

Interakcje lek-lek w geriatricii

Drug-drug interactions in geriatric medicine

Agnieszka Neumann-Podczaska¹, Katarzyna Wieczorowska-Tobis²,
Edmund Grześkowiak³

¹ Katedra Geriatrii i Gerontologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³ Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

W pracy zaprezentowano przykłady klinicznie istotnych interakcji lek-lek, lek-choroba i lek-pożywienie u starszych pacjentów. Wśród interakcji lek-lek szczególną uwagę zwrócono na interakcje w fazie farmakokinetycznej zachodzące na etapach absorpcji, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji. Opisano również przykłady interakcji farmakodynamicznych, ze szczególnym uwzględnieniem antagonizmu międzylekowego, w wyniku którego zmniejsza się efektywność leczenia. *Geriatrics 2013; 7: 238-242.*

Słowa kluczowe: interakcje lek-lek, interakcje lek-pożywienie, interakcje lek-choroba, osoby starsze

Abstract

The paper presents examples of clinically relevant drug-drug, drug-disease and drug-food interactions in older patients. Among the drug-drug interaction, particular attention was paid to the pharmacokinetic interactions on the level of absorption, distribution, metabolism and elimination. Pharmacodynamic interactions, with particular emphasis on drugs' antagonism resulting in reduced effectiveness of treatment was also described. *Geriatrics 2013; 7: 238-242.*

Keywords: drug-drug interactions, drug-food interactions, drug-disease interactions, elderly

Wstęp

Wzrastająca liczba osób starszych powoduje, że pytanie o potencjalnie modyfikowalne determinanty niesprawności w zawnosowanym wieku jest wyzwaniem współczesnej geriatricii. Coraz więcej uwagi zwraca się więc na aktywność fizyczną i dietę, upatrując w nich narzędzi pozwalających na optymalizację sprawności, a tym samym dających szansę wielu osobom starszym na dłuższe pozostanie we własnych domach. Jest coraz więcej danych, że wdrażanie interwencji zdrowotnych w tych dwóch zakresach pozwala nie tylko zapobiec wielu problemom, ale wręcz zatrzymać lub nawet odwrócić niektóre patologie ustrojowe. Przykładem może być sarkopenia.

Tymczasem wydaje się, że jednym z niedocenianych problemów zwiększających ryzyko niesprawności

w starości jest niekontrolowane pobieranie leków przez osoby starsze. Problemy zdrowotne w starości bowiem często wynikają właśnie ze stosowanych przez chorych leków. Bezsensowność może wynikać z pobierania preparatów zawierających wyciąg z *Ginkgo Biloba*, nadciśnienie – ibuprofenu, a nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych – loratadyny. Powyższe przykłady dobrze obrazują skalę zjawiska, gdyż dotyczą leków OTC (ang. *over the counter*), a więc tych, które osoba starsza może otrzymać bez recepty.

Według najnowszych danych pochodzących z ogólnopolskiego populacyjnego badania PolSenior, osoby starsze w Polsce pobierają w systemie codziennym średnio ponad 5 leków, przy czym aż 90% starszych pacjentów pobiera leki w systemie codziennym [1]. Wyraźnie widoczny jest też wzrostowy trend kon-

sumpcji leków wraz z wiekiem. Według danych GUS z 2009 r. w grupie osób powyżej 69. roku życia częstość stosowania leków wynosi od 95 do 97%, podczas gdy w młodszych grupach wiekowych od 59 do 84% [2]. Wcześniejsze badania polskie przeprowadzone na grupie 680 starszych mieszkańców Poznania również pokazują, że aż 98,1% badanych było konsumentami co najmniej 1 leku [3] a średnia liczba leków pobieranych w systemie codziennym wynosiła ponad 6. W cytowanych badaniach prawie 50% starszych pacjentów przyjmowało 7 i więcej leków, a prawie 20% – 10 i więcej leków jednocześnie.

Choć to może dziwić, zjawisko wielolekowości w Polsce nie odbiega nasileniem od opisywanego w innych krajach Europy. Przykładowo, według badań szwedzkich, 80,1-93,3% ludności po 59. roku życia to konsumenci leków. W badaniach tych widoczny jest także wzrostowy trend częstości konsumpcji leków z wiekiem – w młodszych grupach wiekowych częstość stosowania farmakoterapii wynosiła od 57,3 do 75,8% [4]. Dane niemieckie mówią o jeszcze wyższym spożyciu leków przez osoby starsze – aż 99,8% osób po 70. roku życia stosowało co najmniej 1 lek przepisany przez lekarza [5].

Przy takiej skali problemu wielolekowości, nie zwrócenie uwagi na potencjalne efekty jatrogenne może wydatnie zwiększyć koszty leczenia w związku ze wzrostem ryzyka niesprawności. Rozwiązaniem może być opieka farmaceutyczna, czyli współdziałanie lekarza i farmaceuty. Korzyści płynące z udziału farmaceuty w farmakoterapii pacjenta, zostały dobrze udokumentowane. W Stanach Zjednoczonych już wiele lat temu wykazano, że farmaceuci są w stanie zapewnić osobom starszym efektywność opieki farmaceutycznej, w wyniku której dochodzi do poprawy bezpieczeństwa farmakoterapii i zmniejsza się ryzyko wystąpienia niepożądanych efektów leczenia [6]. Interwencje farmaceutów polegały na analizie stosowanego leczenia, edukacji pacjenta i/lub opiekuna oraz formułowaniu rekomendacji dla lekarza rodzinnego. Wykazano przy tym, że wszyscy lekarze biorący udział w badaniu, oceniali zalecenia farmaceutów jako kompetentne, a 95,2% z nich opisywało je jako pomocne w leczeniu. Prezentowane badania udowodniły zatem nie tylko efektywność opieki farmaceutycznej w odniesieniu do bezpieczeństwa leczenia pacjenta, ale wykazały także, że działalność ta może stanowić istotny element uzupełniający opiekę lekarską nad pacjentami w wieku podeszłym. Farmaceuta zatem powinien być postrzegany

przez lekarzy jako osoba współdziałająca w terapii.

Spośród krajów europejskich najlepiej rozwinięty system opieki farmaceutycznej posiada Wielka Brytania, gdzie wykazano już ponad 10 lat temu, że interwencje farmaceutyczne pozwalają nie tylko na identyfikację, ale także na rozwiązanie problemów lekowych starszych pacjentów [7]. Najwięcej potencjalnych problemów lekowych wynikało z pobierania leków układu sercowo-naczyniowego – było to np. pogorszenie niemonitorowanych zaburzeń elektrolitowych czy podawanie leków pomimo braku wskazań. Z kolei do najczęstszych problemów lekowych wymagających edukacji pacjenta przez farmaceutę należało stosowanie wziewnych bronchodilatatorów i sterydów, których starsi pacjenci nie potrafili prawidłowo używać.

W Wielkiej Brytanii wykazano również efektywność farmakoekonomiczną konsultacji lekowych prowadzonych przez farmaceutów, nawet po uwzględnieniu kosztów konsultacji [8]. Efektywność ta wykazana została w oparciu o ocenę kosztów leków pobieranych przez pacjentów poddanych interwencjom farmaceutycznym w porównaniu do grupy kontrolnej, która nie była poddana interwencji. W oparciu o cytowane powyżej badania, w 2005 r. w Wielkiej Brytanii wprowadzono system MUR (Medication Use Review), refinansowany w ramach opieki zdrowotnej, który polega na prowadzeniu przez farmaceutów oceny poprawności leczenia farmakologicznego pacjentów [9].

Jednym z ważnych zagadnień, na które należy zwrócić uwagę, i co może być stosunkowo łatwo wykonać farmaceucie, który zna wszystkie leki pobierane przez chorych, a trudno lekarzowi, któremu czasem pacjent nie przyznaje się do zasięgania porad u kilku specjalistów, są interakcje leków. Wyróżnia się interakcje: lek-pożywienie, lek-choroba i lek-lek.

Interakcje lek-pożywienie są najmniej poznane. Niemniej mogą być niebezpieczne dla życia – przykładem może być oddziaływanie soku żurawinowego i warfaryny [10,11]. Jak stwierdzono, substancje aktywne zawarte w soku żurawinowym takie jak kwercetyna, mercetyna, resweratrol czy antocyjany hamują wytwarzanie osoczowych czynników krzepnięcia (II, VII i X) [12]. Powoduje to wydłużenie INR nawet o 30% u osób pijących sok żurawinowy przez kilka dni i może prowadzić do krwawień w chorych leczonych warfaryną. Generalnie eksperci uważają, że ponad połowa osób leczonych warfaryną (58%) spożywa produkty wchodzące z nią w interakcje [13].

Częstym w praktyce klinicznej przykładem interakcji lek-choroba jest pogorszenie kontroli ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stosujących niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) (np. ibuprofen, kwas acetylosalicylowy w dawce 500 mg i więcej). Leki te wpływając hamująco na syntezę prostanoidów w kaskadzie kwasu arachidonowego, powodują zwężenie drobnych naczyń krwionośnych, co skutkuje wyższą ciśnienia tętniczego. Dodatkowo NLPZ powodują retencję sodu i wody, co ma dodatkowy efekt hipertensyjny. Efektem pogorszenia ciśnienia tętniczego krwi jest częsta zmiana schematu leczenia hipotensyjnego pacjenta, co uruchamia kaskadę zapisywania, która polega na leczeniu efektów ubocznych (wyższe ciśnienia tętniczego po NLPZ) stosowanych leków. Kaskada taka jest szczególnie niebezpieczna w sytuacji, gdy pacjent samodzielnie odstawia lub zmniejsza dawkę stosowanego NLPZ, gdyż dojść może wtedy do niebezpiecznych i nagłych spadków ciśnienia tętniczego, które skutkować mogą m.in. zawrotami głowy i upadkami. Warto zaznaczyć, że podeszły wiek jest jednym z czynników ryzyka predysponującym do wystąpienia opisywanej interakcji lek – choroba a NLPZ są lekami w ogromnej większości dostępnymi bez recepty lekarskiej.

Interakcje lek-lek

Teoretyczna możliwość wystąpienia interakcji lek-lek jest ogromna. Jednak poniżej przedstawione zostaną mechanizmy interakcji z przykładami o realnym znaczeniu w praktyce klinicznej.

Podstawowy podział interakcji obejmuje dwie ich grupy w zależności od zachodzących oddziaływań: interakcje farmakokinetyczne i interakcje farmakodynamiczne.

Interakcje farmakokinetyczne to te wynikające z możliwych modyfikacji metabolizmu leków w ustroju. Ponieważ obejmuje on cztery etapy: wchłanianie, dystrybucję, przemiany wątrobowe i eliminację nerkową, to na każdym z tych etapów możliwe są interakcje.

Przykładem interakcji na etapie wchłaniania jest zwiększenie efektu terapeutycznego pochodnych kumaryny pod wpływem środków zobojętniających zawierających wodorotlenek magnezu. Mechanizm tej interakcji polega na zwiększeniu przez wodorotlenek magnezu rozpuszczalności w wodzie pochodnych kumaryn i w efekcie poprawie ich wchłaniania z przewodu pokarmowego.

Istotną klinicznie interakcją na etapie dystrybucji jest oddziaływanie doustnych leków hipoglikemizujących (szczególnie pochodnych sulfonylomocznika posiadających stosunkowo duże powinowactwo do albumin) z NLPZ, którego efektem jest zwiększenie stężenia w surowicy wolnej frakcji leków hipoglikemizujących, co skutkować może nagłą hipoglikemią. Interakcja ta została opisana u pacjentki stosującej w schemacie leczenia m.in. metforminę (1500 mg/dobę), glimepiryd (3 mg/dobę), naproksen (500 mg a potem 1000 mg/dobę), która bez wiedzy lekarza do terapii dołączyła doraźnie w przypadku bólu kręgosłupa diklofenak w dawce dobowej 100 mg. W opisywanym przypadku na skutek dołączenia do terapii dużej dawki NLPZ o wysokim stopniu wiązania z białkiem wystąpiła nagła hipoglikemii (poziom glukozy 48 mg/dl) a w jej wyniku ostre zaburzenia świadomości [14].

Mechanizm tej interakcji wynika z wysokiego powinowactwa NLPZ do albumin i ich zdolności do wypierania pochodnych sulfonylomocznika z połączeń z białkami, przez co zwiększa się stężenie wolnej (czyli aktywnej) frakcji leków przeciwcukrzycowych w surowicy. Warto również zaznaczyć, iż w wyniku zwiększenia stężenia pochodnych sulfonylomocznika w surowicy dojść może również do niedokrwienia mięśnia sercowego, co związane jest z wpływem tej frakcji leku na receptor typu SUR2 znajdujący się w mięśniach gładkich naczyń. Efektem aktywacji receptorów SUR2 jest niedokrwienie mięśnia sercowego [15].

Interakcje farmakokinetyczne zachodzące na etapie przemian wątrobowych to najlichniesza grupa interakcji istotnych klinicznie. Są one oparte o oddziaływanie w obrębie izoenzymów cytochromu P450 i obejmują zarówno inhibicję, jak i indukcję poszczególnych izoenzymów cytochromu. Szczegółowo zostały one opisane w innym artykule autorów [16] stąd obecnie przywołany zostanie jedynie pojedynczy przykład takiego oddziaływania. Ostatnio dość szeroko, w kontekście interakcji na etapie metabolizmu wątrobowego, dyskutuje się kwestię bezpieczeństwa farmakologicznego równoczesnego stosowania omeprazolu i klopidogrelu. Klopidogrel jest prolekiem i jako taki nie wykazuje efektu terapeutycznego. Aktywny farmakologicznie produkt powstaje z klopidogrelu na szlaku izoformy CYP2C19. Z kolei omeprazol jest istotnym substratem dla izoformy CYP2C19 i jest to jego główny szlak metaboliczny (w odróżnieniu od innych przedstawicieli inhibitorów pompy protonowej będących substratami dla CYP3A4 lub pozawątrobowej

sulfotransferazy). Zatem zahamowanie tej izoformy przez omeprazol w mechanizmie tzw. kompetetywnej inhibicji (współzawodnictwo substratów: omeprazolu i klopidogrelu o izoformę skutkujące zahamowaniem jej aktywności) prowadzić będzie do potencjalnego spadku efektu terapeutycznego klopidogrelu, który nie uzyska swojej formy aktywnej. Skutkiem tego może być wzrost krzepliwości krwi a to stanowić może realne zagrożenie dla pacjentów stosujących klopidogrel we wtórnej profilaktyce przeciwzakrzepowej np. po udarze niedokrwiennym mózgu.

Jedną z dobrze udokumentowanych interakcji lek-lek na etapie eliminacji nerkowej jest oddziaływanie pomiędzy NLPZ a antybiotykami aminoglikozydowymi. Mechanizm tej interakcji polega na zmniejszeniu przez NLPZ filtracji kłębuszkowej antybiotyków aminoglikozydowych, a to z kolei może być przyczyną zwiększenia ryzyka ich oto- i nefrotoksyczności. Warto zaznaczyć, iż interakcja ta ma szczególne znaczenie w otolaryngologii podczas leczenia przeciwzapalnego stanów infekcyjnych a na jej wystąpienie szczególnie narażone są osoby starsze [17].

Interakcje farmakodynamiczne to interakcje międzylekowe zachodzące na poziomie receptorowym lub w oparciu o mechanizm oddziaływania wewnątrzkomórkowego, których efektem może być zmiana siły lub nawet zniesienie działania farmakologicznego jednego leku pod wpływem drugiego. Istotnym klinicznie przykładem takiej interakcji jest antagonistyczne oddziaływanie ibuprofenu i kwasu acetylosalicylowego (ASA), w efekcie którego dochodzi do zniesienia efektu terapeutycznego ASA. Udowodniono, że jednorazowa dawka ibuprofenu podana na 2 godziny przed ASA w dawce 81 mg istotnie obniża kardioprotekcyjny efekt ASA. Ibuprofen blokuje odwracalnie płytkową cyklooksygenazę-1, podczas kiedy ASA – nieodwracalnie. Podanie ibuprofenu przed ASA hamuje dostęp ASA do miejsca receptorowego, uniemożliwiając jej wywołanie efektu terapeutycznego. U pacjentów stosujących w schemacie leczenia ibuprofen przed antyagregacyjną dawką ASA średnie hamowanie aktywności płytkowej cyklooksygenazy-1 (COX-1) przez ASA, mierzone stężeniem trombosanu B2 i inhibicja agregacji płytek, były istotnie mniejsze aniżeli u pacjentów stosujących najpierw ASA 81 mg, a potem ibuprofen. Podobny efekt uzyskano u pacjentów stosujących ibuprofen w schemacie 3 razy dziennie 400 mg przez 6 dni, nawet jeśli ASA podawana była przed pierwszą poranną dawką ibuprofenu [18]. Warto zaznaczyć, iż jakkolwiek w cytowanych wyżej badaniach nie

udowodniono analogicznego oddziaływania pomiędzy ASA i diklofenakiem oraz rofekoksybem, otwartym pozostaje pytanie o potencjalną możliwość wystąpienia takiej interakcji z pozostałymi NLPZ. Rekomenduje się zatem, aby u pacjentów stosujących kardioprotekcyjne dawki ASA zachować szczególną ostrożność. Ostrożność ta polegać ma na wyborze innych niż NLPZ leków przeciwbólowych u pacjentów leczonych ASA. Jeśli natomiast istnieją wyraźne wskazania do leczenia z użyciem NLPZ, zaleca się wybór innych niż ibuprofen substancji z tej grupy lekowej. Istnieje także rekomendacja, aby w przypadku konieczności jednoczesnego zastosowania nieselektywnych inhibitorów COX-1 (np. ibuprofenu) i ASA w dawce kardioprotekcyjnej rozdzielić te substancje czasowo, ze szczególnym uwzględnieniem zachowania odpowiedniej kolejności ich pobierania (ASA co najmniej 30 minut przed ibuprofenem lub nie mniej niż 8 godzin po). W kontekście wspomnianej wcześniej szerokiej dostępności ibuprofenu, również w obrocie poza aptecznym (np. sklepy spożywcze, stacje benzynowe itd.), szczególnie istotne wydaje się informowanie pacjentów, szczególnie tych, którzy stosują ASA w prewencji wtórnej (np. pacjenci po zawałach, z wszczepionymi stentami), o możliwości wystąpienia opisywanej interakcji i zasadach dotyczących bezpieczeństwa leczenia.

Innym przykładem istotnej klinicznie interakcji farmakodynamicznej jest zmniejszenie skuteczności hipotensyjnej diuretyków pętlowych (szczególnie furosemidu) pod wpływem równocześnie stosowanego NLPZ [19]. Mechanizm tej interakcji dotyczy zahamowania przez NLPZ syntezy prostacyklin odbywającej się przy udziale COX-1. Z kolei diuretyki pętłowe (szczególnie furosemid) stymulują wytwarzanie prostaglandyn, rozszerzają naczynia i zwiększają przepływ nerkowy i diurezę a także bezpośrednio hamują transport elektrolitów w części wstępującej nefronu.

Podsumowanie

Warto zaznaczyć, że w geriatricznej zależności pomiędzy nieostrożnym leczeniem farmakologicznym a ryzykiem pogorszenia a nawet utraty sprawności funkcjonalnej pacjenta jest szczególnie wyraźna. Umiejętność rozpoznawania istotnych klinicznie interakcji lek-lek i ograniczanie wielolekowości poprzez eliminowanie niepotrzebnie stosowanych leków, powinny być zatem nieodłącznym elementem holistycznej opieki geriatrycznej, której celem jest maksymalizacja sprawności funkcjonalnej starszego pacjenta.

Podziękowanie/Acknowledgment

Praca finansowana z grantu Narodowego Centrum Nauki (N405 674340).

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Agnieszka Neumann-Podczaska

Katedra Geriatrii i Gerontologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

ul. Świącickiego 6; 60-781 Poznań

☎ (+48 61) 854 65 73

📧 ar-n@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Rajska-Neumann A, Wieczorowska-Tobis K, Mossakowska M i wsp. Farmakoterapia u osób starszych w Polsce. W: Mossakowska M, Więcek A, Błędowski P (red.) *Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce*. Poznań: Termedia; 2012.
2. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. Warszawa 2011, raport Głównego Urzędu Statystycznego, Departament Badań Społecznych <http://www.stat.gov.pl>.
3. Rajska-Neumann A, Wieczorowska-Tobis K. Polypharmacy and potential inappropriateness of pharmacological treatment among community-dwelling elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44(Suppl 1):303-9.
4. Hovstadius B, Astrand B, Petersson G. Dispensed drugs and multiple medications in the Swedish population: an individual-based register study. *BMC Clin Pharmacol* 2009;27:11.
5. Junius-Walker U, Theile G, Hummers-Pradier E. Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. *Fam Pract* 2007;24:14-9.
6. Hanlon JT, Landsman PB, Cowan K i wsp. Physician agreement with pharmacist-suggested drug therapy changes for elderly outpatients. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53(22):2735-7.
7. Krska J, Cromarty JA, Arris F i wsp. Pharmacist-led medication review in patients over 65: a controlled trial in primary care. *Age Ageing* 2001;30(3):205-11.
8. Zermansky AG, Petty DR, Raynor DK i wsp. Randomised controlled trial of clinical medication review by a pharmacist of elderly patients receiving repeat prescriptions in general practice. *BMJ* 2001;323(7325):1340-3.
9. Bradley F, Wagner AC, Elvey R i wsp. Determinants of the uptake of medicines use reviews (MURs) by community pharmacies in England: a multi-method study. *Health Policy* 2008;88(23):258-68.
10. Suvarna R, Pirmohamed M, Hendersson L. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *BMJ* 2003;327(7429):1454.
11. Rindone JP, Murphy TW. Warfarin-cranberry juice interaction resulting in profound hypoprothrombinemia and bleeding. *Am J Ther* 2006;13(3):283-4.
12. Abdul MI, Jiang X, Williams KM i wsp. Warfarin-cranberry juice interaction resulting in profound hypoprothrombinemia and bleeding. Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects. *Br J Pharmacol*. 2008;154(8):1691-700.
13. Ramsay i wsp. Complementary and alternative medicine use among patients starting warfarin. *Br J Haematol* 2005;130:777-80.
14. Korzeniowska K, Wietlicka I. Hipoglikemia – wynik interakcji doustnych leków przeciwcukrzycowych z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi – opis przypadku. *Farm Wsp* 2010;3:44-9.
15. National Diabetes Center. Sulphonylureas increase mortality at higher doses. 2000, 8. *Reactions Weekly* 2000;801:3.
16. Rajska-Neumann A, Wieczorowska-Tobis K. Interakcje lekowe u starszych pacjentów. *Farm Pol* 2010;66 (10):721-8.
17. Piscitelli SC, Rodvold AK. Drug interactions in infectious diseases. Totowa,NJ: Humana Press; 2001.
18. Catella-Lawson F, Reilly M, Kapoor S i wsp. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809-17.
19. Paterson CA, Jacobs D, Rasmussen S i wsp. Randomized, open-label, 5-way crossover study to evaluate the pharmacokinetic/pharmacodynamic interaction between furosemide and the non-steroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011;49(8):477-90.