

Paweł Paśko^{1,2}, Anna Tischner¹, Zofia Zachwieja¹

WPLYW WYBRANYCH LEKÓW O DZIAŁANIU IMMUNOSUPRESYJNYM NA GOSPODARKĘ POTASEM I MAGNEZEM

¹ Zakład Bromatologii, Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
Kierownik: dr hab. farm. *P. Zagrodzki*

² Katedra Medycyny Ratunkowej, Wydziału Zdrowia i Nauk Medycznych,
Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego
Kierownik: prof. dr hab. med. *M. Spodaryk*

Hasła kluczowe: interakcje leków ze składnikami mineralnymi, leki immunosupresyjne, potas, magnez.

Key words: interaction between essential elements and drugs, immunosuppressive drugs, potassium, magnesium.

Zaburzenie gospodarki pierwiastkami wywołane przez leki jest obserwowane w przypadku wielu grup terapeutycznych takich jak m.in. leki układu sercowo-naczyniowego, czy leki układu pokarmowego (1, 2). Leki immunosupresyjne są stosowane nie tylko w leczeniu pacjentów po przeszczepach narządów, ale również w leczeniu chorób o podłożu autoimmunologicznym jak np. reumatoidalne zapalenie stawów, czy też w schorzeniach skórnych (atopowe zapalenie skóry, łuszczyca). Cyklosporyna A i takrolimus należą do grupy inhibitorów kalcyneuryny posiadających działanie immunosupresyjne (3). Leki te stosowane są przewlekle przez pacjentów, więc ich wpływ na gospodarkę pierwiastkami może mieć kluczowe znaczenie dla prawidłowej kondycji pacjentów je stosujących. Dlatego celem tej pracy jest przedstawienie wpływu wybranych leków immunosupresyjnych (cyklosporyna, takrolimus) na gospodarkę potasem i magnezem. W celu zgromadzenia informacji wykorzystano elektroniczne bazy danych Medline – PubMed, Embase, Medicines Complete: Stockley's Drug Interactions i Dietary Supplements.

POTAS

U pacjentów po przeszczepach, głównie nerek, leki te często wywołują hiperkaliemię (4). Cyklosporyna indukuje hipoaldosteronizm, w następstwie którego dochodzi do zaburzenia uwalniania reniny, co powoduje z kolei zachwianie homeostazy nerkowego wydzielania potasu. Hamuje ona również szczytową wydzielniczą aktywność kanałów potasowych. Ostra hiperkaliemia może pojawić się również w wyniku zwiększenia przez nią wypływu potasu z komórek (5). Ponadto, cyklosporyna

i takrolimus, poprzez hamowanie kompleksu kalcyneuryny zmniejszają aktywność pomp sodowo-potasowych (5, 6).

Higgins i współpr. (7) przeprowadził badania porównujące częstość występowania hiperkaliemii po takrolimusicie i cyklosporynie. Obejmowały one 125 pacjentów po przeszczepach nerek, z których 79 przyjmowało cyklosporynę, a 46 – takrolimus. Okres obserwacji wynosił 90 dni od przeszczepu. Wykazano, że stężenia potasu były istotnie wyższe w grupie pacjentów przyjmujących takrolimus. Ponadto, prawdopodobieństwo pojawienia się hiperkaliemii było większe u pacjentów, którzy doświadczyli hiponatremii (stężenie sodu w surowicy $< 130 \text{ mmol/dm}^3$) (7). Różnice w intensywności obserwowanej hiperkaliemii są wynikiem wpływu tych leków na dystalną część kanalika nerkowego, w której takrolimus ma większy wpływ na aktywność kotransportera $\text{Na}(+)/\text{K}(+)/2\text{Cl}(-)$, zaś cyklosporyna redukuje jego aktywność (8, 9). Terapia z wykorzystaniem inhibitorów kalcyneuryny niesie z sobą ryzyko wystąpienia u pacjentów hiperkaliemii, szczególnie u pacjentów po przeszczepach nerek. Dlatego też, należy ściśle monitorować stężenie potasu w celu odpowiednio szybkiego zareagowania na zmiany i wprowadzenia terapii wyrównującej te zaburzenia.

MAGNEZ

Znanym efektem ubocznym terapii cyklosporyną i takrolimusem jest zaburzenie gospodarki magnezowej w organizmie. Takie działanie cyklosporyny obserwowane jest od lat (10, 11). Immunosupresanty powodują zahamowanie reabsorpcji w nerkach i zwiększone wydalanie magnezu z moczem, co jest przyczyną hipomagnezemii (12). Vannini i współpr. (13) zaobserwowali, że w trakcie terapii cyklosporyną zmniejsza się zarówno zawartość magnezu zjonizowanego, jak i całkowita pula tego pierwiastka w organizmie.

W homeostazie magnezu istotną rolę pełnią białka z rodziny TRPM (*transient receptor potential melastatin*). TRPM6 znajdują się w szczytowej części komórek nabłonka jelitowego oraz w nerkach i są odpowiedzialne za regulację całkowitego stężenia magnezu w organizmie. TRPM7 jest białkiem, którego ekspresja jest konstytutywna w każdej komórce, pełni on bowiem funkcję utrzymania różnicy stężeń między przestrzenią wewnątrz- i zewnątrzkomórkową (14). Obecnie, postuluje się, że cyklosporyna A zmniejsza nerkową reabsorpcję poprzez *down-regulację* TRPM6. Nie ma ona natomiast wpływu na ekspresję białka TRPM7 (15).

Doniesienia dotyczące takrolimusu nie są jednoznaczne. Opublikowane przez Aisa i współpr. (12) obserwacje przeprowadzone wśród pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT- *hematopoietic stem cell transplantation*) dowodzą, że efekt hipomagnezemii jest bardziej nasilony w grupie, u której zastosowano takrolimus. W badaniu tym pacjenci przyjmowali cyklosporynę w dawce $3 \text{ mg/kg m.c./dobę}$ ($n=12$) lub takrolimus w dawce $0,3 \text{ mg/kg m.c./dobę}$ ($n=24$) w ciągłym wlewie dożylnym. Stężenia magnezu w surowicy krwi oraz całkowita ilość magnezu wydalanego z moczem była mierzona przed dokonaniem przeszczepu oraz po każdym tygodniu przez okres jednego miesiąca od tego zabiegu. Magnez suplementowany był w postaci L-asparaginianu tak, by utrzymać jego stężenie w surowicy krwi powyżej $1,4 \text{ mEq/dm}^3$. Stężenie magnezu

w surowicy krwi zaczęło się zmniejszać w obydwu grupach po pierwszym tygodniu od HSCT, przy czym efekt ten był istotnie wyższy dla takrolimusu w pierwszych trzech tygodniach od HSCT. Całkowita ilość magnezu wydalanego z moczem oraz ilość magnezu podawana w suplementacji zaczęła istotnie zwiększać się w obydwu grupach w drugim tygodniu od HSCT, natomiast ilości te były znamienne wyższe w przypadku pacjentów przyjmujących takrolimus w stosunku do grupy, której podawano cyklosporynę. Wyniki przeprowadzonych ostatnio badań na zwierzętach oraz *in vitro* sugerują jednakże przeciwne efekty. *Hulin* i współpr. (16) wykazali, że długoterminowa terapia takrolimusem powoduje jedynie łagodną i przejściową hipomagnezemię, która nie ma wpływu na magazyny magnezu znajdujące się w kościach i erytrocytach, nie zaburza wchłaniania jelitowego tego składnika oraz nie ingeruje w funkcję nerek. Badanie to obejmowało porównanie efektów działania cyklosporyny i takrolimusu na homeostazę magnezu w modelu mysim. *Gouadon* i współpr. (14) postulowali, że działanie takrolimusu jest przeciwne do efektu wywoływanego przez cyklosporynę A. Ich badania wykazały zwiększenie przez takrolimus napływu magnezu do komórek linii Caco 2. Zmiany w ekspresji MagT1, TRPM6 i TRPM7 nie zostały zaobserwowane. Doniesienia te były podstawą sformułowania hipotezy dotyczącej preferencyjnego wyboru takrolimusu u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem hipomagnezemii. Wymaga ona jednakże potwierdzenia w badaniach przeprowadzonych na populacji ludzkiej. Podsumowując, w związku z ryzykiem pojawienia się hipomagnezemii w trakcie leczenia inhibitorami kalcyneuryny, zalecane jest monitorowanie osocznego stężenia magnezu (17). Jeśli stężenie magnezu spadnie poniżej normy, konieczne jest prowadzenie suplementacji tego składnika w postaci odpowiednich preparatów. Stosowanie diety bogatej w magnez również jest rekomendowane (18).

Znaczenie składników mineralnych w homeostazie organizmu jest obecnie w pełni udokumentowane. Coraz częściej zwraca się jednak uwagę na występowanie interakcji pomiędzy różnymi lekami stosowanymi przewlekle a składnikami mineralnymi. Dlatego upowszechnienie tej wiedzy powinno być podkreślane w procesie kształcenia wykwalifikowanego personelu medycznego. Znajomość tych zagadnień jest jednym z elementów bezpiecznej i optymalnie prowadzonej farmakoterapii.

P. Paško, A. Tischner, Z. Zachwieja

THE EFFECT OF SELECTED IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS ON POTASSIUM
AND MAGNESIUM IMBALANCE

PIŚMIENNICTWO

1. Paško P., Woltosz A., Zwolińska-Wcisło M., Zachwieja Z.: Wpływ inhibitorów pompy protonowej na gospodarkę wapniem i żelazem. *Bromat. Chem. Toksykol.*, 2015; 48(3): 484-489. – 2. Woltosz A., Zachwieja Z., Paško P.: Interakcje wybranych leków układu sercowo-naczyniowego z potasem. *Bromat Chem Toksykol*, 2014; 47(3): 808-813. – 3. Smolik S. Węglarz L.: Molekularne mechanizmy działania leków immunosupresyjnych. *Farm. Przegl. Nauk.*, 2010; 2: 30-36. – 4. Kamel K. S., Ethier J. H., Quaggin S., Levin A., Albert S., Carlisle E. J., Halperin M. L.: Studies to determine the basis for hyperkalemia in recipients of a renal transplant who are treated with cyclosporine. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1992; 2(8):

1279-1284. – 5. *Perazella M.A.*: Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *Am. J. Med.*, 2000; 109(4): 307-314. – 6. *Riveiro-Barciela M., Campos-Varela I., Tovar J.L., Vargas V., Simón-Talero M., Ventura-Cots M., Crespo M., Bilbao I., Castells L.*: Hyperkalemic distal renal tubular acidosis caused by immunosuppressant treatment with tacrolimus in a liver transplant patient: case report. *Transplant. Proc.*, 2011; 43(10): 4016-4018. – 7. *Higgins R., Ramaiyan K., Dasgupta T., Kanji H., Fletcher S., Lam F., Kashi H.*: Hyponatraemia and hyperkalaemia are more frequent in renal transplant recipients treated with tacrolimus than with cyclosporin. Further evidence for differences between cyclosporin and tacrolimus nephrotoxicities. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19(2): 444-450. – 8. *Aker S., Heering P., Kinne-Saffran E., Deppe C., Grabensee B., Kinne R.K.*: Different effects of cyclosporine and FK 506 on potassium transport systems in MDCK cells. *Exp. Nephrol.*, 2001; 9: 332-340. – 9. *DuBell W.H., Gaa S.T., Lederer W.J., Rogers T.B.*: Independent inhibition of calcineurin and K⁺ currents by the immunosuppressant FK-506 in rat ventricle. *Am. J. Physiol.*, 1998; 275: 2041-2052. – 10. *Barton C.H., Vaziri N.D., Martin D.C., Choi S., Alikhani S.*: Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in renal transplant recipients receiving cyclosporine. *Am. J. Med.*, 1987; 83(4): 693-699.

11. *Nozue T., Kobayashi A., Kodama T., Uemasu F., Endoh H., Sako A., Takagi Y.*: Pathogenesis of cyclosporine-induced hypomagnesemia. *J. Pediatr.*, 1992; 120(4): 638-640. – 12. *Aisa Y., Mori T., Nakazato T., Shimizu T., Yamazaki R., Ikeda Y., Okamoto S.*: Effects of immunosuppressive agents on magnesium metabolism early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*, 2005; 80(8): 1046-1050. – 13. *Vannini S.D., Truttmann A.C., Bianchetti M.G., Mazzola B.L., Rodoni L., Ferrari P., Wermuth B.*: Permanently reduced plasma ionized magnesium among renal transplant recipients on cyclosporine. *Transpl. Int.*, 1999; 12(4): 244-249. – 14. *Gouadon E., Lecerf F., German-Fattal M.*: Differential effects of cyclosporin A and tacrolimus on magnesium influx in Caco2 cells. *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2012; 15(3): 389-398. – 15. *Ikari A., Okude C., Sawada H., Takahashi T., Sugatani J., Miwa M.*: Down-regulation of TRPM6-mediated magnesium influx by cyclosporin A. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 2008; 377(4-6): 333-343. – 16. *Hulin A., Lamrani L., Sabbagh F., Tallet A., Lecerf F., Bac P., German-Fattal M.*: Magnesium-deficiency does not alter calcineurin inhibitors activity in mice. *Transpl. Immunol.*, 2012; 26(1): 55-61. – 17. *Wyskida K., Chudek J., Więcek A.*: Homeostaza magnezu i nowe aspekty patofizjologiczne w chorobach nerek. *Nefrol. Dial. Pol.*, 2008; 12: 32-37. – 18. *Pere A.K., Lindgren L., Tuomainen P., Krogerus L., Rauhala P., Laakso J., Mervaala E.M.*: Dietary potassium and magnesium supplementation in cyclosporine-induced hypertension and nephrotoxicity. *Kidney Int.*, 2000; 58(6): 2462-2472.

Adres: 30-688 Kraków, ul. Medyczna 9