikával rendelkeznek, amelyek számos kölcsönhatást eredményeznek (7–10). Ezek közül a kontraindikáció-szintű gyógyszer-interakciók emelendők ki, amelynek következménye a gyógyszerek toxikus szintjének állandósulása vagy a kevésbé potens gyógyszerek hatásának megszűnése (4, 5).

Klinikai vizsgálatunk célja a Szent Margit Kórház Taraba István Művese Állomásán krónikusan hemodializált betegek gyógyszeres terápiájának elemzése volt. Vizsgáltuk, hogy a gyógyszeres terápia kapcsán a véralvadásgátló a beteg által szedett egyéb gyógyszereivel kontraindikációba lép-e és ha igen, az milyen következménnyel jár. Részletesen elemeztük a véralvadásgátló szerek interakcióit, azok kialakulásának mechanizmusát és az antikoaguláns terápia kapcsán fellépő szövődményeket. Emellett meghatároztuk a betegek által szedett egyéb gyógyszerek közötti kontraindikáció-szintű gyógyszer-interakciókat és azok potenciális komplikációit (1, 11).

Munkánk célkitűzése a klinikai gyógyszerész szerepkörének bemutatása is, amelynek jelentősége a betegbiztonság és a kezelés hatékonyságának további növelése.

Betegek és módszerek

Vizsgálatunkba a Szent Margit Kórház Intézeti Kutatás-Értékelési Bizottságának engedélyével (ITKEB 1224) valamennyi, a dialízisállomásunkon 2017–2019 között krónikus dialíziskeze-

lésben részesülő (több mint három hónapja HD-kezelt) beteg beválasztásra került, aki írásban hozzájárult az adatgyűjtéshez és az eredmények anonim módon történő publikálásához. Kizárási kritériumként az akut veseelégtelenség miatt indikált dialíziskezelés és a dokumentált mentális retardáció szerepelt. A betegek dokumentációi alapján összegeztük vese-alapbetegségüket és társbetegségeiket. A rutin-laborvizsgálatokon túl a véralvadási rendszer laboratóriumi paramétereit közül meghatároztuk a protrombin/INR értékeket és az aPTI-t, amit kalciummentes vérplazmából készített véralvadási vizsgálat módszerével vizsgáltunk. A vérmintákat a kezelés 0., 60. percében és a zárás előtt fél órával vettük le. A laboratóriumi mérések a kórház akkreditált laboratóriumában, standardizált módszerekkel, a rutinvérvételek kapcsán történtek. Elvégeztük a gyógyszeres anamnézis frissítését, összegeztük a betegek folyamatosan és esetenként (szükség szerint) szedett gyógyszereit is. Az adatgyűjtés során, a kezelési dokumentáció és a korábbi kórtörténet kiértékelése mellett, személyes beteginterjúk történtek, a beteg gyógyszereszedési szokásainak és a betegek gyógyszereivel kapcsolatos ismereteinek felmérésére.

A gyógyszer-interakciók elemzéséhez az online elérhető Medscape programot használtuk, amely leíró magyarázattal segíti a szakembereket a felmerülő interakciók megismerésében. Az adatokat számítógépes program segítségével tartottuk nyilván és dolgoztuk fel (Excel), a statisztikai elemzés a Windows SPSS program (25.0 verzió) segítségével történt.

Eredmények

A Taraba István Művese Állomásán krónikusan hemodializált 101 betegünk közül 55 férfi, 46 nő, átlagéletkoruk 69 ± 12 év, BMI $26,4 \pm 6,4$ kg/m² volt. A hemodialíziskezelés időtartamának középértéke 31 (IQR 45) hónap. Betegeink állapotára jellemző a kísérő betegségek magas száma, hypertóniás 92 fő, diabeteses 43 fő, malignus betegség 17 fő kórtörténetében szerepelt, stroke-on átesett 9 fő, gastrointestinalis vérzés 19 beteg kórtörténetében fordult elő. A betegek demográfiai adatait és laboratóriumi eredményeit a 2. táblázat tartalmazza.

Vérnyerési hely szempontjából 65 beteget arteriovenosus fistulán, 33 beteget tartós, tunnelizált kanülön, három beteget ideiglenes kanülön dializáltunk.

Polifarmácia betegek gyógyszerterápiájában

A betegek átlagosan 10 ± 4 -féle gyógyszert szedtek napi rendszerességgel. Az orvosi előírás szerint, krónikus veseelégtelenségük kapcsán mindenki részesült folsav (5 mg/nap) és B-vitamin-komplex terápiaiban (1-2 tableta/nap), 95%-uk

2. táblázat. A vizsgált laborparaméterek

Laborvizsgálat	Eredmény
Hemoglobin	11,02±0,12 g/dl
Hematokrit	0,33±0,03 l/l
Kalcium	2,23±0,03 mmol/l
Foszfát	1,51±0,1 mmol/l
Albumin	37,9±1,1g/l
C-reaktív protein	13,4±2,3 mg/ml
Parathormon	416±273 pmol/l
Ferritin	808±485 µg/l
Kt/V	1,34±0,14
Reziduális vizelet mennyisége	685±142 ml/nap

kapott eritropoetin-bétát (EPO-t), amelynek átlagos dózisa 19 780 NE±1304 NE/hó volt, 98%-uk kapott vas-glükonátot (62,5 mg/1-2 hét adagban), illetve 84%-uk szedett foszfátkötőt.

Társbetegségek kapcsán szedett gyógyszereiket az 1. ábrán tüntettük fel. Közülük legmagasabb számban cardiovascularis szerek voltak előírva, béta-blokkot 77 fő, kalciumcsatorna-blokkolót 62 fő, nagy dózisú kacsdiuretikumot 61 fő szedett. Ezenkívül 55 beteg alkalmazott protonpumpagátló gyógyszert és 70 fő thrombocytáaggregáció-gátló készítményt (ASA, klopidozról, NSAID). Betegeink csaknem egyharmada részesült antidepresszáns vagy más típusú szorongáscsökkentő/feszültségoldó gyógyszeres kezelésben (1. ábra).

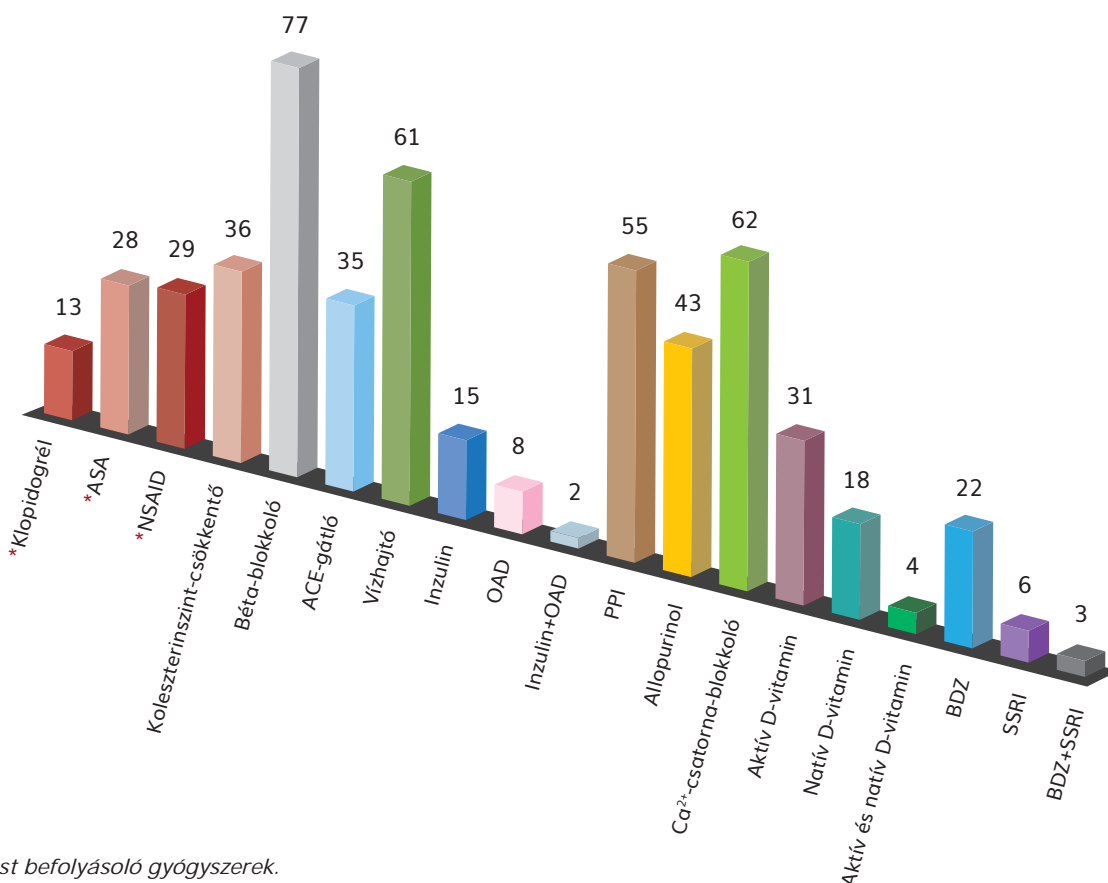
A véralvadásgátló terápia adatai, interakciói és az interakciók hátterében álló mechanizmusok

Hemodialízis-kezelés alatt frakcionátlan heparinterápiában betegek 69%-a részesült, ennek átlagdózisa 4299 NE±1038 NE volt, míg 31%-uk LMWH- (2890 NE±922 NE) terápiát kapott az extracorporalis keringés fenntartására kezelésként.

A hemodialízis alatti véralvadásgátló terápia mellett 31 betegünk szorult a HD-kezelésen kívüli antikoagulálásra, amit 13 személy a kanül intaktságának megőrzése céljából, 18 fő krónikus pitvarfibrilláció vagy mélyvénás trombózis utáni állapot kezelésére kapott. Közülük 20 beteg otthoni LMWH-terápiában részesült, míg 11 beteg orális antikoagulánst, acenokumarolt vagy warfarint szedett.

Az INR-értékek vizsgálatával azt találtuk, hogy az orális antikoaguláns beállítása, a megfelelő INR-tartomány elérése kevésbé volt sikeres betegek körében. A 11 betegünk közül négyen szedtek acenokumarolt és 7 fő warfarint. Csupán 1 beteg volt az év legalább 50%-ában terápiás INR-tartományban, ő acenokumarolt kapott. Megjegyezzük, hogy a két K-vitamin-antagonista között is jelentős különbségek vannak, ami az eltérő felezési idejükkel magyarázható. Míg az acenokumarol felezési ideje 8-12 óra, a warfariné jóval hosszabb, 35-45 óra. Emiatt különböző a két hatóanyag hatáskialakulásának ideje, az elhagyás utáni INR-rendeződés sebessége, a táplálék K-vitamin-tartalmának szerepe és a párhuzamosan szedett gyógyszerek hatása is. A két hatóanyag eltérő felezési idejéből következik eltérő interakció-készségük is (10).

1. ábra. A hemodializált betegek társbetegségeik kapcsán szedett gyógyszerei



*Véralvadást befolyásoló gyógyszerek.

A vizsgálatban részt vevő 101 beteg közül 44 betegnél találtunk *vérzésveszélyre figyelmeztető kontraindikációt*, ez összesen 83 interakciót jelent. A 44 beteg 68%-ánál szerepelt vérzéses szövődmény a HD-kezelés alatti időszakban (30 beteg), az enyhe bőr- vagy punkciós hely vérzései mellett ritkábban súlyosabb haemorrhagiák, koponyaűri, retroperitonealis, gastrointestinalis, szemfenéki vérzés is bekövetkezett. A véralvadásgátlókkal kapcsolatos interakciók elemzése során (3. táblázat) leggyakrabban az *ASA és az NSAID gyógyszer-kombináció* fordult elő, ez 29 beteg esetében állt fent. Ezen gyógyszer-csoportok egyidejű szedése a *COX enzimrendszer szinergizmusát* eredményezi. Hemodializáltak esetében igen magassá válik a vérzés rizikója. Vizsgálatunkban a rendszeresen NSAID-ot szedők vérzési gyakorisága 38%-nak bizonyult, míg a nem szedőknel vérzéses komplikáció 32%-ban fordult elő.

Öt esetben igazoltuk az extracorporalis keringés fenntartására adott heparin interakcióját levotiroxinnal. Ennek a kevéssé ismert kölcsönhatásnak az az alapja, hogy a levotiroxin leszorítja a heparint a fehérjekötésről, amelynek így megnő a szabad frakciója, és ennek a heparin hatásának a megnyúlása lesz a következménye, ami potenciális vérzésforrást idéz elő. A gyógyszer-interakció kialakulásának elkerülésére jó megoldás a „csúsztatott” gyógyszer-szedés. Abban az esetben, ha a beteg reggel érkezik a kezelésre, a levotiroxin szedését kezelés utánra kell halasztani, szem előtt tartva, hogy a levotiroxin hatóanyag felszívódása nagyon kismértékű, ha a beteg étkezéssel egy időben alkalmazza vagy jelentős mennyiségű ételt fogyasztott aznap. Abban az esetben, ha a beteg délután/este érkezik a kezelésre, célszerű a levotiroxint a kora reggeli órákban, előírás szerint étkezés előtt fél órával bevenni.

A K-vitamin-antagonisták számos gyógyszerrel idéznek elő potenciális interakció-veszélyt. A vizsgált csoportban három beteg szedte a K-vitamin-antagonistát, azaz *warfarint vagy acenokumarolt együttesen eszcitaloprámmal*. Az SSRI-k és jelentős fehérjekötésének köszönhetően az eszcitaloprám leszorítja a K-vitamin-antagonistát a fehérjekötésből, így a véralvadásgátló szabad frakciója megnő, hatása elnyúlik.

Hasonló folyamat tapasztalható, ha a *K-vitamin-antagonistát* együtt alkalmazzuk *allopurinollal*. Az allopurinol fehérjekötése erősebb a véralvadásgátlóénál, így az a fehérjemolekuláról leszorítódik, a szabad frakciója megnő, ami elnyújtott véralvadásgátló hatást eredményez, fokozva a vérzésveszélyt. Ezt a gyógyszer-kombinációt négy betegünknel dokumentáltuk.

Összehasonlítottuk azokat a betegeket, akiknél vérzésveszélyre figyelmeztető kontraindikáció áll fent (44 beteg) azokkal, akiknek nincs ilyen interakció-problémájuk (57 beteg). A problémás betegcsoportban a transzfúziós igény 64%, míg a másik betegcsoportban 44% volt ($p=0,048$).

A 101 hemodializált betegünk átlagos havi EPO-igénye $19\ 780\ NE \pm 11\ 304\ NE/hó$ volt. Közülük azoknál, akiknél nem áll fent vérzésveszélyre figyelmeztető kontraindikáció, az alkalmazott dózis $18\ 500\ NE \pm 11\ 480\ NE/hó$ volt, szemben azokkal, akiknél igazoltunk ilyen gyógyszer-kombinációkat, ők $21\ 409\ NE \pm 10\ 991\ NE/hó$ EPO-t kaptak. Ez alapján az EPO-igényről elmondható, hogy akiknek a gyógyszerelésében kontraindikáció található, magasabb dózisra szorulnak, bár ez az érték vizsgálatunkban nem érte el a szignifikancia szintjét. Betegeink véralvadásgátló gyógyszereinek kontraindikáció-szintű interakcióit a 3. táblázat foglalja össze.

További fontos gyógyszer-interakciók

Számos további kontraindikáció-szintű gyógyszer-interakciót találtunk hemodializált betegeink gyógyszerei között, ezeket az adatokat a 4. táblázat tartalmazza. Ezek a kölcsönhatások normális veseműködés esetén is fennállnak, azonban a beszűkült vesefunkció könnyen okozhat súlyos klinikai következményeket. Ezek egyike az *LMWH és az ACE-gátló gyógyszer-kombináció*, amelyek együttadása káliumszint-emelkedést okoz. A vesebetegek és a dializáltak esetében a vér káliumszintjének emelkedése mindennapos problémát jelent, így – amennyiben szükséges – ez a kombináció alkalmazása csak fokozott óvatossággal és rendszeres laborkontroll mellett adandó. A gyógyszer-interakció 15 betegünket érintette az általunk vizsgált csoportban.

Szintén mindennapos gondot jelent a dializált betegeink *antihypertenzív terápiaja és a számos dietetikai jellegű előírás együttes betartása*. A kalcium-karbonát típusú foszfátkötő megköti az ASA-t és néhány vérnyomáscsökkentőt, például az amlodipint. Ezeknek a gyógyszereknek egy időben adása kerülendő, hiszen az az acetilszalicilsav és a vérnyomáscsökkentő hatáscsökkenését eredményezi. Hasonló mechanizmuson alapul a *klopidogrel és az omeprazol* kontraindikációja, miszerint a PPI megakadályozza a klopidogrel felszívódását és így hatástalanná válik a thrombocytáaggregáció-gátlás. Ez a problémakör dializált betegeink közül 26 beteget érintett.

Kontraindikáció-szintű gyógyszer-interakciót eredményez a szűk terápiás tartományú gyógyszerek alkalmazása, mint pél-

3. táblázat. Hemodializált betegek véralvadásgátló gyógyszereinek kontraindikációi

Véralvadásgátló kontraindikációja más gyógyszerrel	Oka	Teendő
Heparin-levotiroxin	levotiroxin leszorítja a heparint, így a heparin szabad frakciója megnő – hatása elnyúlik	a heparin adagolása dialízis alatt történik; levotiroxin bevétele dialízist követően ajánlott
ASA-NSAID	COX enzim szinergizmus – vérzésveszély	egy időben való alkalmazása kerülendő
K-vitamin-antagonista-eszcitaloprám	eszcitaloprám leszorítja a K-vitamin-antagonistát – növeli a szabad szintjét és így elnyújtja a hatását a véralvadásgátlónak	egy időben való alkalmazása kerülendő
K-vitamin-antagonista-allopurinol	allopurinol leszorítja K vitamin antagonistát növeli a szabad gyógyszer-szintet és elnyújtja a véralvadásgátló hatását	egy időben való alkalmazása kerülendő

4. táblázat. Hemodializált betegek további kontraindikált gyógyszer-kombinációi

Kontraindikáció	Klinikai szövődmény	Teendő	Dokumentált kontraindikáció száma
LMWH-ACE-gátló	káliumszint-emelkedés	szoros laborkontroll	15
Allopurinol-ACE-gátló, ASA –ACE-gátló	Stevens–Johnson-szindróma	láz és bőrküetés esetén „gondolni kell rá”	20
Kalcium-karbonát-ASA, omeprazol-klopidogréll	az egyik gyógyszer hatástalanítja a másikat	egy időben való alkalmazása kerülendő	26
Pantoprazol-digoxin, karbamazepin-alprazolám	gyógyszermérgezés lehetősége	egy időben való alkalmazása kerülendő	22
Amlodipin-szimvasztatin	KVE-ben 60%-kal emeli a rhabdomyolysis kockázatát	együttadása kerülendő	2
NSAID-ACE-gátló	reziduális vizelet csökkenése	együtt alkalmazása kerülendő	32
A-vitamin és E-vitamin hemodialízis-kezelés mellett kontraindikáltak – nem dializálhatók			

dául a *digoxin-pantoprazol* kombinációja. Fontos megemlíteni, hogy a dializált betegek estében, amennyiben lehetséges, a digoxin önmagában is kerülendő. Amennyiben feltétlenül szükséges, úgy a meghatározott időközönkénti gyógyszer-szint-monitorozás nélkülözhetetlen. A karbamazepin és alprazolám kombinációja is kontraindikált, nélkülözhetetlen alkalmazás esetén a karbamazepinszint monitorozása szükséges (22 beteg).

Elfogadott tény, hogy a dializált betegek életminőségét jelentősen javítja a reziduális vizelet megőrzése, annak mennyisége. Az *NSAID* és *ACE-gátló* együttes alkalmazása kontraindikációjának oka a reziduális vizelet mennyiségének csökkenése, amit saját betegcsoportunkon is tapasztaltunk. Vizsgálatunkban a rendszeresen NSAID-ot szedőknél (32 beteg) a reziduális vizelet mennyisége alacsonyabb volt (492 ± 596 ml/nap) az NSAID-ot nem szedőkhöz képest (755 ± 772 ml/nap). Kiemelendő, hogy betegeink egyharmada az NSAID-ot a kezelőorvos tudta nélkül, napi rendszerességgel szedte.

Hemodialízis-kezelés mellett az *A-* és az *E-vitamin* ellenjavalt. Tapasztalatunk alapján ezeket a szereket számos beteg szintén a kezelőorvos tudta nélkül szedi.

A kontraindikációk másik csoportjába azokat a gyógyszer-kombinációkat osztottuk, amelyek következménye ritka mellékhatás kialakulása lehet. Ezeket saját gyakorlatunkban a vizsgálat időszakában nem tapasztaltuk, azonban súlyosságuk miatt fontosnak tartjuk megemlíteni. Az *allopurinol* és az *ACE-gátló*, illetve az *ASA* és az *ACE-gátló* kombinációja az alkalmazási előirat szerint Stevens–Johnson-szindrómát okozhat. Az *amlodipin* és a *szimvasztatin* együttadása a klinikai vizsgálatok szerint veseelégtelenségben 60%-kal emeli a rhabdomyolysis rizikóját. Ezeket az adatokat a 4. táblázat tartalmazza.

Megbeszélés

Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy hemodializált betegek társbetegségeik kapcsán rendkívül sok gyógyszert szednek, ami számos, akár kontraindikáció-szintű interakcióhoz vezet. Jelentős problémát okozott a hemodialízis alatti kötelező véralvadásgátlás is, mivel a véralvadásgátlók potens farmakokinetikával rendelkeznek, azaz könnyen kölcsönha-

tásba lépnek más gyógyszerekkel, így alkalmazási körükben a polifarmácia magas rizikóval jár. A heparinizáció magához a HD-kezeléshez nélkülözhetetlen. Emellett egyes végstádiumú veseelégtelen betegekben, egyéni mérlegelést követően, indokolt lehet további antikoaguláns szer, LMWH vagy K-vitamin-antagonista alkalmazása a dialízis-kezelés intaktságának megőrzésére, mélyvénás trombózis kezeléséhez, illetve válogatott esetekben a krónikus pitvarfibrilláció terápiajában is. Tovább nehezíti a felsorolt kórképek kezelését az is, hogy a véralvadásgátlók indikációjára vonatkozó egyértelmű nemzetközi ajánlás nincsen. A terápia helyes megválasztásához figyelembe kell vennünk a beteg individuális egészségügyi állapotát, társbetegségeit, esendőségét és a potenciális gyógyszer-interakciók által előidézett rizikót is (11–13).

A gyógyszer-interakciók kialakulásának mechanizmusai (14–16)

Farmakokinetikai interakció következhet be az alábbiakban felsorolt folyamatok során. Gátlódhat az abszorpció a felszívódás helyén, leggyakrabban a száj- és gyomornyálkahártyán kialakuló interakció következtében. A H₂-antagonisták például megkötik a lúgos karakterű gyógyszereket, a PPI-k a savcsökkentés által befolyásolják egyes hatóanyagok felszívódását. A bélmotilitást módosító anyagok, mint például a benzodiazepinek és metoklopramid, szintén akadályozzák a felszívódást. Interakció létrejöhet *disztribúció* során, amikor egy erős fehérjekötődésű szer leszorítja a gyengébb kötődésűt a plazmafehérjéről, ilyen mechanizmus áll például a kumarinok leszorítása háttérben. A gyógyszer *metabolizmusa* módosul akkor, amikor együttesen alkalmazott szerek lebontását ugyanaz a citokróm enzim végzi (elsősorban a citokróm P450 enzimrendszer). A gyógyszerek versenyeznek az enzim kötőhelyéért és így lebomlásuk lassul. Ennek következtében csökkenhet az elimináció, megemelkedhet a plazmakoncentráció, megnövekedhet a felezési idő, gyógyszer-akkumuláció és fokozott toxicitás léphet fel. Interakció léphet fel akkor is, amikor az egyik szer a citokróm enzim induktora és ezáltal egy másik gyógyszer lebomlását fokozza és így a kívánt terápiás hatás elmarad. A fent említett interakciók

normális veseműködés esetén is fennállnak. Ugyanakkor az elimináció vagy a kiválasztás sebesség/kapacitás megváltozásának legfőbb oka a vesefunkció romlása.

Farmakodinamikai interakció számos mechanizmussal alakulhat ki, például a fehérjekötés típusa szerint (kötődés receptorokhoz, ioncsatornához, enzimekhez, transzportfehérjékhez vagy más strukturális fehérjékhez), vagy például a DNS-hez kötődés, só- vagy komplexképződés alapján, és ennek következtében módosulnak a meglévő funkciók, serkentés vagy éppen gátlás következhet be.

A gyógyszerek farmakokinetikai változásai végstádiumú veseelégtelenségben

Dializált betegekben a gyógyszerek halmozott farmakokinetikai változásokon mehetnek keresztül (11, 15). Ennek alapvető oka az uraemiás állapot, fontos emellett, hogy a betegek polimorbiditásuk miatt multiplex gyógyszerzedésre szorulnak (3, 17–19).

Akadályozott lehet a gyógyszer *felszívódása*: veseelégtelenségben a gastrointestinalis mucosa ödémássá válhat, uraemia következtében hányinger és hányás jelentkezhet, amelyek csökkenthetik a gyógyszerek felszívódását, illetve csökken a gyógyszer és a gastrointestinalis mucosa közötti kontrakció, azaz csökken a gyógyszer és a gyomornyálkahártya közötti felszívási terület. Súlyos uraemiában a nyál ureatartalma a nyál alkalizálásával csökkentheti a savas környezetben jobban felszívódó gyógyszerek hatását – ez az oka a vas ferro→ferri átalakulás elmaradásának és ezért nem hasznosul a per os adott vas végstádiumú veseelégtelenségben.

A dializált betegekben az eloszlási térfogat módosulása következtében megváltozik a gyógyszerek plazmában és a test más kompartmentjeiben történő eloszlása, amely meghatározza a gyógyszerek kezdő és telítő adagját. Az eloszlást befolyásoló tényezők az alábbiak: A legtöbb gyógyszer nagy része plazmafehérjékhez kötődik. Az úgynevezett szabadon maradt vagy szabad frakció felelős a gyógyszerhatásért, így a plazmafehérje-változás a gyógyszer hatékonyságát is megváltoztathatja. (A szerves savak az albuminon egy kötőhellyel, míg a szerves bázisok a glikoproteineken több kötőhellyel rendelkeznek.) A hypoalbuminaemia miatt a plazmafehérjéhez kötött gyógyszerfrakció csökkenhet, a szabad gyógyszer szint megnő (például furoszemid, szulfonamid, warfarin, valproát). A csökkent globulinszint is hasonló eredményhez vezethet a szerves bázisokra nézve (például digoxin). A végső terápiás hatékonyságra azonban a fentiekből még nem lehet következtetni, mivel azt számos más tényező is befolyásolhatja: az uraemiás toxinok a gyógyszereket leszoríthatják a kötőhelyekről, azonban így a gyógyszer-metabolizmus és elimináció számára is nagyobb mennyiségben áll rendelkezésre szabad gyógyszerfrakció, illetve a jelentős hypoalbuminaemia, albuminuria miatt például az albuminhoz kötött gyógyszerek nagyobb mértékben ürülhetnek ki (diuretikumok hatástalansága). Krónikus vesebetegségben, akut vagy szubklinikus krónikus gyulladás kapcsán az alfa-1-glikoproteinszint megnő, ami egyes gyógyszerek fehérjekötődését növelheti.

Uraemiás betegekben módosul a *metabolizmus és az elimináció*. A metabolizmus során a gyógyszereket a máj vízdékonyabb formába alakítja át, hogy azok az epével vagy a vesén keresztül kiürüljenek. Veseelégtelenségben a gyógyszerek metabolizmusa (hepaticus transzformációja) is csökkenhet.

Fontos szempont, hogy a gyógyszereknek van-e aktív (például allopurinol-oxipurinol, cefotaxim-dezacetilcefotaxim, tramadol-dezmetil-tramadol) vagy toxikus (például nitroprusszid-tiocianát) metabolitja, illetve ezek a vesén keresztül ürülnek-e, ugyanis ennek figyelmen kívül hagyása túladagoláshoz vagy toxikus mellékhatások kialakulásához vezethet.

Krónikus vesebetegekben a kezdő (telítő) dózisnak a normális vesefunkcióval és folyadékháztartással rendelkező egyénre szabottal kell megegyeznie, a fenntartó adagolást viszont a mért vagy becsült eGFR-hez kell adaptálni. A megfelelő gyógyszer szint eléréséhez az adagolási intervallum meghosszabbítása, az adag csökkentése vagy mindkettő választható, attól függően, hogy a gyógyszer csúcshatása (például aminoglikozidok) vagy a tartósan megfelelő vérszintje az elsődleges. Amennyiben elérhető, a gyógyszer szint monitorozása a kezelés biztonságát nagymértékben növeli (például LMWH-k esetében anti-Xa-aktivitás meghatározása, digitális, kalcineurininhibitorok, karbamazepin, lítium stb. plazmaszintjének mérése). Hemodialízist, peritoneális dialízist követően az eljárás során eltávolított hatóanyag pótlására extra gyógyszer-adag beadása szükséges. Ez a megoldás az úgynevezett csúsztatott gyógyszerzedés, amikor a gyógyszer bevétele illesztve van a dialíziskezeléshez, így a gyógyszerhatás a beteg állapotához viszonyítva maximálisan létrejöhethet.

Idős dializált betegek helyes gyógyszerterápiája még összetettebb feladat, mert az öregedés folyamata, a megváltozott gyomor/bél motilitás, a szervezet korosodással járó csökkent fehérjemennyisége, valamint a súlyos máj- és veseelégtelenség potenciális forrása az interakciók kialakulásának, hiszen a gyógyszer szervezeten belüli megoszlását mindezek jelentős mértékben befolyásolják (4, 5).

A kontraindikáció-szintű interakciók előfordulásának főbb mechanizmusai dializált betegekben

Klinikai vizsgálatunkban a *K-vitamin-antagonistákkal* kapcsolatban számos kontraindikáció-szintű interakciót találtunk, ezek közül leggyakoribbak a K-vitamin-antagonisták SSRI-ekkel, illetve allopurinollal kialakuló interakciója voltak.

Közismert a K-vitamin-antagonisták, az *acenokumarol- és a warfarinterápia* beállításának a nehézsége dializált betegekben. Az eredményes K-vitamin-antagonista terápiát, a szükséges dózist, a hatás kialakulásának sebességét a metabolizáló enzimek, főleg a CYP2C9, VKORC1 genetikailag meghatározott aktivitása befolyásolja. Ugyanezek a metabolizáló enzimeken azonban számos más gyógyszer is metabolizálódik, ez a kompetitív folyamat képezi az interakció alapját. A két hatóanyag interakció-készsége eltérő, ez részben eltérő felezési idejükkal is magyarázható. A warfarin felezési ideje jóval hosszabb (34-45 óra), míg az acenokumarolé rövidebb (8-12 óra), ezért a warfarin kontraindikáció-szintű interakció-készsége nagyobb – ami veseelégtelenség esetén tovább fokozódik –, mint az acenokumarolé. További komplikáló tényező, hogy ezen felezési időket normális veseműködés esetén állapították meg. Végstádiumú veseelégtelenségben a kiválasztási idő a vese csökkent működése miatt megnyúlt, de ennek pontos mértéke bizonytalan. Jól ismert, hogy a táplálék K-vitamin-tartalma is befolyásolja a K-vitamin-antagonisták hatását, továbbá szempont lehet a szervezet K₁-vitamin-mennyiségének elégtelensége is.

Figyelmet igényel a betegek közül többek által szedett *warfarin*, *digoxin*, *karbamazepin*, amelyek példák az úgynevezett meredek dózis-hatás görbájú gyógyszerekre, terápiás indexük szűk, a tartományon kívül hatástalanok, illetve toxikusak. Interakció következtében ezek a szerek könnyen elhagyják a terápiás tartományt. A kívánt gyógyszerhatás érdekében gyógyszer-szint-monitorozás szükséges.

Az *antiepileptikumok*, *antiarritmiás* szerek (például *amiodaron*, *verapamil*), fogamzásgátlók és néhány antibiotikum potensek interakció szempontjából. Ezek a szerek az erős plazmafehérje-kötődés miatt más gyógyszereket könnyen leszorítanak a receptorkötődésről, ami a másik szer hatásának elnyúlását eredményezi.

A fent említett kontraindikáció-szintű gyógyszer-interakciók két típusát különböztetjük meg, ezek a farmakokinetikai és farmakodinamikai interakciók. Részletes ismertetésük meghaladja jelen dolgozatunk kereteit, vonatkozásukban farmakológiai szakirodalmi adatokra utalunk.

A klinikai gyógyszerész szerepvállalásának jelentősége, feladatai a krónikus vesebeteg-ellátásban saját tapasztalataink alapján

Nemcsak a művekezelés során, hanem a kórházi betegfelvételek és a járóbeteg-ellátás kapcsán is mindennapos problémát jelent az egészségügyben tapasztalható időhiány, amely a rendszeres kommunikáció és betegkövetés elégtelenségéhez vezet. Gyakori probléma a különböző orvosok által szimultán felírt gyógyszerek és a beteg öngyógyezése, amely jelentős veszélyforrás nemcsak gyógyszer-interakció kialakulására, hanem végső soron a beteg egészsége, életkilátása szempontjából is (20, 21).

Ezért véleményezzük nélkülözhetetlennek a klinikai gyógyszerész szerepvállalását a modern medicinában. A dialízisben, az igen esendő vesebetegek ellátásakor a klinikai gyógyszerész feladata az uraemiás állapot kapcsán még bonyolultabb gyógyszerterápia ellenőrzése, a potenciális interakciók felismerése és a szükséges módosítások kezelőorvossal történő konzultációja. A klinikai gyógyszerészek a gyógyítóteam tagjaként vállalják a gyógyszerzedéssel kapcsolatos betegoktatást és klinikusok általi szakmai döntés/mérlegelés elősegítését.

Krónikus vesebetegek ellátása kapcsán elengedhetetlen a gyógyszeres anamnézis ismerete, a korábbi gyógyszer-toxicitás, illetve a hatékony gyógyszerelés feljegyzése, az aktuális gyógyszerlistában a nefrotoxikus gyógyszerek (például aminoglikozidok, NSAID-ok, kalcineurininhibitorok stb.) elhagyása/mellőzése, valamint a klinikai és laborparaméterek figyelembevétele (testsúly, testmagasság, testfelszín, hidrátsági állapot, társbetegségek, például májbetegség) a gyógyszerterápia beállításakor. A klinikai gyógyszerész feladata a betegek folyamatos gyógyszerterápiás gondozása, ellenőrzése, társbetegségeivel kapcsolatos kezelések nyomon követése, feltérképezve az aktuális gyógyszeres változásokat, ezzel segítve a klinikus kollégák munkáját. Kiemelt figyelmet érdemel a hemodialízis-kezelés alatti véralvadást gátló terápia felügyelete/kontrollja, szinkronizálva a kezelés alatti antikoagulációt a kezelésmentes napon történő véralvadást gátló terápiával. Mindezek alapján úgy véljük, az osztályon dolgozó klinikai gyógyszerészeknek kiemelkedő szerepük van a betegek magas színvonalú ellátásában.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni *dr. Cseh Ibolyának*, a Szent Margit Kórház főgyógyászának és a Taraba István Művész Állomás orvos munkatársainak (*dr. Dolgos Szilveszter*, *dr. Polner Kálmán*, *dr. Merán Zoltán*, *dr. Mácsai Emília*) és szakdolgozóinak munkám folyamatos támogatásáért.

Irodalom

1. Gilad L, Haviv YS, Cohen-Glickman I, Chinitz D, Cohen MJ. Chronic drug treatment among hemodialysis patients: a qualitative study of patients, nursing and medical staff attitudes and approaches. *BMC Nephrol* 2020;21(1):239. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01900-y>.
2. Sommer J, Seeling A, Rupperecht H. Adverse Drug Events in Patients with Chronic Kidney Disease Associated with Multiple Drug Interactions and Polypharmacy. *Drugs Aging* 2020;37(5):359-72. <https://doi.org/10.1007/s40266-020-00747-0>.
3. Formica M, Politano P, Marazzi F, Tamagnone M, Serra I, et al. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease in the Elderly and Polypharmacy. *Blood Purif* 2018;46(4):332-6. <https://doi.org/10.1159/000492149>.
4. Fasipe OJ, Akhideno PE, Nwaiwu O, et al. 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;9:125-32. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S147835>.
5. Al-Ramahi R, Raddad AR, Rashed AO, et al. Evaluation of potential drug-drug interactions among Palestinian hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2016;17:96. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0317-4>.
6. Kaplan B, Mason NA, Shimp LA, Ascione FJ. Chronic hemodialysis patients. Part I: Characterization and drug-related problems. *Ann Pharmacother* 1994;28(3):316-9. <https://doi.org/10.1177/106002809402800303>.
7. Galbusera M, Remuzzi G, Boccardo P. Treatment of bleeding in dialysis patients. *Semin Dial*. 2009;22(3):279-86. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2008.00556.x>.
8. Lutz J, Jurk K, Schinzel H. Direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease: patient selection and special considerations. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2017;10:135-43. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S105771>.
9. Jain N, Reilly RF. Clinical Pharmacology of Oral Anticoagulants in Patients with Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(2):278-87. <https://doi.org/10.2215/CJN.02170218>.
10. Kimachi M, Furukawa TA, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11(11):CD011373. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011373.pub2>.
11. Lazrak HH, René É, Elftouh N, Leblanc M, Lafrance JP. Safety of low-molecular-weight heparin compared to unfractionated heparin in hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2017;18(1):187. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0596-4>.
12. Vázquez E, Sánchez-Perales C, et al. Bleeding Risk of Antithrombotic Treatment in Patients on Hemodialysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2017;69(4):192-197. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000460>.
13. Kuno T, Takagi H, Ando T, Sugiyama T, et al. Oral Anticoagulation for Patients With Atrial Fibrillation on Long-Term Hemodialysis. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(3):273-85. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.059>.
14. Gyires K, Füst Zs, Ferdinandy P. Gyógyszertan és klinikai farmakológia. Budapest: Egyetemi Tankönyvkiadó; 2011. (3. fejezet). 4. javított kiadás.
15. Takita H, Scotcher D, Chinnadurai R, Kalra PA, Galetin A. Physiologically-Based Pharmacokinetic Modelling of Creatinine-Drug Interactions in the Chronic Kidney Disease Population. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2020;9(12):695-706. <https://doi.org/10.1002/psp4.12566>.
16. Wittmann I, Balla I, Dr Halmai R. Hipertónia és nefrológia. Jegyzet orvos-tanhallgatók számára. Pécs: 2014. p. 126.
17. Alshamrani M, Almalki A, et al. Polypharmacy and Medication-Related Problems in Hemodialysis Patients: A Call for Deprescribing. *Pharmacy (Basel)* 2018;6(3):76. <https://doi.org/10.3390/pharmacy6030076>.
18. Lefebvre MJ, Ng PCK, Desjarlais A, et al. Development and Validation of Nine Deprescribing Algorithms for Patients on Hemodialysis to Decrease Polypharmacy. *Can J Kidney Health Dis* 2020;7:2054358120968674. <https://doi.org/10.1177/2054358120968674>.
19. Saha M, Allon M. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Hemodialysis Emergencies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(2):357-69. <https://doi.org/10.2215/CJN.05260516>.
20. Schuh MJ, Crosby S. Polypharmacy as a Clinical Pharmacist Specialist Practice. *Sr Care Pharm* 2020;35(1):34-7.
21. Al-Abdelmuhsin L, Al-Ammari M, et al. Pharmacist-led Medication Counseling for Patients Undergoing Hemodialysis: A Path to Better Adherence. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(7):2399. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072399>.