

## ARTYKUŁ ORYGINALNY/ORIGINAL PAPER

Otrzymano/Submitted: 09.06.2016 • Zaakceptowano/Accepted: 25.06.2016

© Akademia Medycyny

**Niekorzystne interakcje leków u pacjentów leczonych w oddziale intensywnej terapii – błąd problem, czy poważne zagrożenie?*****Adverse drug interactions in patients treated in the intensive care unit – a transient problem or a serious threat?*****Jarosław Woron<sup>1,2,3</sup>, Elżbieta Dobrowolska<sup>3</sup>, Wojciech Serednicki<sup>1,3</sup>, Katarzyna Liber-Stuwczyńska<sup>3</sup>, Jerzy Wordliczek<sup>1,3</sup>**<sup>1</sup> Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków<sup>2</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków<sup>3</sup> Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Nr 1, Szpital Uniwersytecki, Kraków**Streszczenie**

**Wstęp.** Farmakoterapia prowadzona w Oddziale Intensywnej Terapii (OIT) w większości przypadków opiera się na stosowaniu politerapii, czyli kojarzeniu leków, które w wyniku synergizmu swojego działania pozwalają na poszerzenie efektu terapeutycznego bez równoczesnego istotnego potęgowania ryzyka występowania działań niepożądanych. Z kolei polipragmazja utożsamiana jest z jednoczasowym stosowaniem leków, które nie tylko nie uzupełniają i nie wzmacniają swojego efektu terapeutycznego, ale znacząco zwiększają ryzyko wystąpienia polekowych działań niepożądanych. **Cel pracy.** Celem pracy była ocena występowania niekorzystnych interakcji leków w przebiegu farmakoterapii u pacjentów hospitalizowanych w OIT, jak również ocena możliwości korelacji objawów niepożądanych, jakie występują u pacjentów hospitalizowanych w OIT ze stosowaną polifarmakoterapią. **Materiał i metoda.** W pracy dokonano analizy merytorycznej 200 losowo wybranych kart zleceń lekarskich pacjentów hospitalizowanych w OIT w okresie od 01 października 2015 do 31 marca 2016. Analiza merytoryczna miała za zadanie ocenę interakcji leków, jakie występowały pomiędzy jednoczasowo stosowanymi lekami. Oceniano interakcje farmakodynamiczne, farmakokinetyczne oraz interakcje związane z sumowaniem działań niepożądanych jednoczasowo stosowanych leków. **Wyniki.** Z przeprowadzonej analizy wynika, że aż w 68% przypadków jednoczasowo skojarzono leki, które wchodziły pomiędzy sobą w niekorzystne interakcje u pacjentów hospitalizowanych w OIT, aż w 74% na 136 przypadków stwierdzonych interakcji, u pacjentów występowały objawy niepożądane o obrazie klinicznym zgodnym z profilem stwierdzonych interakcji leków. *Anestezjologia i Ratownictwo 2016; 10: 150-162.*

*Słowa kluczowe: intensywna terapia, farmakoterapia, interakcje leków*

**Abstract**

**Background.** Drug treatment conducted in the Intensive Care Unit (ICU), in most cases, based on the use of polytherapy, or associate drugs that due to synergism of their actions allow you to extend the therapeutic effect without also significantly potentiate the risk of adverse events. In turn polypragmasy identified with the simultaneous use of drugs that not only complement and enhance its therapeutic effect, but significantly increase the risk of developing drug-induced side effects. **Aim of study.** The aim of this study was to evaluate the prevalence of adverse drug interaction in the course of pharmacotherapy in patients hospitalized in the ICU, as well as

assessment of the possibility of correlation of side effects that occur in hospitalized patients in the ICU with the applied polytherapy. **Material and methods.** The study analyzes the merits of 200 randomly selected card orders medical patients hospitalized in the ICU during the period from 1 October 2015 to 31 March 2016. Analysis of the merits was tasked with assessing drug interactions that occur between single stages used drugs. Evaluated pharmacodynamic interactions, pharmacokinetics and interactions related to a single stage summing side effects of drugs. **Results.** The analysis shows that as many as 68% of a single stage is associated drugs, which included amongst themselves in adverse interactions in patients hospitalized in the ICU, up 74% on the 136 cases confirmed interactions, patients experienced an adverse reaction with the clinical picture consistent with the profile found drug interactions. *Anestezjologia i Ratownictwo 2016; 10: 150-162.*

*Keywords: intensive care, pharmacotherapy, drug interactions*

## Wstęp

Farmakoterapia prowadzona w Oddziale Intensywnej Terapii (OIT) w większości przypadków opiera się na stosowaniu politerapii, czyli kojarzenia leków, które w wyniku synergizmu swojego działania pozwalają na poszerzenie efektu terapeutycznego bez równoczesnego istotnego potęgowania ryzyka występowania działań niepożądanych. Z kolei **polipragmazja** utożsamiana jest z jednoczesnym stosowaniem leków, które nie tylko nie uzupełniają i nie wzmacniają swojego efektu terapeutycznego, ale znacząco zwiększają ryzyko wystąpienia polekowych działań niepożądanych. Dodatkowo warto zwrócić uwagę na fakt, że w literaturze anglojęzycznej poprzez pojęcie **polifarmakoterapii** (*polypharmacy*) opisuje się zarówno przyjmowanie zbyt dużej ilości leków (najczęściej w literaturze podaje się liczbę sześć i powyżej), jak i ich niewłaściwe stosowanie [1]. Wraz ze zwiększeniem liczby stosowanych preparatów u pacjentów obserwuje się narastającą częstość występowania nieprawidłowości w leczeniu [2]. Zjawisko to obejmuje oczywiście polipragmazję, ale także **nieodpowiednie i niedostateczne stosowanie leków**, które w konsekwencji może prowadzić do powikłań oraz braku oczekiwanej skuteczności leczenia. Poprzez nieodpowiednią terapię rozumie się przepisywanie preparatów, których stosowanie niesie większe ryzyko niż potencjalne korzyści oraz leczenie niezgodne z obowiązującymi standardami medycznymi [3]. Niedostateczne stosowanie leków wiąże się z niewłączeniem terapii, która jest zalecana do leczenia lub prewencji określonej choroby czy zespołu chorobowego. Stosowanie polifarmakoterapii jest także związane z charakterystyką populacji pacjentów hospitalizowanych w OIT, gdzie znaczna ich część z powodu wielochorobowości musi przyjmować

jednocześnie wiele leków, co już na wstępie powoduje zwiększone ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji leków. Należy pamiętać, że im gorszy stan zdrowia pacjenta, tym większe zagrożenie politerapią. Zjawisko polipragmazji nasila także kaskada przepisywania leków, opisywana w piśmiennictwie już od końca lat 90. ubiegłego wieku [4]. Odnosi się ona do sytuacji, gdy objaw niepożądany stosowanego leczenia jest traktowany jako objaw nowego schorzenia i wiąże się z wprowadzeniem kolejnego leku; sytuacje takie są obserwowane również w OIT. W wielu przypadkach obserwuje się też brak wiedzy fachowych pracowników służby zdrowia na temat interakcji leków, co więcej – nierzadko obserwujemy wręcz negowanie praktycznego znaczenia interakcji pomiędzy równocześnie podawanymi lekami. Obserwowane w praktyce klinicznej konsekwencje stosowania polipragmazji zebrano w tabeli I.

Tabela I. Konsekwencje polipragmazji

Table I. The consequences of polypharmacy

- Zwiększone całkowite wydatki na leki.
- Wzrost incydentów niepożądanych reakcji oraz interakcji lekowych.
- Wzrost ryzyka chorobowości i śmiertelności.
- Zwiększone ryzyko wystąpienia schorzeń indukowanych przez leki.
- Zwiększone ryzyko błędnego przepisywania leków.

Najpoważniejszą konsekwencją stosowania polipragmazji jest zwiększenie ryzyka zgonu.

Sama choroba, jaki i zmiany, jakie mogą zachodzić u pacjenta hospitalizowanego w OIT (zmienna objętość dystrybucji, zmiany w hemodynamice, sedacja, stosowanie amin presyjnych), mogą zmieniać farmakokinetykę i farmakodynamikę leków, co może owocować zwiększeniem wrażliwości na stosowaną

farmakoterapię i generuje wzrost ryzyka wystąpienia polekowych działań niepożądanych [5]. Nie bez znaczenie praktycznego jest fakt, że zmiany w farmakokinetyce leków mogą być potęgowane stosowaniem intensywnej diuretykoterapii. Ponadto zmienić się może także stężenie albumin (wiążących leki o charakterze kwaśnym) oraz poziom alfa1 kwaśnej glikoproteiny (wiążącej leki o charakterze zasadowym). Nie bez znaczenia dla farmakokinetyki leków są również stosowane w praktyce metody filtracji.

Obecnie często mówi się nie o objawach niepożądanych leczenia, ale o problemach związanych z leczeniem (*DRPs – drug related problems*). W zakres tego zagadnienia wchodzi, poza niepożądanymi reakcjami lekowymi, konieczność włączania dodatkowego leczenia, stosowanie nieodpowiednich leków i ich dawek, leczenie niekonieczne, indukowanie interakcji lekowych. Jednoznacznie wykazano, że liczba DRPs wzrasta liniowo z liczbą przyjmowanych leków. Trzeba przypomnieć, że w OIT pacjent jednocześnie przyjmuje od kilku do kilkunastu leków, co w sposób oczywisty sprawia, że potencjalne interakcje mogą stanowić poważne zagrożenie praktyczne. Z dostępnych statystyk wynika, że w przypadku stosowania jednocześnie 8 leków ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji zbliża się do 100%.

Jak wynika z monitorowania niepożądanych działań leków, powikłania farmakoterapii zdarzają się najczęściej w grupach pacjentów, u których przed jej zastosowaniem istniały przeciwwskazania lub ograniczenia do jej podawania [6]. Dodatkowo efekt potęgowany jest przez niekorzystne interakcje lekowe. Niepokojącym zjawiskiem jest także bagatelizowanie niebezpieczeństw, jakie mogą wynikać z niewłaściwego kojarzenia leków, którego efektem może być choroba polekowa, groźniejsza dla pacjenta w skutkach niż schorzenie, z powodu którego została zastosowana farmakoterapia. Istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia interakcji u pacjentów leczonych w OIT jest podawanie leków, które są metabolizowane i/lub mają wpływ inhibicyjny lub indukcyjny na układ izoen-

zymów cytochromu P450. Obecnie zidentyfikowano ponad 40 izoenzymów cytochromu P450, jednak dla metabolizmu leków i związanego z nim ryzyka interakcji najistotniejsze znaczenie ma 6 izoenzymów, które uczestniczą w metabolizmie ponad 90% stosowanych w praktyce leków. Są to izoenzymy CYP 1A2, 3A4, 2C9, 2C19, 2D6 oraz 2E1. Aktywność niektórych z nich może być uwarunkowana genetycznie, co powoduje zmienność szybkości metabolizmu leków w populacji. Ponad 50% leków stosowanych w farmakoterapii jest metabolizowanych przy udziale izoenzymu CYP3A4. Jego aktywność stanowi 25-30% aktywności wszystkich izoenzymów umiejscowionych w wątrobie i ponad 50% aktywności izoenzymów umiejscowionych w ścianie jelita. CYP 3A4 bierze udział w pierwszej fazie metabolizmu leków, uczestnicząc w reakcjach hydroksylacji, demetylacji i dealkilacji. Izoenzym jest aktywniejszy u kobiet w porównaniu z płcią męską, co powoduje, że ryzyko interakcji farmakokinetycznych w zakresie tego izoenzymu jest mniejsze u kobiet niż u mężczyzn.

## Cel pracy

Celem pracy była ocena występowania niekorzystnych interakcji leków w przebiegu farmakoterapii u pacjentów hospitalizowanych w OIT, jak i również ocena możliwości korelacji objawów niepożądanych, jakie występują u pacjentów hospitalizowanych w OIT ze stosowaną polifarmakoterapią.

## Materiał i metoda

W pracy dokonano analizy merytorycznej 200 losowo wybranych kart zleceń lekarskich pacjentów hospitalizowanych w OIT w okresie od 01 października 2015 do 31 marca 2016. Analiza merytoryczna miała za zadanie ocenę interakcji leków, jakie występowały pomiędzy jednocześnie stosowanymi lekami. Oceniano interakcje farmakodynamiczne, farmakokinetyczne oraz interakcje związane z sumowaniem

Tabela II. Mechanizmy interakcji leków stwierdzone podczas analizy kart zleceń  
Table II. Mechanisms of drug interactions identified in the analysis card orders

Mechanizm interakcji	Liczba stwierdzonych przypadków	Procentowy udział
farmakodynamiczne	16	11,8%
farmakokinetyczne	104	76,5%
sumowanie działań niepożądanych	16	11,7%

działań niepożądanych jednocześnie stosowanych leków. W poddanych analizie przypadkach średnia liczba stosowanych u pacjenta leków wynosiła 7. Na 200 analizowanych kart zleceń jednocześnie skojarzenie leków, które wchodziły pomiędzy sobą w niekorzystne interakcje stwierdzono w 136 przypadkach, co stanowi 68% analizowanych przypadków. W tabeli II opisano mechanizmy stwierdzonych interakcji.

Występujące w analizowanych kartach zleceń interakcje podzielono na 7 kategorii i omówiono te występujące najczęściej w praktyce klinicznej i prowadzące do zmniejszenia skuteczności i/lub zwiększenia ryzyka występowania polekowych działań niepożądanych:

1. interakcje leków stosowanych w analgezji;
2. interakcje leków stosowanych w sedacji;
3. interakcje leków przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych;
4. interakcje amin presyjnych;
5. interakcje glikokortykosteroidów;
6. interakcje leków stosowanych w farmakoterapii przewodu pokarmowego;
7. varia.

#### ▪ **Interakcje leków stosowanych w analgezji**

Ilość przypadków niekorzystnych interakcji stwierdzonych podczas analizy n = 48.

Z leków analgetycznych stosowanych w OIT, najistotniejsze znaczenie mają analgetyki opioidowe, które mogą być przyczyną występowania działań niepożądanych w praktyce klinicznej. Dotyczy to w szczególności pacjentów, którzy przyjmują morfinę, oksykodon oraz fentanyl. Dobór odpowiedniego leku opioidowego nie może być przypadkowy, musi opierać się na gruntownej wiedzy dotyczącej różnic pomiędzy analgetykami, jak i znajomości najczęstszych interakcji, które w znakomitej większości przypadków są możliwe do uniknięcia.

#### ➤ **Interakcje związane z podawaniem morfiny w politerapii**

Morfina wykazuje synergizm z innymi środkami tłumiącymi OUN (m.in.: anestetyki wziewne i dożylnie, opioidowe leki przeciwbólowe, leki uspokajające, nasenne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), przez co ich łączne stosowanie może doprowadzić do spadku ciśnienia tętniczego, nadmiernego uspokojenia, śpiączki i bezdechu. Leki  $\beta$ -adrenolityczne i leki przeciwhistaminowe (hydroksyzyna) nasilają działanie depresyjne morfiny na ośrodkowy układ

nerwowy (OUN). Równoległe stosowanie z inhibitorami MAO może powodować pobudzenie lub zahamowanie czynności OUN wraz z nadciśnieniem lub niedociśnieniem. Jednoczesne stosowanie leków o działaniu agonistyczno-antagonistycznym i częściowych agonistów w stosunku do receptora opioidowego (nalbufina). Morfina może nasilać działanie antyagregacyjne innych równocześnie stosowanych leków. Ryfampicyna zwiększa klirens morfiny, natomiast nie zaleca się jednoczesnego stosowania morfiny z diklofenakim, który może hamować glukuronidację morfiny i nasilać jej działanie, co z kolei zwiększa również prawdopodobieństwo występowania działań niepożądanych [3-5]. Wbrew pozorom diklofenak należy do najczęściej stosowanych NLPZ u pacjenta chirurgicznego hospitalizowanego w OIT.

#### ➤ **Interakcje związane z podawaniem oksykodonu w politerapii**

Kojarzenie z lekami uspokajającymi, nasennymi, fenotiazynami, neuroleptykami, lekami przeciwdepresyjnymi o działaniu sedatywnym, hydroksyzyną może nasilać działania niepożądane oksykodonu ze strony OUN. Zahamowanie przez inne leki izoenzymów cytochromu P450 - CYP2D6 lub CYP3A4 - nie wpływa w sposób istotny klinicznie na metabolizm oksykodonu [3,4,7].

#### ➤ **Interakcje związane z podawaniem fentanylu w politerapii**

Fentanyl wykazuje synergizm działania z innymi lekami wpływającymi depresyjnie na OUN, zwłaszcza z barbituranami, pochodnymi benzodiazepiny, neuroleptykami, anestetykami halogenowymi, lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, opioidami, lekami przeciwhistaminowymi o działaniu sedatywnym; podczas skojarzonego stosowania z tymi lekami należy zmniejszyć dawkę fentanylu i zachować szczególną ostrożność ze względu na działanie depresyjne na oddychanie. Silne inhibitory CYP3A4 cytochromu P-450 (rytonawir, itrakonazol, klarytromycyna) mogą zwiększać stężenie fentanylu we krwi. Ogólne lub dospojówkowe stosowanie  $\beta$ -adrenolityków podczas stosowania fentanylu zwiększa ryzyko wystąpienia bradykardii [7,8].

#### ➤ **Interakcje związane z podawaniem remifentanylu w politerapii**

Remifentanyl nasila działanie anestetyków oraz

pochodnych benzodiazepiny, konieczna jest modyfikacja dawkowania. Nie należy mieszać remifentanylu w jednym roztworze z propofolem, płynem Ringera buforowanym mleczanem ani mieszaniną 5% roztworu glukozy i płynu Ringera buforowanego mleczanem, ale można podawać przez jedną kaniulę *i.v.* Nie podawać w jednym zestawie z krwią lub osoczem [3,4,7,8].

➤ **Interakcje związane z podawaniem sufentanylu w politerapii**

Równoczesne stosowanie anestetyków, leków uspokajających i wpływających depresyjnie na OUN nasila działanie sufentanylu. Ranitydyna wydłuża metabolizm sufentanylu, stąd też należy unikać jednoczesnego podawania obydwu leków. Inhibitory MAO nasilają depresję oddechową po sufentanylu. Równoczesne podanie pochodnych benzodiazepiny może spowodować spadek średniego ciśnienia tętniczego i zmniejszenie oporu obwodowego. U pacjentów przyjmujących  $\beta$ -adrenolityki i antagonistów wapnia (werapamil, diltiazem) nasila tendencję do bradykardii. Itrakonazol i rytonawir mogą hamować metabolizm sufentanylu [3,4,7,8].

▪ **Interakcje leków stosowanych w sedacji**

Ilość przypadków niekorzystnych interakcji stwierdzonych podczas analizy  $n = 46$ .

Skuteczność leków stosowanych w sedacji może być modyfikowana poprzez jednoczesowo podawane inne leki, które w mechanizmie interakcji farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych mogą zmieniać efektywność tej procedury. W wyniku interakcji może dochodzić do zmniejszenia skuteczności, a to może być bezpośrednio związane ze zjawiskiem tzw. „zbyt płytkiej” analgosedacji, co z kolei może być odpowiedzialne za:

- występowanie napadów lęku/paniki,
- „samodzielne próby” ekstubacji,
- nasiloną odpowiedź stresową,
- hipoksemię,
- niedokrwienie mięśnia sercowego,
- wydłużenie pobytu w OIT
- zwiększenie kosztów hospitalizacji [1,2].

Nie wolno zapominać, że leki używane w OIT mogą powodować zaburzenia w zakresie występowania reakcji lękowych, a także zaburzeń snu, co w konsekwencji także może wpływać na skuteczność leków stosowanych w protokołach sedacyjnych [3,4]. I tak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) mogą

powodować skrócenie czasu snu oraz spłylenie snu.

Adrenalina, noradrenalina oraz dopamina mogą spłycać sen oraz sedację w wyniku wpływu zarówno na receptory układu adrenergicznego, jak i (dopamina) działanie agonistyczne w stosunku do receptorów D2 [1,3,4].

Leki beta-adrenolityczne o dużej objętości dystrybucji, np. propranolol, betaksolol, w mniejszym stopniu metoprolol, mogą powodować bezsenność oraz koszmary senne, głównie w mechanizmie ośrodkowym.

Także stosowany w zaburzeniach rytmu serca amiodaron może powodować koszmary senne oraz w niektórych przypadkach spłylenie sedacji [1,3-5].

Glikokortykosteroidy mogą powodować zaburzenia snu, głównie w mechanizmie zmniejszenia wydzielania melatoniny, co z kolei może być czynnikiem ryzyka wystąpienia majaczenia pacjenta, szczególnie w podeszłym wieku.

Bezsenność oraz spłylenie sedacji mogą również powodować fluorochinolony oraz leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI).

Leki te powodują także skrócenie czasu snu i jego spłylenie. Skojarzenie fluorochinolonów z SSRI może zmniejszać skuteczność leków sedatywnych, takich jak benzodiazepiny.

Z kolei fenytoina może indukować objawy niepożądane pod postacią przerywanego snu [4,5].

Do leków, które w OIT są przyczyną występowania niekorzystnych interakcji należą midazolam oraz haloperidol.

Midazolam nasila ośrodkowe działanie leków przeciwbólowych i środków znieczulających. Równocześnie stosowany z opioidowymi lekami przeciwbólowymi nasila działanie uspokajające, może spowodować wystąpienie depresji oddechowo-krążeniowej. Podanie midazolamu z dużą dawką fentanylu może wywołać znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego. Midazolam podany dożylnie zmniejsza proporcjonalnie do dawki zapotrzebowanie na halotan stosowany w celu podtrzymania znieczulenia ogólnego. Lek ogranicza tachykardię i wzrost ciśnienia tętniczego powodowane przez ketaminę. W przypadku zastosowania midazolamu w premedykacji należy zmniejszyć o ok. 15% dawkę tiopentalu stosowaną w indukcji znieczulenia ogólnego. Inhibitory izoenzymu CYP3A4 cytochromu P-450, np. erytromycyna, diltiazem, werapamil, itrakonazol, podawane równolegle z midazolamem mogą zmniejszać klirens osoczowy midazolamu i wydłużać

czas jego działania. Ryfampicyna zmniejsza stężenie midazolamu we krwi. Z kolei cyklosporyna, amiodaron, neuroleptyki klasyczne hamują hydroksylację midazolamu. Równoległe podawanie midazolamu z digoksyną, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku może powodować zwiększenie stężenia digoksyny w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania pochodnych benzodiazepiny u chorych przyjmujących lewodopę, ponieważ mogą one zmniejszać jej skuteczność. Midazolam wytrąca się w obecności wodorowęglanu sodu [3,4,8].

Z kolei haloperidol równoległe stosowany z lekami mogącymi wydłużać odstęp QT, takimi jak: prokainamid, amiodaron, sotalol, moksyflokscyna, erytromycyna podawana dożylnie, amitryptylina, pochodne fenotiazyny, zwiększa ryzyko wystąpienia komorowych zaburzenia rytmu serca, w tym *torsade de pointes*; leków tych nie należy stosować równoległe. Stosowanie haloperidolu i leków mogących wywołać zaburzenia elektrolitowe, np. diuretyków pętlowych, może powodować zwiększenie ryzyka zaburzeń komorowych serca; należy unikać stosowania leków moczopędnych, szczególnie powodujących hipokaliemię. Metabolizm haloperidolu przebiega kilkoma szlakami, w tym glukoronizacji oraz przez system enzymów cytochromu P-450 (szczególnie CYP 3A4 lub CYP 2D6). Hamowanie tych szlaków przez inne leki lub przez zmniejszenie aktywności enzymów CYP 2D6 może spowodować wzrost stężenia haloperidolu i zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, włącznie z wydłużeniem odstępu QT. Wzrost stężenia haloperidolu może wystąpić podczas równoległego stosowania z substratami lub inhibitorami izoenzymów CYP3A4 lub CYP2D6, takimi jak: itrakonazol, buspiron, wenlafaksyna, alprazolam, fluwoksamina, fluoksetyna, sertralina, chloropromazyna i prometazyna, jak również itrakonazolu i paroksetyny. Konieczne może być zmniejszenie dawki haloperidolu, są to jedne z najczęściej występujących interakcji w praktyce klinicznej. Karbamazepina, fenobarbital i ryfampicyna obniżają stężenie haloperidolu w osoczu; konieczne może być dostosowanie dawkowania. Haloperidol nasila działanie leków hamujących OUN - leki nasenne, uspokajające, opioidowe leki przeciwbólowe. Haloperidol może osłabiać działanie adrenomimetyków oraz odwracać działanie środków obniżających ciśnienie tętnicze blokujących receptory adrenergiczne. Ponieważ haloperidol jest inhibitorem CYP2D6, może wpływać na stężenie leków ulegającym

metabolizmowi przy udziale tego izoenzymu. Może nasilać neurotoksyczne działanie soli litu; jeżeli zachodzi konieczność jednoczesnego zastosowania haloperidolu i litu, należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę haloperidolu, natomiast stężenie litu monitorować i utrzymywać poniżej 1 mmol/l; w przypadku wystąpienia objawów zespołu przypominającego encefalopatię, należy natychmiast zaprzestać stosowania tych leków. Ponieważ haloperidol obniża próg drgawkowy, należy zwiększyć dawki leków przeciwdrgawkowych. W przypadku równoległego stosowania leków cholinolitycznych zwiększa się ryzyko działań niepożądanych. W przypadku hipotonii po zastosowaniu haloperidolu nie należy stosować katecholamin ze względu na ryzyko paradoksalnego obniżenia ciśnienia tętniczego, co może wręcz potęgować powikłania [5-8].

Omawiając problem interakcji leków stosowanych w analgesodacji trudno nie wspomnieć o ketaminie, która stosowana jest coraz częściej w praktyce klinicznej. W przypadku ketaminy warto pamiętać, że pochodne benzodiazepiny mogą wpływać na wzrost stężenia ketaminy we krwi i zmniejszają jej klirens. Hormony tarczycy mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nadciśnienia i tachykardii.. Równoległe stosowanie ketaminy i leków przeciwnadciśnieniowych zwiększa ryzyko wystąpienia niedociśnienia. Równoległe stosowanie teofiliny powoduje obniżenie progu drgawkowego [3,5,7]. Niewielkie ryzyko wystąpienia interakcji, szczególnie farmakokinetycznych, związane jest ze stosowaniem deksmedetomidyny, wynika to głównie z profilu farmakokinetycznego leku.

#### ▪ Interakcje leków przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych

Ilość przypadków niekorzystnych interakcji stwierdzonych podczas analizy n = 21.

Największe ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji w tych grupach leków związane jest z podawaniem klindamycyny, fluorochinolonów oraz azolo- wych leków przeciwgrzybiczych.

W przypadku pacjenta chirurgicznego hospitalizowanego w OIT warto pamiętać o interakcji pomiędzy klindamycyną i erytromycyną. Erytromycyna, aktualnie co prawda nie jest stosowana jako lek przeciwbakteryjny, ale jako lek prokinetyczny, jednak podana jednocześnie z klindamycyną może redukować jej efekt przeciwbakteryjny. Erytromycyna w całej grupie makrolidów najsilniej hamuje aktywność izoenzymu CYP3A4 i w tym mechanizmie może hamować meta-

bolizm wielu leków. Dotyczy to między innymi azoli przeciwgrzybiczych, a w szczególności itrakonazolu i flukonazolu oraz w mniejszym stopniu worikonazolu i pozakonazolu, jednak nie wolno zapominać, że erytromycyna hamuje również aktywność p-glikoproteiny, która uczestniczy w klirensie pozakonazolu. Zahamowanie przez erytromycynę metabolizmu flukonazolu i itrakonazolu może zwiększać ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności oraz może powodować elewację aktywności aminotransferaz. Ryzyko interakcji, w szczególności farmakokinetycznych, związane jest z podawaniem fluorochinolonów u pacjentów hospitalizowanych w OIT. I tak podczas równoczesnego podawania ciprofloksacyny, lewofloksacyny i cyklosporyny może wystąpić przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi i z tego powodu w tej grupie pacjentów zalecana jest częsta kontrola tego parametru. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania omeprazolu i ciprofloksacyny z uwagi na możliwość zmniejszenia jej skuteczności. Ciprofloksacyna najprawdopodobniej zwiększa  $c_{max}$  i AUC duloksetyny, co nakazuje ostrożne kojarzenie obydwu leków z powodu ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych. W naszej analizie, aż w 4 przypadkach skojarzenie ciprofloksacyny i duloksetyny zakończyło się wystąpieniem krwawień, a duloksetyna we wszystkich 4 przypadkach stosowana była jako koanalgetyk [7,9].

Jednoczesne stosowanie ciprofloksacyny i pochodnych benzodiazepiny nie wpływa na stężenia ciprofloksacyny w osoczu, w praktyce jednak zauważalne jest

nasilenie sedacji w przypadku stosowania ciprofloksacyny, ponieważ stwierdza się zwiększenie stężenia midazolamu oraz zmniejszenie klirensu i wydłużenie  $t_{1/2}$  diazepamu w przypadku równoległego stosowania, stąd też w OIT zaleca się dokładne kontrolowanie stężeń pochodnych benzodiazepiny. Warto pamiętać, że fluorochinolony, z uwagi na powinowactwo do miejsca pikrotoksynowego w kompleksie receptora GABA, mogą obniżać próg drgawkowy. Ryzyko to wzrasta w przypadku pacjentów w wieku powyżej 70 roku życia, po urazach i zabiegach na OUN oraz podczas jednoczesnego stosowania innych leków, które mogą powodować obniżenie progu drgawkowego. W tabeli III zebrano leki, które mogą modyfikować próg drgawkowy.

W OIT ryzyko wystąpienia interakcji farmakokinetycznych związane jest ze stosowaniem linezolidu. W przeprowadzonej analizie aż w 10 przypadkach linezolid podawano w skojarzeniu, które mogło modyfikować jego aktywność przeciwbakteryjną lub zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, które wynikają z aktywności serotoninerгіcznej leku. Linezolid nie powinien być podawany jednocześnie z ryfampicyną, która jest stosowana coraz powszechniej w OIT w przypadku zakażeń szczepami wielolekoopornymi, interakcja ta może zmniejszać skuteczność linezolidu najprawdopodobniej w mechanizmie interakcji farmakokinetycznej. Linezolid z uwagi na swój efekt serotoninerгіczny może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu sero-

Tabela III. Wpływ wybranych leków na próg drgawkowy  
Table III. Effect of selected drugs on seizure threshold

	Niskie ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Wysokie ryzyko
Leki przeciwdepresyjne	Moklobemid SSRI Tramadol Doksepina	Mianseryna Mirtazapina Wenlafaksyna Klomipramina	Amitryptylina Maprotylina
Neuroleptyki	Haloperidol Risperidon Sulpiryd Kwetiapina Zuklopentiksol	Olanzapina Pochodne fenotiazyny	Chlorpromazyna Klozapina
Leki przeciwłękowe i nasenne	Benzodiazepiny Zopiklon Zolpidem leki beta adrenolityczne	Buspiron	
Inne	Akamprozat Leki antycholinergiczne Modafinil	Disulfiram Inhibitory acetylocholinesterazy Lit Metylfenidat	Bupropion

toninowego w przypadku stosowania politerapii z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym. W OIT największe znaczenie może mieć interakcja farmakodynamiczna z równocześnie stosowanym fentanylem, jak i rzadziej stosowanym tramadolem. Z innych leków stosowanych u pacjentów w OIT warto pamiętać o SSRI, wenlafaksynie i duloksetynie, a także walproinianach. Silny efekt serotoninergiczny wykazuje również petydyna [7-9].

#### ▪ **Interakcje amin presyjnych**

Ilość przypadków niekorzystnych interakcji stwierdzonych podczas analizy  $n = 11$ .

W warunkach OIT niekorzystne interakcje w tej grupie leków dotyczą najczęściej stosowania dopaminy, dobutaminy oraz noradrenaliny.

#### ➤ **Interakcje dopaminy**

Inhibitory MAO (selegilina, moklobemid) nasilają i wydłużają działanie dopaminy, dlatego u chorych, którzy w ciągu ostatnich 2-3 tygodni przyjmowali inhibitory MAO dawka dopaminy nie powinna być większa niż 10% zalecanej dawki. Informacja o stosowanych przez pacjenta lekach przed hospitalizacją w OIT powinna być jednym z najistotniejszych punktów wywiadu. Działanie dopaminy na serce jest antagonizowane przez  $\beta$ -adrenolityki (metoprolol), z kolei trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą nasilać działanie dopaminy na serce, a amitryptylina jest skutecznym lekiem stosowanym jako koanalgetyk. Dopaminy nie należy stosować równocześnie z metoklopramidem oraz klasycznymi neuroleptykami, co nie jest niestety rzadką praktyką w OIT [7].

#### ➤ **Interakcje dobutaminy**

Leki  $\beta$ -adrenolityczne osłabiają działanie dobutaminy. Korzystne jest podawanie dobutaminy z lekami rozszerzającymi naczynia, zwłaszcza w układzie żylnym (np. nitroprusydek sodu), gdyż wpływa to na zwiększenie pojemności minutowej serca i obniżenie ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej. Dobutamina może być stosowana równocześnie z innymi aminami katecholowymi (często łącznie z dopaminą). Nie należy mieszać dobutaminy z furosemidem ani innymi roztworami o odczynie zasadowym, gdyż powodują one dezaktywację dobutaminy. Dobutamina może zwiększać zapotrzebowanie na insulinę u chorych na cukrzycę. Nie należy stosować równocześnie leku z salbutamolem oraz z inhibitorami MAO [7,9].

#### ➤ **Interakcje noradrenaliny**

W przypadku stosowania noradrenaliny należy pamiętać o zachowaniu szczególnej ostrożności w przypadku równoległego stosowania z inhibitorami MAO oraz amitryptyliną, z uwagi na wzrost ryzyka wystąpienia długotrwałego, ciężkiego nadciśnienia tętniczego. Należy także stosować ostrożnie i rozważyć niebezpieczeństwa wynikające z łączenia z noradrenaliną leków przeciwdepresyjnych o działaniu serotoninergicznym i noradrenergicznym, ze względu na możliwość wystąpienia wzrostu ciśnienia tętniczego i zaburzeń rytmu serca [7].

#### ▪ **Interakcje glikokortykosteroidów (GKS)**

Ilość przypadków niekorzystnych interakcji stwierdzonych podczas analizy  $n = 5$ .

GKS są lekami często stosowanymi u pacjentów hospitalizowanych w OIT. Do najczęściej stosowanych GKS należą hydrokortyzon, metyloprednizolon oraz deksametazon. Warto pamiętać, że hydrokortyzon osłabia działanie leków przeciwzakrzepowych. Nasila utratę potasu, szczególnie w skojarzeniu z diuretykami pętlowymi, w większym stopniu skojarzony z furosemidem niż torasemidem. Z kolei ryfampicyna i fenobarbital osłabiają działanie hydrokortyzonu [7-9].

Metyloprednizolon natomiast, podany jednocześnie z cyklosporyny, powoduje wzajemne hamowanie ich metabolizmu; a to z kolei może zwiększać ryzyko wystąpienia nefrotoksyczności. W analizowanych przez nas zleceniach w 3 przypadkach skojarzenie takie doprowadziło do wystąpienia nefrotoksyczności. Inhibitory CYP3A4, w warunkach farmakoterapii prowadzonej w OIT są to najczęściej erytomycyna i azolowe środki przeciwgrzybiczne - itraconazol, w mniejszym stopniu flukonazol, a także pochodne 1,4 dihydropirydiny z grupy inhibitorów kanałów wapniowych, mogą zmniejszać metabolizm kortykosteroidów i dlatego należy odpowiednio zmodyfikować dawkowanie. Leki indukujące enzymy wątrobowe, takie jak fenobarbital, ryfampicyna, karbamazepina, mogą nasilać metabolizm i zmniejszać skuteczność kliniczną metyloprednizolonu. Jak już wspomniano, GKS mogą zmieniać reakcję na leki przeciwkrzepliwne, w tym heparyny drobnocząsteczkowe, dlatego też należy monitorować parametry układu krzepnięcia. GKS zwiększają zapotrzebowanie na insulinę. Jednoczesne stosowanie fluorochinolonów zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia ścięgien oraz zwiększa ryzyko pęknięcia ścięgna Achillesa, dotyczy to szczególnie pacjentów po



zabiegach ortopedycznych. Także równoczesne podawanie inhibitorów cholinoesterazy (np. neostygmina, pirydostygmina) może wywołać przełom miasteniczny. Poprzez działanie mineralokortykoidowe metyloprednizolon może podwyższać ciśnienie tętnicze i osłabiać działanie leków hipotensyjnych. Zwiększając wydalanie potasu, metyloprednizolon może powodować nasilenie działania glikozydów nasercowych. Metyloprednizolon może częściowo hamować blokadę nerwowo-mięśniową wywołaną przez leki zwiotczające, np. pankuronium, co należy uwzględnić u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym. Możliwe jest również wystąpienie interakcji z lekami przeciwłękowymi oraz przeciwpsychotycznymi, głównie interakcji farmakokinetycznych, które należy oceniać indywidualnie i reagować w zależności od obrazu klinicznego [7-9].

Deksametazon może nasilać działanie toksyczne glikozydów nasercowych, szczególnie w skojarzeniu z lekami moczopędnymi, z uwagi na zwiększoną utratę potasu. Podobnie jak w przypadku innych GKS, fenobarbital, leki przeciwpadaczkowe, ryfampicyna osłabiają działanie deksametazonu.

Deksametazon jest induktorem CYP3A4, stąd też w OIT może osłabiać działanie propulsywne erytromycyny, może zmniejszać skuteczność przeciwgrzybiczą itraconazolu i flukonazolu, ogranicza efekt hipotensyjny pochodnych 1,4 dihydropirydyny, które są stosowane jako leki hipotensyjne.

Indukcja CYP3A4 może skutkować także koniecznością stosowania wyższych dawek fentanylu oraz haloperidolu. Deksametazon może redukować działanie przeciwwymiotne ondansetronu [7-9].

#### ▪ **Interakcje leków stosowanych w farmakoterapii przewodu pokarmowego**

Ilość przypadków niekorzystnych interakcji stwierdzonych podczas analizy  $n = 3$ .

W warunkach OIT spośród leków stosowanych w farmakoterapii chorób przewodu pokarmowego największe ryzyko interakcji związane jest ze stosowaniem inhibitorów pompy protonowej (IPP), a w szczególności omeprazolu i esomeprazolu oraz leków o działaniu prokinetycznym.

#### ➤ **Interakcje omeprazolu i esomeprazolu**

Obydwa leki są dostępne w postaci do podawania doustnego, co powoduje, że są one często stosowane w OIT.

Poprzez swój wpływ na pH treści żołądkowej

omeprazol i esomeprazol mogą zaburzać wchłanianie wielu leków, jeżeli stosowane są doustnie. Równoległe podawanie omeprazolu, esomeprazolu i klarytromycyny lub erytromycyny, stosowanej obecnie głównie jako lek propulsywny, powoduje wzrost stężenia tych leków w osoczu, prawdopodobnie poprzez hamowanie układu cytochromu P-450, co zwiększa z kolei znacząco ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca. Omeprazol i esomeprazol mogą zmniejszać wchłanianie itraconazolu. Dlatego leków tych nie należy stosować równoległe. Omeprazol i esomeprazol stosowane równoległe z takrolimusem mogą podnosić jego stężenie w osoczu. Omeprazol i esomeprazol, jednak w mniejszym stopniu, mogą wydłużać czas eliminacji leków podlegających utlenianiu wątrobowemu (CYP2C19) – diazepam, warfaryny, co w przypadku tego ostatniego ma istotne znaczenie, jeżeli pacjent został hospitalizowany z powodu krwawienia związanego z przedawkowaniem antykoagulantu. Omawiane IPP mogą także zmieniać profil farmakokinetyczny midazolamu. Leki hamujące aktywność izoenzymów CYP2C19 i CYP3A4 mogą podnosić stężenie omeprazolu we krwi. Podczas równoległego stosowania omeprazolu oraz atazanawiru i rytonawiru wartości AUC,  $c_{max}$ ,  $c_{min}$  atazanawiru zmniejszyły się o ok. 75% [7-9].

W przypadku wielolekowości preferowanym IPP w OIT jest pantoprazol, który z uwagi na swój profil farmakokinetyczny charakteryzuje się mniejszym ryzykiem występowania niekorzystnych interakcji, szczególnie farmakokinetycznych u pacjentów hospitalizowanych w OIT.

#### ➤ **Interakcje metoklopramidu**

Leki przeciwcholinergiczne (np. butylobromek hioscyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, hydroksyzyna, klemastyna) i opioidy osłabiają wpływ metoklopramidu na motorykę przewodu pokarmowego. Metoklopramid nasila działanie barbituranów, benzodiazepin i leków hamujących czynność OUN. Metoklopramid obniża wchłanianie niektórych leków z żołądka, co może mieć znaczenie w przypadku podaży leków w OIT przez sondę oraz zwiększa wchłanianie leków z jelita cienkiego (paracetamol, tetracyklin, lewodopy, cyklosporyny). Z uwagi na wpływ na układ serotoninowy z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym, może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia zespołu serotoninowego. Z uwagi na szybko występującą tachyfilaksję oraz znaczne ryzyko występowania działań niepożądanych nie zaleca się

Tabela IV. Hamujący wpływ SSRI na aktywność metaboliczną izoenzymów cytochromu P450

Table IV. The inhibitory effects of SSRIs on the metabolic activity of cytochrome P450

Lek	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Citalopram	0	0	0	+	0
Fluoksetyna	+	++	++	+++	++
Fluwoksamina	+++	++	+++	+	++
Mirtazapina	0	0	0	+	0
Paroksetyna	+	+	+	+++	+
Sertralina	+	+	+	++	+
Wenlafaksyna	0	0	0	+	+

stosowania leku dłużej niż 5 dni. Lek wykazuje działanie w górnym odcinku przewodu pokarmowego, co wynika z jego działania farmakologicznego [7-9].

#### ► *Interakcje itoprydu*

Lek nie wchodzi w niekorzystne interakcje na poziomie izoenzymów cytochromu P450 ani P-glikoproteiny, gdyż itopryd jest metabolizowany głównie przy udziale monooksygenazy flawinowej. Substancje o działaniu antycholinergicznym mogą zmniejszać działanie itoprydu. Itopryd może mieć wpływ na wchłanianie jednocześnie stosowanych leków doustnych; szczególną uwagę należy zwrócić na leki o wąskim indeksie terapeutycznym, leki w postaciach farmaceutycznych o przedłużonym i kontrolowanym uwalnianiu i w przypadku stosowania dojelitowych postaci leku. Itopryd z uwagi na swoją farmakodynamikę wykazuje działanie zarówno na górny, jak i dolny odcinek przewodu pokarmowego [7-9].

W praktyce klinicznej rzadko stosowany jest cizapryd, który wchodzi w liczne interakcje z wieloma lekami, co więcej, już w dawkach terapeutycznych może powodować wydłużenie odstępu QT i zwiększać ryzyko wystąpienia potencjalnie śmiertelnych komorowych zaburzeń rytmu serca.

#### ▪ *Varia*

Ilość przypadków niekorzystnych interakcji stwierdzonych podczas analizy n = 2.

U pacjentów hospitalizowanych w OIT coraz większe znaczenie praktyczne mają interakcje leków przeciwdepresyjnych, głównie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i wenlafaksyny, a także niektórych neuroleptyków atypowych, w tym kwetiapiny.

Hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny przez SSRI może nasilać gastrotoksyczność niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Mechanizm tego powikłania związany jest z faktem, że płytki krwi odgrywają istotną rolę w tamowaniu krwawień, jakie mogą pojawiać się w przewodzie pokarmowym w następstwie stosowania NLPZ. Płytki w tym celu używa serotoniny, która jako struktura bezjądrowa czerpie właśnie z wychwytu zwrotnego, który jest hamowany przez SSRI.

Istotne znaczenie z klinicznego punktu widzenia mają interakcje farmakokinetyczne, które - jak wspomniano - związane są z wpływem SSRI, głównie hamującym, na aktywność izoenzymów cytochromu P450. Wpływ ten opisano w tabeli IV.

Jak widać z przedstawionych danych, największe

Tabela V. Udział izoenzymów cytochromu P450 w metabolizmie SSRI

Table V. The share of cytochrome P450 metabolism of SSRIs

Lek	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Citalopram			+	+	+
Fluoksetyna		+	+	+	+
Fluwoksamina	+			+	
Mirtazapina	+			+	+
Paroksetyna				+	
Sertralina		+	+	+	+
Wenlafaksyna				+	

ryzyko wystąpienia interakcji farmakokinetycznych występuje podczas stosowania fluoksetyny, fluoksaminy, paroksetyny i sertraliny, co należy uwzględnić podczas politerapii z użyciem tych właśnie leków.

W tabeli zawarto również informacje dotyczące mirtazapiny i wenlafaksyny, które z racji swojego mechanizmu działania nie wpływają wyłącznie na wychwyt zwrotny serotoniny, jednak w opracowaniach dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii, a w szczególności ryzyka interakcji z innymi lekami, mirtazapina i wenlafaksyna pojawiają się często podczas omawiania SSRI [7].

Drugą przyczyną, która powoduje, że stosowanie SSRI wiąże się z ryzykiem występowania niekorzystnych interakcji leków jest fakt, że wszystkie leki hamujące wychwyt zwrotny serotoniny ulegają metabolizmowi wątrobowemu przy udziale izoenzymów cytochromu P450. Udział poszczególnych izoenzymów w metabolizmie SSRI przedstawiono w tabeli V.

W warunkach OIT najczęściej stosowane SSRI to paroksetyna, sertralina oraz escitalopram, a także z leków hamujących wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny - wenlafaksyna [7].

➤ **Interakcje paroksetyny** przedstawiono w tabeli VI.

➤ **Interakcje sertraliny**

Podczas stosowania sertraliny nie należy jej łączyć z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym oraz

– z uwagi na wzrost ryzyka wystąpienia krwawień  
– należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu z NLPZ.

➤ **Interakcje citalopramu i escitalopramu**

Citalopram i escitalopram uznawane są za najbezpieczniejsze leki z grupy SSRI w aspekcie ryzyka występowania niekorzystnych interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

➤ **Interakcje wenlafaksyny**

Jej mechanizm działania związany jest z hamowaniem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Z uwagi na wzrost ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego należy zachować ostrożność przy łączeniu wenlafaksyny z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym.

Wenlafaksyna hamuje metabolizm risperidonu, zwiększając ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas stosowania terapii skojarzonej [7,9].

U pacjentów hospitalizowanych w OIT coraz częściej stosowanym lekiem jest kwetiapina. Może ona nasilać działanie leków wpływających hamująco na OUN, stąd też podczas stosowania jednoczesnego należy zachować ostrożność. Równoległe stosowanie silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A4 cytochromu P-450 (itakonazol, flukonazol, antybiotyki z grupy makrolidów, np. erytromycyna, klarytromycyna, inhibitory proteazy HIV) powoduje istotne zwią-

Tabela VI. Interakcje paroksetyny

Table VI. Interaction paroxetine

Lek/grupa leków wchodzących w niekorzystne interakcje z paroksetyną	Skutek kliniczny interakcji
Leki beta adrenolityczne (metoprolol, propranolol, sotalol)	Zahamowanie metabolizmu beta-adrenolityków, wzrost ryzyka bradykardii
Diuretyki pętlowe (furosemid, torsemid)	Wzrost ryzyka hiponatremii
Furazolidon	Wzrost ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego
Haloperidol	Inhibicja metabolizmu haloperidolu wzrost ryzyka wystąpienia objawów pozapiramidowych
Risperidon	Wzrost stężenia risperidonu w surowicy krwi, wzrost ryzyka wystąpienia objawów pozapiramidowych
Teofilina	Wzrost stężenia teofiliny w surowicy, zwiększenie toksyczności
Fenytoina	Wzrost stężenia fenytoiny w surowicy, wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych
Warfaryna	Wzrost ryzyka krwawień w wyniku inhibicji metabolizmu warfaryny

szenie AUC kwetiapiny i jest przeciwwskazane. Karbamazepina i inne leki indukujące enzymy wątrobowe (barbiturany, ryfampicyna, glikokortykosteroidy) zwiększają klirens kwetiapiny i zmniejszają jej skuteczność. W razie jednoczesnego stosowania tych grup leków może być konieczne zwiększenie dawki kwetiapiny; po odstawieniu leków z tej grupy lub zastąpieniu ich lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. kwasem walproinowym) konieczne może być natomiast zmniejszenie dawki kwetiapiny. Równoległe stosowanie kwasu walproinowego i kwetiapiny nie powoduje istotnych klinicznie zmian w farmakokinetyce obu leków. Podczas jednoczesnego stosowania soli litu z kwetiapiną mogą wystąpić nieprawidłowe wskaźniki czynności tarczycy, co należy uwzględnić w praktyce klinicznej. Warto zachować ostrożność podczas stosowania z lekami, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipomagnezemia) lub wydłużać odstęp QT, z uwagi na wzrost ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca [7,9].

## Wyniki

Z przeprowadzonej analizy wynika, że aż w 68% przypadków jednocześnie skojarzono leki, które wchodziły pomiędzy sobą w niekorzystne interakcje u pacjentów hospitalizowanych w OIT, aż w 74% na 136 przypadków stwierdzonych interakcji, u pacjentów występowały objawy niepożądane o obrazie klinicznym zgodnym z profilem stwierdzonych interakcji leków.

## Dyskusja

Przedstawione wyniki świadczą, że problem interakcji leków u pacjentów hospitalizowanych w OIT stanowi wyzwanie praktyczne. O ile interakcje farmakodynamiczne są łatwiejsze do przewidzenia, a co za tym idzie do skutecznej prewencji o tyle interakcje farmakokinetyczne nadal są częstsze, trudniejsze do

przewidzenia i rzadziej rozpoznawane. Na uwagę zasługuje fakt, że aż w 74 procentach opisanych interakcji u pacjenta występowały w związku przyczynowo-skutkowym powikłania, które nie zostały skorelowane ze stosowaną polifarmakoterapią, co więcej nierzadko w praktyce klinicznej podlegają one farmakologicznej korekcji, co napędza tzw. kaskadę przepisywania leków i potęguje ryzyko wystąpienia chorób polekowych. Nie bez znaczenia są również interakcje, które wynikają z podobnego profilu działań niepożądanych jednoczesowo stosowanych leków, co w konsekwencji potęguje występowanie powikłań pomimo faktu, że pomiędzy stosowanymi lekami występuje jednoczesowo synergizm działania terapeutycznego. W celu skuteczniejszej prewencji niekorzystnych interakcji leków pozytywne byłoby wprowadzenie do praktyki klinicznej programów wspomagających preskrypcję w celu ograniczenia liczby przypadków jatrogenii polekowej.

## Omówienie

Z przedstawionej analizy wynika, że interakcje leków u pacjentów hospitalizowanych w OIT są częstą przyczyną potencjalnych powikłań. Jednoczesowe podawanie leków indukujących niekorzystne interakcje powoduje możliwość występowania polekowych objawów niepożądanych. Znajomość obrazu klinicznego tych powikłań pozwala na skuteczniejszą i bezpieczniejszą terapię oraz wdrożenie zasad skutecznej prewencji polipragmazji w OIT.

## Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM  
ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 424 88 81

📧 j.woron@medi-pharm.pl

## Piśmiennictwo

1. Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: misleading, but manageable. Clin Interv Aging. 2008;3(2):383-9.
2. Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, Berthenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Polypharmacy and prescribing quality in older people. J Am Geriatr Soc. 2006;54(10):1516-23.

3. Hanlon JT, Schmader KE, Ruby CM, Weinberger M. Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(2):200-9.
4. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ.* 1997;315(7115):1096-9.
5. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32(2):113-21.
6. Kostka-Trąbka E, Woron J. *Interakcje leków w praktyce klinicznej.* Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2011.
7. Hansten PD, Horn J. *Drug Interactions Analysis and Management.* St. Louis: Wolters Kluwer; 2012.
8. Hansten PD, Horn J. *The Top 100 Drug Interactions 2013, a Guide to Patients Management.* Freeland: H&H Publications; 2013.
9. Hansten PD, Horn J *Top 100 Drug Interactions 2016, Guide to Patient Management,* Freeland: H&H Publications; 2016.