

Řešení méně známé lékové interakce u HIV pacienta v klinické praxi

Lukáš Bauer, Jana Gregorová

Oddělení klinické farmacie, Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

Vyhodnocení lékových interakcí s navržením správného řešení může být v některých případech komplikované. Při interpretaci je nezbytné uvažovat nad interakcemi farmaceutickými, farmakodynamickými a farmakokinetickými. Je důležité správně posoudit potenciál léčiva interagovat nejen na metabolické úrovni, ale i na úrovni absorpce, distribuce a zejména eliminace. V článku jsou diskutovány základní interakce inhibitorů integrázy používaných u HIV pacientů. Na příkladu z klinické praxe je demonstrováno řešení takové interakce.

Klíčová slova: lékové interakce, antiretrovirotika, HIV, inhibitory integrázy, metformin, klinická farmacie.

Less common drug interaction and its solution demonstrated on the example of HIV patient from the perspective of clinical practice

Evaluation of drug interactions and offering the most suitable solution may be complicated in some cases. Pharmaceutical, pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions should be considered in the interpretation. It is important to properly assess the potential of drug to interact not only at the metabolic level but also at the level of absorption, distribution and especially elimination. The article discusses the basic interactions of integrase inhibitors used in HIV patients. The solution of such an interaction is shown on the example from clinical practice.

Key words: drug interactions, antiretroviral drugs, HIV, integrase inhibitors, metformin, clinical pharmacy.

Úvod

Antiretroviróvá léčba HIV pacientů vždy spočívá v kombinační antiretroviróvé terapii (cART). Některé skupiny antiretrovirotik (AR), zejména nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) a proteázové inhibitory (PI), jsou z hlediska lékových interakcí (LI) velmi dobře zmapované. K LI u nich dochází zejména na úrovni metabolismu vzhledem k jejich značné biotransformaci prostřednictvím cytochromu P450 (CYP) 3A4, 2C9, 2C19 a 2D6. Tyto LI mohou v případě inhibice příslušného cytochromu vést ke zvýšení plazmatických hladin AR s rizikem projevu nežádoucích účinků (NÚ) a rozvoje toxicity. Naopak v případě indukčních mechanismů na daném CYP může

LI vést k subterapeutickým koncentracím AR, riziku selhání terapie, vzniku lékových rezistencí až k rozvoji syndromu získaného selhání imunity (AIDS) (1, 2).

Pro zjednodušení problematiky lze říci, že standardní zahajovací režim AR terapie spočívá v podávání 2 nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NRTI) v kombinaci s jedním léčivem z následující skupiny: inhibitory integrázy (INSTI), NNRTI, PI + booster. Režimy s boosterem představují příklad žádoucí LI, kdy je díky silné inhibici CYP 3A4 boosterem dosahováno lepších farmakokinetických vlastností konkomitantně podávaného AR (1, 3).

Cílem tohoto článku je ukázka postupu řešení LI s upozorněním na důležitá místa,

kteřá jsou při hodnocení stěžejní. Postup bude prezentován na příkladu z klinické praxe. V kazuistice bude diskutována LI dolutegraviru s metforminem. Metformin je perorální antidiabetikum, které je rutinně předepisováno a v lékárně pacientům vydáváno. Dolutegravir je AR vázané na centrový výdej, což znamená, že není předepisováno na klasický lékařský předpis a v současné době se tak do lékového záznamu nedostane informace o tom, že pacient toto léčivo užívá.

Souhrn farmakokinetických parametrů a LI AR byl již zpracován v práci Murínové (2019) (4). Následující část bude věnována problematice LI INSTI.

Tab. 1. Aktuálně obchodované INSTI na českém trhu (5)

Obchodní název	INSTI	± další AR	Síla [mg]	Léková forma	Obvyklá dávka
Tivicay	dolutegravir	—	50	tbl flm	1 tbl jednou denně
Dovato	dolutegravir	lamivudin	50/300	tbl flm	1 tbl jednou denně
Triumeq	dolutegravir	lamivudin/ abakavir	50/300/600	tbl flm	1 tbl jednou denně
Isentress	raltegravir	—	400 nebo 600	tbl flm	1 tbl dvakrát denně nebo 2 tbl jednou denně
Biktarvy	biktegravir	emtricitabin/ tenofovir alafenamid fumarát	50/200/25	tbl flm	1 tbl jednou denně
Genvoya	elvitegravir	kobicistat/ emtricitabin/ tenofovir alafenamid fumarát	150/150/200/10	tbl flm	1 tbl jednou denně

Lékové interakce inhibitorů integrázy

Aktuálně jsou na českém trhu dostupné 4 INSTI ve formě monokomponentních nebo kombinovaných léčivých přípravků (LP), viz Tab. 1. V prosinci 2020 byl Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) schválen LP Vocabria, který obsahuje nový INSTI kabotegravir. Zajímavostí je fakt, že kabotegravir lze jako jediné AR podat jak perorálně, tak intramuskulárně. Intramuskulární aplikace lékové formy s prodlouženým uvolňováním umožňuje podání v jednoměsíčních nebo dvouměsíčních intervalech (5).

Mechanismus účinku INSTI spočívá v inhibici virové integrázy, která umožňuje včlenění již přepsané virové DNA do genomu hostitelské buňky. Tato skupina léčiv se vyznačuje minimem NÚ. To je dáno selektivním účinkem na virovou integrázu, která se v lidských buňkách fyziologicky nevyskytuje (6). Mohou se objevit kožní vyrážky, gastrointestinální intolerance, bolesti hlavy nebo raltegravirem indukovaná myopatie. Tyto NÚ jsou obvykle spojeny s iniciací terapie. Charakteristický je nízký potenciál k LI a nízké riziko vzniku metabolických NÚ, které jsou pro některé jiné skupiny AR typické (7).

Farmakokinetické parametry INSTI jsou napříč touto skupinou obdobné s některými

výjimkami. AUC všech INSTI roste při podání s tučným jídlem. Vazba na plazmatické bílkoviny je u všech zástupců vysoká (> 98 %) s výjimkou raltegraviru. Metabolizace je důležitou cestou jejich eliminace. Jak lze vidět v Tab. 2, farmakokinetika raltegraviru a kabotegraviru není ovlivněna LI na CYP. Genetický polymorfismus UGT1A1 však může hrát roli v interindividuální variabilitě dosahovaných plazmatických koncentrací těchto léčiv (8) (9). Významným inhibitorem transportéru organických kationtů 2 (OCT2) a transportéru vylučování léčiv a toxinů-1 (MATE-1) je dolutegravir a biktegravir (5).

Kreatinin je přirozeným substrátem OCT2 a MATE-1. Při užívání dolutegraviru nebo biktegraviru existuje potenciál k mírnému nárůstu sérových hladin kreatininu, a tedy snížení odhadované glomerulární filtrace (eGF) bez ovlivnění GF jako takové. U ostatních INSTI tento jev popsán nebyl (5) (10). Elvitegravir se vzhledem ke značnému first pass efektu a z toho plynoucí nízké biologické dostupnosti používá jen v kombinaci s kobicistatem (11). Kobicistat blokuje tubulární sekreci kreatininu zejména inhibicí MATE-1. Tato mírná elevace sérového kreatininu ovšem není klinicky významná a je nutné ji odlišit od skutečného nefrotoxického potenciálu (10, 12).

Lékové interakce na úrovni absorpce

Biologická dostupnost INSTI bývá ovlivněna jídlem, ale i dalšími faktory. Mezi farmakokinetické LI INSTI je řazeno souběžné užívání s antacidy

Tab. 2. Farmakokinetické parametry INSTI (4, 5, 13)

Léčivo	AUC	Vazba na bílkoviny plazmy	Substrát P-GP a BCRP	Metabolizace	T1/2	Eliminace
Biktegravir	zvýšena s tučným jídlem (o 24 %)	> 99 %	ano	primárně CYP3A4 a sekundárně UGT1A1	17,3	stolice (60 % mateřská látka a metabolity) moč (35 % metabolity)
Dolutegravir	zvýšena s tučným jídlem (až o 66 %)	> 99 %	ano	UGT1A1 (méně UGT1A3 a UGT1A9) s nízkým podílem CYP 3A4 (cca 10 %)	14	stolice (53 % mateřská látka) moč (32 % metabolity)
Elvitegravir (pouze v kombinaci s kobicistatem)	zvýšena s tučným jídlem (o 91 %)	98–99 %	—	primárně CYP 3A4 a sekundárně UGT1A1 a UGT1A3	12,9	stolice (~ 95 %) moč (~ 7 %)
Kabotegravir p.o.	zvýšena s tučným jídlem (o 14 %)	> 99 %	ano	primárně UGT1A1 a v menší míře UGT1A9	41	stolice (47 % mateřská látka) moč (27 % metabolit)
Raltegravir	2x vyšší po vysoce tučném jídlem	83 %	—	glukuronidace UGT1A1	9	stolice (51 % mateřská látka) moč (32 % mateřská látka a glukuronid)

*AUC = area under the curve = plocha pod křivkou plazmatických koncentrací, P-GP = P-glykoprotein, BCRP = breast cancer resistance protein, T1/2 = biologický poločas

nebo s dalšími vícemocnými ionty (minerály, suplementy). Mechanismus LI spočívá v tvorbě nerozpustných komplexů s následným snížením žaludeční absorpce těchto AR. Na tento jednoduchý, ale významný princip LI je potřeba myslet i při výdeji LP pacientovi s HIV v lékárně. Řešením této LI je udržet odstup alespoň 2 hodiny mezi užitím INSTI a zmíněných přípravků (2).

Lékové interakce na úrovni metabolisme

Ačkoliv se INSTI částečně metabolizují i přes CYP 3A4 (s výjimkou kabotegraviru a raltegraviru), LI na této úrovni nebývá zpravidla klinicky významná. U dolutegraviru je tento fakt dán existencí alternativní a majoritní cesty metabolisme UGT. Elvitegravir ve fixní kombinaci spolu s kobicistatem má již metabolickou cestu CYP 3A4 silně zablokovanou, a tudíž vystupuje do popředí biotransformace přes UGT. Klinicky významná LI se může projevit u biktegraviru. Souběžné podávání se silnými inhibitory nebo induktory CYP 3A4 může vést ke zvýšení, respektive snížení plazmatických koncentrací biktegraviru.

Při posuzování potenciálu k LI je potřeba uvažovat i možné interakce na úrovni UGT (zejména 1A1). Příkladem induktoru UGT1A1 může být karbamazepin nebo rifampicin. Při souběžném podávání těchto induktorů se substráty UGT1A1 je vhodné zvážit zvýšení dávky INSTI nebo záměnu léčiva (14).

Lékové interakce na úrovni eliminace

Další LI charakteristická pro některé zástupce INSTI probíhá na úrovni tubulárních buněk ledvin. Tubulární buňka má na své bazolaterální straně umístěny OCT2, které umožňují přenos řady léčiv intracelulárně. Z tubulárních buněk může být léčivo vyloučeno do tubulárního lumen a primární moči prostřednictvím MATE-1 transportérů umístěných na apikální straně tubulu. Takto je eliminován např. metformin. Pokud dojde k zablokování OCT2 a MATE-1 dolutegravirem či biktegravirem, je inhibován uptake metforminu z krve do tubulárních buněk, resp. do moči a dochází k nárůstu plazmatických koncentrací metforminu s rizikem vzniku laktátové acidózy (15). Tento děj je schematicky znázorněn na Obr. 1. Metformin je dominantně vylučován renálně v nezměněné podobě (5).

Při souběžném podávání dolutegraviru 50 mg 1× denně byl in vivo pozorován nárůst maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) a AUC metforminu o 66 %, resp. 79 %. Pokud byl podáván dolutegravir v dávce 50 mg 2× denně, došlo ke zvýšení C_{max} a AUC metforminu o 111 %, resp. 145 %. Dle dostupných doporučení by měla být dávka metforminu při zahajování terapie dolutegravirem/metforminem maximálně 1000 mg/den.

Další INSTI s potenciálem interagovat se substráty OCT2 a MATE-1 je biktegravir. Bylo sledováno in vivo souběžné podávání fixní kombinace biktegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid 50/200/25 mg 1× denně spolu s metforminem 850 mg 1× denně, 500 mg 2× denně a 500 mg 1× denně. Biktegravir zvyšoval C_{max} a AUC metforminu o 28 %, resp. 39 %. Dle doporučení však není u pacientů s normálními renálními funkcemi potřeba upravovat dávky. Při zhoršení renálních funkcí je nutné dávkování metforminu přehodnotit (15).

Ostatní INSTI neinteragují na úrovni OCT2/MATE-1 a z tohoto hlediska jsou pro souběžné použití s metforminem bezpečné. Pouze je dů-

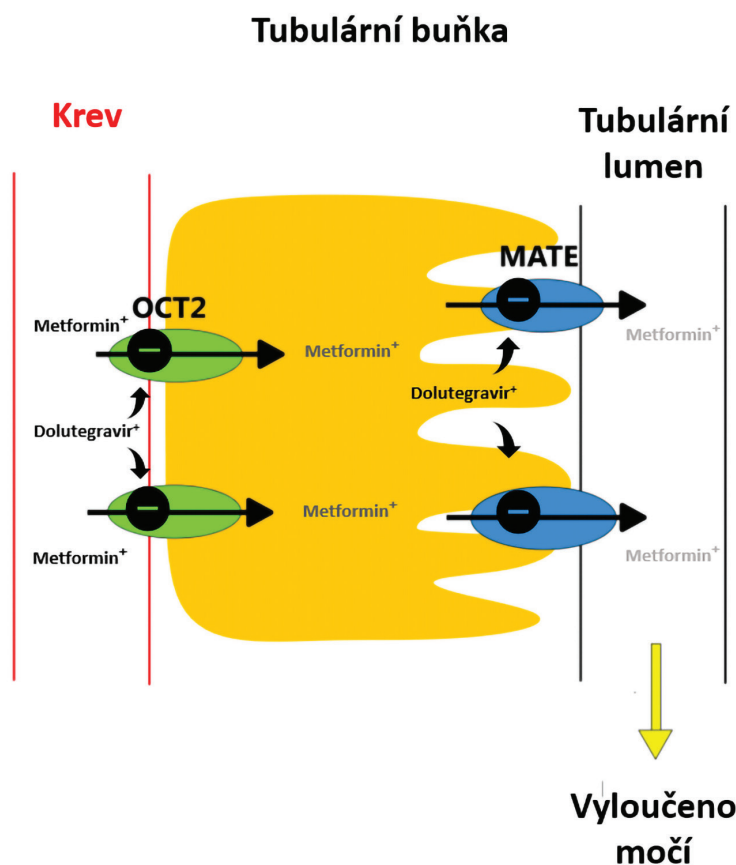
ležité mít na paměti, že elvitegravir je podáván ve fixní kombinaci s kobicistatem, který reverzibilně inhibuje MATE-1 a může zvyšovat hladiny metforminu. Tato interakce není považována za klinicky významnou, nicméně vzhledem k nízké kvalitě důkazů je zde na místě pravidelná monitorace renálních parametrů (5, 15, 16).

Popis kazuistiky

Přehled vybraných parametrů pacienta je uveden v Tab. 3. Jedná se o muže léčeného pro diagnózu HIV od roku 1998 AR terapií s příznivým vývojem. V roce 2014 došlo ke změně AR medikace za účelem snížení dopadu NÚ AR ve smyslu menšího ovlivnění metabolického syndromu. Dlouhodobě je přítomna úplná suprese virové replikace bez signifikantního imunodeficitu (viz hodnoty $CD4+$ a virové nálože v Tab. 3).

Dále je pacient léčen pro DM II. typu kombinací perorálních antidiabetik (PAD) a intenzifikovaného inzulínového režimu (dávka bazálního inzulínu na večer a 2 dávky krátkodobě působícího inzulínu přes den). V minulosti byla vyhodnocena intolerance dapagliflozinu a nedostatečný efekt maximální dávky Xultophy

Obr. 1. Schéma OCT2 a MATE transportérů renálních tubulů, upraveno dle (17)



Tab. 3. Objektivní a laboratorní parametry pacienta

Váha	Výška	Věk	Kreatinin	Urea
120 kg	176 cm	66 let	96 µmol/l	7,2 mmol/l
Virová nálož HIV RNA	CD4+ buňky	Glukóza	HbA _{1c}	eGF
59 kopií/ml	1062 10 ⁶ bb/l	11,8 mmol/l	74 mmol/mol	71 ml/min

*HbA_{1c} = glykovaný hemoglobin, eGF = estimated glomerular filtration = odhadovaná glomerulární filtrace dle výpočtu CKD-EPI 2009

Tab. 4. Léková anamnéza pacienta

Léčivý přípravek	Síla	Dávka	Účinná látka
Descovy	200/25 mg	1-0-0	emtricitabin/tenofovir alafenamid fumarát
Tivicay	50 mg	1-0-1	dolutegravir
Prestarium Neo Forte	10 mg	1-0-0	perindopril arginin
Betaloc ZOK	200 mg	0-0-1	metoprolol sukcinát
Jardiance	10 mg	1-0-0	empagliflozin
Siofor	500 mg	1-0-1	metformin
Humalog Kwikpen	200 U/ml	26-0-26	insulin lispro
Toujeo	300 U/ml	0-0-58	insulin glargin
Sorvasta	30 mg	0-0-1	rosuvastatin

(inzulin degludek + liraglutid). Od roku 2018 je pacient léčen kombinací PAD metformin + empagliflozin. V souvislosti s DM byla diagnostikována také suspektní diabetická nefropatie.

Z dalších komorbidit je třeba zmínit arteriální hypertenzi, dyslipidemii, obezitu, metabolický syndrom, nikotinismus, chronickou obstrukční plicní nemoc, cholecystitidu a stav po léčbě syfilidy. Pacient je kuřák, dlouhodobě cca 30 cigaret/den.

Aktuální medikace pacienta je uvedena v Tab. 4. S ohledem na rezistenční profil užívá pacient dolutegravir v dávce 50 mg dvakrát denně.

Před plánovanou kontrolou v HIV ambulanci přichází pacient k pravidelným odběrům do diabetologické ambulance. Dle závěru diabetologa u pacienta přetrvává stacionárně neuspokojivá dlouhodobá kompenzace DM, od poslední kontroly zhoršena (HbA_{1c} elevován ze 71 mmol/mol na 74 mmol/mol), lipidogram kompenzován rovněž neuspokojivě. Doporučeno dodržovat dietní režim, mírně redukovat hmotnost, navýšit dávku bazálního inzulínu o 21 jednotek na dávku 72 jednotek s cílovými lačnými glykemiemi 6–8 mmol/l a postprandiálními glykemiemi maximálně 10–12 mmol/l. Případně možno zvýšit o 2 jednotky inzulínu za 3–4 dny za předpokladu řádného selfmonitoringu. Dále byla navýšena dávka rosuvastatinu na 40 mg denně.

Pacient poté přichází ke kontrole do ambulance HIV. Ošetřující infekcionista konzultuje oddělení klinické farmacie ohledně možnosti zlepšení manévrovacího prostoru

pro perorální antidiabetickou léčbu, vědom si klinicky významné LI mezi dolutegravirem a metforminem. Maximální dávka metforminu, která je při souběžném užívání dolutegraviru 50 mg 2× denně považována za bezpečnou, může být 1000 mg denně. Na této dávce metforminu je pacient chronicky nastaven. Navyšování dávky je v této situaci neracionální a rizikové. Je otázkou, co by přinesla záměna dolutegraviru za jiný INSTI.

Jak již bylo popsáno výše, dolutegravir a biktgravir jsou inhibitory OCT2 a MATE-1 transportéru, a tedy interagují s metforminem. Dle in vivo studií je dolutegravir silnějším inhibitorem těchto proteinových přenašečů než biktgravir. Záměnou za biktgravir by byl vytvořen prostor pro navýšení dávky metforminu. Záměna za jiný INSTI, který tubulární přenašeče pro metformin neinhibuje, se může jevit jako optimální postup. Pokud je úvaha směřována k podstatě této LI a dopadu záměny dolutegraviru za jiný INSTI, je zřejmé, že lepší kompenzace diabetu by touto cestou nebyla dosažena. Stejně pro dosažení optimální farmakodynamiky metforminu jsou jeho plazmatické koncentrace, nikoli podaná dávka. Plazmatická koncentrace metforminu bude v případě podávání s dolutegravirem obdobná jako při záměně za jiný INSTI s následným navýšením dávky metforminu.

Jednotlivý přechod mezi INSTI je potřeba volit velmi uvážlivě s ohledem na odlišný potenciál ke vzniku rezistence viru HIV. Při změně je nutné brát v potaz i dostupnost konkrétní-

ho INSTI na českém trhu, jelikož se často jedná o LP s obsahem dalších AR, což může situaci komplikovat. Po rozvaze nad mechanismem interakce, dopadem případné záměny INSTI a celkovým posouzením klinického stavu pacienta bylo rozhodnuto ponechat terapii tak, jak byla zavedena a INSTI nezaměňovat. Pokud by nedošlo k dostatečné kompenzaci DM ani po změnách doporučených diabetologem (navýšení dávky inzulínu, dietní režim), bylo by možné v rámci managementu LI odebrat vzorek ke stanovení plazmatické koncentrace metforminu. Dle výsledku by pak bylo možné zvážit úpravu dávky s pravidelnou kontrolou renálních parametrů a plazmatické koncentrace laktátu.

Závěr

Při řešení LI v klinické praxi lze využívat interakční softwary, které slouží k záchytu signálu o LI. Využívají je lékaři, kliničtí farmaceuti i lékárníci. Po záchytu informace o tom, že mezi léčiv v medikaci pacienta může docházet k LI, je důležitý další postup. Při poskytování lékařské péče by lékárník měl informaci předat ošetřujícímu lékaři. V současné situaci bohužel nejsou centrová léčiva v lékovém záznamu pacienta uváděna. Při kontrole potenciálních LI mezi chronicky užívanými léčivy se tak prozatím není možné spolehnout pouze na lékový záznam. Nicméně tento problém bude do budoucna jistě vyřešen.

Klinický farmaceut může zachytit signál LI při kontrole dokumentace pacienta, ke které má přístup, nebo při konzultaci s ošetřujícím lékařem, případně pacientem. Výsledkem intervence klinického farmaceuta je komplexní zhodnocení lékového problému s návrhem řešení. Pokud LI zaznamená lékař, může si vyžádat konzultaci klinického farmaceuta.

Před jakýmkoliv zásahem do terapie je potřeba vyhodnotit konkrétní případ. Přítomnost LI nemusí v praxi znamenat bezprostřední nutnost změny medikace. V některých případech je naopak racionálnější ke změně nepřistupovat a zvážit další léčebnou modalitu. Tou může být pravidelná monitorace laboratorních parametrů, sledování klinického stavu pacienta a eventuálně pozdější zásah. Tento postup byl prezentován i v tomto článku.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Fletcher CV. Overview of antiretroviral agents used to treat HIV. UpToDate. [Internet] [Cited: 6. 2. 2022]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-antiretroviral-agents-used-to-treat-hiv>.
2. Hughes CA, Tseng A, Cooper R. Managing drug interactions in HIV-infected adults with comorbid illness. Canadian Medical Association Journal. 2015;187(1):36-43.
3. Snopková S, Rozsypal H, Aster V, et al. Doporučený postup péče o dospělé infikované HIV a postexpoziční profylaxe infekce HIV. infekce.cz. [Internet] [Cited: 6. 2. 2022]. Available from: <https://www.infekce.cz/DPHIV19.htm>.
4. Murinová I. Klinicky významné lékové interakce antiretrovirotik. Časopis lékařů českých. 2019;158(7-8):289-294.
5. Státní ústav pro kontrolu léčiv. www.sukl.cz. [Internet] [Cited: 29. 1. 2022]. Available from: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
6. Snopková S, Husa P. Současné možnosti antiretrovirové léčby. Remedia. 2015;25(5):356-363.
7. Saumoy M, Quesada JLS, Martínez E, et al. LDL subclasses and lipoprotein-phospholipase A2 activity in suppressed HIV-infected patients switching to raltegravir: Spiral substudy. Atherosclerosis. 2012;225(1):200-207.
8. Yagura H, Watanabe D, Ashida M, et al. Correlation between UGT1A1 polymorphisms and raltegravir plasma trough concentrations in Japanese HIV-1-infected patients. Journal of Infection and Chemotherapy. 2015;21(10):713-717.
9. Belkhir L, Devaux CS, Elens L, et al. Impact of UGT1A1 polymorphisms on Raltegravir and its glucuronide plasma concentrations in a cohort of HIV-1 infected patients. Scientific Reports. 2018;8(1):7359.
10. Milburn J, Jones R, Levy JB. Renal effects of novel antiretroviral drugs. Nephrology Dialysis Transplantation. 2017;32(3):434-439.
11. European medicines agency. www.ema.europa.eu. [Internet] [Cited: 30. 1. 2022]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vitekta-epar-public-assessment-report_en.pdf.
12. Lindeman TA, Duggan JM, Sahloff EG. Evaluation of Serum Creatinine Changes With Integrase Inhibitor Use in Human Immunodeficiency Virus-1 Infected Adults. Open Forum Infectious Diseases. 2016;3(2):ofw053.
13. Castellino S, Moss L, Wagner D, et al. Metabolism, Excretion, and Mass Balance of the HIV-1 Integrase Inhibitor Dolutegravir in Humans. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2013;57(8):3536-3546.
14. Song I, Weller S, Patel J, et al. Effect of carbamazepine on dolutegravir pharmacokinetics and dosing recommendation. European Journal of Clinical Pharmacology. 2016;72(6):665-670.
15. University of Liverpool. www.hiv-druginteractions.org. [Internet] [Cited: 30. 1. 2022]. Available from: <https://www.hiv-druginteractions.org/>.
16. Toronto General Hospital. hivclinic.ca. [Internet] [Cited: 30. 1. 2022]. Available from: https://hivclinic.ca/wp-content/uploads/2019/06/Diabetes%20Medications_Eng.pdf.
17. Straight Healthcare. www.straighthealthcare.com. [Internet] [Cited: 20. 1. 2022]. Available from: <https://www.straighthealthcare.com/oct2-mate-illustration.html>.