

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 29.02.2024 • Zaakceptowano/Accepted: 04.03.2024

© Akademia Medycyny

Zaburzenia rytmu serca jako niepożądane działanie leków i polifarmakoterapii. Najczęstsze niekorzystne interakcje leków w praktyce klinicznej – istotny problem w OIT, medycynie ratunkowej i nie tylko

Cardiac arrhythmias as an undesirable effect of drugs and polypharmacy. The most common adverse drug interactions in clinical practice – an important problem in the ICU, emergency medicine and beyond



Jarosław Woron^{1,2,3,4}, Tomasz Drygalski^{1,5}, Tomasz Lonc¹, Jarosław Gupało⁴, Tomasz Sanak⁶

¹ Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii

² Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

³ Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Gabinet Konsultacyjny Farmakologii Klinicznej

⁴ Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie

⁵ Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii UJ CM Kraków

⁶ Zakład Ratownictwa Medycznego UJ CM Kraków

Streszczenie

Zaburzenia rytmu serca coraz częściej są konsekwencją nieprawidłowo dobranej polifarmakoterapii. Stosując jednocześnie nawet 2 leki musimy liczyć się z możliwością wystąpienia powikłań pod postacią zaburzeń rytmu serca, które wynikają zarówno z interakcji farmakokinetycznych jak i z sumowania działań niepożądanych jednocześnie przyjmowanych przez pacjenta leków. W pracy omówiono najczęstsze powikłania farmakoterapii, których konsekwencją są zaburzenia rytmu serca oraz interakcje leków stosowanych w farmakoterapii arytmii. *Anestezjologia i Ratownictwo 2024; 18: 51-63. doi:10.53139/AIR.20241805*

Słowa kluczowe: zaburzenia rytmu serca, powikłania, farmakoterapia, interakcje leków

Abstract

Cardiac arrhythmias are increasingly a consequence of incorrectly selected polypharmacy therapy. When using even two drugs at the same time, we must take into account the possibility of complications in the form of cardiac arrhythmias, which result from both pharmacokinetic interactions and the summation of side effects of drugs taken simultaneously by the patient. The paper discusses the most common complications of pharmacotherapy, which result in cardiac arrhythmias and interactions of drugs used in the pharmacotherapy of arrhythmia. *Anestezjologia i Ratownictwo 2024; 18: 51-63. doi:10.53139/AIR.20241805*

Keywords: cardiac arrhythmias, complications, pharmacotherapy, drug interactions

Zaburzenia rytmu serca coraz częściej są konsekwencją nieprawidłowo dobranej polifarmakoterapii. Stosując jednocześnie nawet 2 leki musimy liczyć się z możliwością wystąpienia powikłań pod postacią zaburzeń rytmu serca, które wynikają zarówno z interakcji farmakokinetycznych jak i z sumowania działań niepożądanych jednocześnie przyjmowanych przez pacjenta leków [1]. W tabeli I zebrano najistotniejsze czynniki ryzyka wystąpienia indukowanych farmakoterapią zaburzeń rytmu serca

Analiza farmakoterapii stosowanej przez pacjentów, którzy zostali hospitalizowani z powodu arytmii wskazuje na powtarzalne połączenia leków, których konsekwencją są zaburzenia rytmu, najczęstsze z nich obserwowane w polskiej populacji pacjentów zebrano

w tabeli II.

Pacjent z zaburzeniami rytmu serca jest pacjentem szczególnie w zakresie potencjalnej jatrogenii polekowej uwarunkowanej przez interakcje jednocześnie stosowanych leków. Zmiana parametrów hemodynamicznych jakie obserwujemy w tej grupie pacjentów może zmieniać niekorzystnie profil farmakokinetyczny stosowanych leków z jednej strony, z drugiej stosowanie przez pacjenta politerapii generuje ryzyko interakcji, którym musimy w praktyce racjonalnie zarządzać. Warto wspomnieć, że każdego pacjent z zaburzeniami rytmu możemy leczyć w taki sposób, aby minimalizować ryzyko powikłań polekowych. U pacjentów leczonych farmakologicznie, w praktyce spotykamy się z co najmniej 4 rodzajami interakcji w farmakoterapii,

Tabela I. Najistotniejsze czynniki wystąpienia polekowych zaburzeń rytmu serca

Table I. The most important factors for the occurrence of drug-induced cardiac arrhythmia

<p>Wielochorobowość – u pacjenta z chorobami współistniejącymi nie wolno dokonywać fragmentacji wielochorobowości z uwagi na ryzyko interakcji lek-choroba Polifarmakoterapia i polipragmazja – z uwagi na ryzyko sumowania działań niepożądanych Zaburzenia elektrolitowe, w tym także indukowane przez leki Samoleczenia pacjenta Farmakoterapia nieprawidłowo dobrana w stanach nagłych</p>
--

Tabela II. Najczęściej występujące w praktyce połączenia leków, które mogą prowadzić w konsekwencji do indukowania zaburzeń rytmu serca

Table II. The most common drug combinations in practice that may lead to the induction of cardiac arrhythmias

Skojarzenie leków będące przyczyną wystąpienia zaburzeń rytmu serca	Istotne wnioski terapeutyczne
Klarytromycyna + leki wydłużające QTc	Znaczne ryzyko sumowania działań niepożądanych oraz zaburzenia rytmu serca jako konsekwencje interakcji na poziomie metabolizmu wątrobowego CYP3A4 i P-gp
Hydroksyzyna + escitalopram/citalopram	Ryzyko szczególne związane z sumowaniem działań niepożądanych, wszystkie leki objęte są w tym zakresie komunikatami bezpieczeństwa
Hydroksyzyna + leki wydłużające QTc	Połączenie przeciwwskazane adekwatnie do zapisów obowiązującego komunikatu bezpieczeństwa, znaczne ryzyko nagłego zgonu sercowego
Amiodaron + digoksyna	Sumowanie torsadogenności
Propafenon + leki będące inhibitorami izoenzymu CYP2D6	Interakcja farmakokinetyczna na poziomie metabolizmu wątrobowego CYP2D6
Moksyfloksacyna + leki wydłużające QTc	Znaczne ryzyko wynikające z sumowania torsadogenności i interakcji farmakokinetycznych. Moksyfloksacyna 2-6 razy częściej niż cipro i lewo-floksacyna może indukować komorowe zaburzenia rytmu serca
Haloperidol + leki wydłużające QTc	Ryzyko nagłej śmierci sercowej
Haloperidol + kwetiapina	Istotny wzrost ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca
Haloperidol + neuroleptyki fenotiazynowe	Istotny wzrost ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca
Teofilina + leki wydłużające QTc	Istotny wzrost ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca, nie zaleca się stosowania teofiliny

Tabela III. Rodzaje interakcji występujące u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca

Table III. Types of interactions occurring in patients with cardiac arrhythmias

Rodzaj interakcji	Znaczenie praktyczne
lek-lek	stosowane w politerapii leki mogą indukować interakcje wynikające zarówno z profilu farmakodynamicznego jak i farmakokinetycznego
lek-choroba	z uwagi na profil działań niepożądanych farmakoterapia może indukować powikłania, w tym może być przyczyną wystąpienia lub nasilenia zaburzeń rytmu serca
lek -pacjent	dla skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii istotne są cechy rezydualne pacjenta, które musimy uwzględnić w farmakoterapii z uwagi na fakt, że nie są one modyfikowalne np. wiek, otyłość
lek-suplement diety	suplementy diety pomimo faktu, że nie wykazują działania leczniczego mogą w mechanizmach szczególnie farmakokinetycznych indukować istotne w praktyce interakcje z lekami stosowanymi w zaburzeniach rytmu serca

Tabela IV. Leki indukujące migotanie przedsionków (AF)

Table IV. Drugs that induce atrial fibrillation (AF)

Lek / grupa leków	Postulowany mechanizm indukowania bądź zaostrzenia przebiegu AF
Adenozyna amiodaron flekainid propafenon	wpływ na kanały sodowe mięśnia sercowego, wpływ na aktywność ośrodków ektopowych, wpływ na przewodzenie w przedsionkach
Fluoksetyna	wpływ na układ serotonergiczny
ondansetron	wpływ na układ serotonergiczny
niesteroidowe leki przeciwzapalne – diklofenak, meloksykam, koksyby	zmniejszenie aktywności przeciwarytmicznej prostacykliny
metyloprednizolon	wpływ na gospodarkę jonową
Tikagrelor	mechanizm zależny od adenozyny
leki przeciwpsychotyczne, w tym szczególnie pochodne fenotiazyny klozapina olanzapina risperidon kwetiapina loksapina	wpływ na aktywność układu cholinergicznego, wpływ na aktywność układu autonomicznego, wpływ na receptory 5-HT 2
Teofilina	hamowanie fosfodiesterazy
bromek ipratropium bromek tiotropium	wpływ na aktywność układu cholinergicznego
Dopamina dobutamina adrenalina	wpływ na receptory beta-adrenergiczne
Kanabinoidy	stymulacja układu adrenergicznego, indukowanie skurczu naczyń wieńcowych
Bifosfoniary aledronian zolendronian	wpływ poprzez prozapalne cytokiny
Lewozymendan	wzrost wrażliwości na jony wapnia
Morfina	zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia, aktywacja protein kinazy C, aktywacja kanałów potasowych w mięśniu sercowym
inhibitory PDE-5, w szczególności sildenafil wardenafil	hamowanie fosfodiesterazy

Tabela V. Leki stosowane w systemowym leczeniu nowotworów, które mogą indukować AF

Table V. Drugs used in systemic cancer treatment that may induce AF

inhibitory kinazy tyrozynowej – cetuksymab, sunitynib, sorafenib, ibrutynib antracykliny leki alkilujące – cysplatyna, cyklofosamid, ifosfamid inhibitory HER2/Neu – trastuzumab, etaracizumab antymetabolity – 5-FU inhibitory układu mikrotubuli – paklitaksel, docetaksel, gemcytabina inhibitory deacetylazy histonowej – belinostat
--

zebrano je w tabeli III.

Farmakoterapia może indukować zarówno migotanie przedsionków jak i komorowe zaburzenia rytmu serca. W tabelach poniżej zebrano leki, które mogą być przyczyną wystąpienia arytmii [1-7].

Leki wydłużające QTc, a ryzyko wystąpienia proarytmii i nagłej śmierci sercowej

Polekowe wydłużenie odstępu QT sprzyja występowaniu częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes (TdP) i nagłych zgonów. Związek między określonym lekiem a pojawieniem się TdP nie jest prosty do udokumentowania i dlatego jako zastępczy wskaźnik ryzyka proarytmii wykorzystuje się wydłużenie odstępu QT. Większość leków wydłuża odstęp QT poprzez hamowanie prądu potasowego I_{Kr} lub zmiany przemieszczania się białek tworzących ten kanał. Lepsze poznanie budowy i kinetyki kanałów jonowych oraz ich roli w repolaryzacji miało ogromny wpływ na rozumienie mechanizmów polekowego wydłużenia odstępu QT i występowania TdP. Do proarytmii spowodowanej lekiem wydłużającym odstęp QT dochodzi rzadko i zwykle w celu wywołania takiego incydentu konieczne jest działanie kilku czynników, takich jak połączenie dwóch lub więcej leków wpływających na ten sam szlak, hipokaliemia oraz być może predyspozycja genetyczna. Do najważniejszych czynników, które zwiększają ryzyko wystąpienia indukowanych farmakoterapią zaburzeń rytmu serca zaliczamy:

- płeć żeńską
- stosowanie polifarmakoterapii, w której skojarzono leki zwiększające ryzyko wydłużenia QTc
- niekorzystne interakcje pomiędzy jednocześnie stosowanymi lekami, których konsekwencją jest wydłużenie QTc
- zaburzenia jonowe – hipokaliemia, hipomagnezemia

- bradykardia
- organiczna choroba serca
- niewydolność serca [1-5].

W tabeli VI zebrano leki będące najczęstszą przyczyną wydłużenia QTc i powodujące wzrost ryzyka wystąpienia indukowanych farmakoterapią komorowych zaburzeń rytmu serca [1,7].

Warto przypomnieć, że ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca występuje także podczas systemowego leczenia chorób nowotworowych. Jest to coraz istotniejszy czynnik jatrogenizacji polekowej w tej grupie pacjentów. W tabeli VII zebrano leki stosowane w systemowym leczeniu nowotworów o największym znaczeniu praktycznym w zakresie możliwości indukowania polekowych komorowych zaburzeń rytmu serca [3-6].

Interakcje leków przeciwkrzepliwych nie będących antagonistami witaminy K (NOAC)

Do leków należących do tej grupy, które coraz częściej stosowane są u pacjentów z AF należą apiksaban, dabigatran oraz rywaroksaban. Wszystkie wymienione leki mogą wchodzić w interakcje głównie farmakokinetyczne związane z faktem, że są one substratami dla izoenzymu 3A4 cytochromu P450 oraz P-glikoproteiny. W tabeli VIII zebrano informacje na temat profilu metabolicznego poszczególnych leków [1,6,7].

Ryzyko interakcji farmakokinetycznych w tej grupie NOAC wynika z wpływu innych jednocześnie stosowanych leków, które wykazują zdolność do inhibicji lub indukcji CYP3A4 i /lub P-gp. Najczęstszymi konsekwencjami interakcji farmakokinetycznych jest zwiększenie ryzyka występowania powikłań krwotocznych lub zmniejszenie skuteczności przeciwkrzepliwiej, co w konsekwencji może zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowozatorowych w populacji pacjentów z AF. W tabelach IX-XI zebrano najczęściej stosowane leki, które

Tabela VI. Leki wydłużające QTc o najistotniejszym znaczeniu klinicznym

Table VI. QTc prolonging drugs with the most clinical significance

Grupa leków	Leki będące przedstawicielami grupy leków o największym ryzyku indukowania powikłań
Anestetyki	Propofol Sevofluran
Leki antyarytmiczne	Amiodaron Dizopiramid Dofetilid Dronedaron Flekainid Ibutylid Propafenon Prokainamid Sotalol
Leki przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze	Erytromycyna Klarytromycyna Azytromycyna Ciprofloksacyna Lewofloksacyna Moksyfloksacyna Flukonazol
Leki przeciwdepresyjne	Citalopram Escitalopram
Leki przeciwwymiotne	Metoklopramid Domperidon Ondansetron
Leki antymalaryczne	Chlorochina Hydroksychlorochina
Neuroleptyki	Chlorprotiksen Neuroleptyki fenotiazynowe Haloperidol Sulpiryd Sertindol
Inhibitory cholinesterazy	Donepezil
Leki różne	Hydroksyzyna Difenhydramina Papaweryna Metadon Anagrelid Cilostazol Ibogaina Terlipresyna

Tabela VII. Leki stosowane w systemowym leczeniu nowotworów o najistotniejszym znaczeniu z aspekcie indukowania polekowych komorowych zaburzeń rytmu serca

Table VII. Drugs used in the systemic treatment of cancer that are most important in terms of inducing drug-induced ventricular arrhythmias

Amsakryna Kapecytabina Cytarabina Daunorubicyna 5-fluorouracyl Idarubicyna Mitoksantron Bikalutamid Letrozol Tamoksifen Toremifen Aldesleukina Interferon Alcetinib	Bosutynib Ceritinib Crizotinib Darafenib Dasatinib Ibrutynib Imatynib Nilotynib Pazopanib Ribociclib Sunitynib Wemurafenib Gemtuzumab Vorinostat Trastuzumab
--	--

Tabela VIII. Profil metaboliczny poszczególnych NOAC
Table VIII. Metabolic profile of individual NOACs

Lek	Metabolizm przy udziale CYP, substrat dla P-gp
Apiksaban	CYP3A4, P-gp
Dabigatran	P-gp
Rywaroksaban	CYP 3A4, P-gp

Tabela IX. Inhibitory CYP3A4, których jednoczesowe stosowanie z NOAC prowadzi do zwiększenia stężenia apiksabanu i rywaroksabanu w surowicy, zwiększając ryzyko wystąpienia krwawienia

Table IX. CYP3A4 inhibitors whose concomitant use with NOACs leads to increased serum concentrations of apixaban and rivaroxaban, increasing the risk of bleeding

Silne inhibitory CYP3A4	Umiarkowane inhibitory CYP3A4
Klarytromycyna koniwaptan itakonazol ketokonazol pozakonazol rytonawir sok grapefruitowy–naryngina, naryngenina, bergamotyna worikonazol	alprazolam amiodaron amlodypina aprepitant atorwastatyna bikalutamid cilostazol ciprofloksacyna cyklosporyna diklofenak diltiazem flukonazol fluoksetyna fluwoksamina Ginkgo biloba imatynib nilotynib ranitydyna ranolazyna werapamil

Tabela X. Inhibitory P-gp, których jednoczesowe stosowanie z NOAC prowadzi do zwiększenia stężenia apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu w surowicy, zwiększając ryzyko wystąpienia krwawienia

Table X. P-gp inhibitors whose concomitant use with NOACs leads to increased serum concentrations of apixaban, dabigatran and rivaroxaban, increasing the risk of bleeding

Amiodaron azytromycyna cyklosporyna diltiazem dronedaron felodypina itakonazol kaptopril	karwedilol ketokonazol koniwaptan klarytromycyna kwercetyna lopinawir ranolazyna werapamil
---	---

mogą zmieniać potencjał przeciwkrzepliwy NOAC. Warto pamiętać, że w przypadku stosowania NOAC nie zaleca się ich kojarzenia z silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4 jak i P-gp, natomiast w przypadku leków o umiarkowanym wpływie na wymienione układy wskazana jest daleko idąca ostrożność i monitorowanie stanu pacjenta w celu zmniejszenia ryzyka powikłań [1,2,6,7].

Interakcje warfaryny i acenokumarolu

Pomimo coraz szerszego wprowadzenia do praktyki klinicznej nowych doustnych antykoagulantów, warfarynę nadal przyjmuje duża populacja pacjentów. Co więcej dane dotyczące częstotliwości występowania powikłań krwotocznych po warfarynie są nadal niepokojąco wysokie. W praktyce jedną z najczęstszych

Tabela XI. Induktory CYP3A4 i P-gp, których jednoczesne stosowanie z NOAC prowadzi do redukcji stężenia apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu w surowicy, zwiększając ryzyko nieskuteczności klinicznej w zakresie zapobiegania incydemotem zakrzepowo-zatorowym [1,7]

Table XI. CYP3A4 and P-gp inducers whose concomitant use with NOACs leads to reduced serum concentrations of apixaban, dabigatran and rivaroxaban, increasing the risk of clinical failure to prevent thromboembolic events [1,7]

induktory CYP3A4	induktory P-gp
Aprepitant deksametazon karbamazepina modafinil omeprazol pioglitazon prednizon ryfampicyna wyciągi z Dziurawca wyciągi z Jeżówki purpurowej	karbamazepina ryfampicyna rytonawir wyciągi z Dziurawca – hiperycyna, hiperforyna

przyczyn zmiany aktywności antykoagulacyjnej tego leku są niekorzystne interakcje z innymi lekami, suplementami diety oraz dietą, co nie zawsze jest brane pod uwagę w przypadku stosowania warfaryny. Warfaryna jest pochodną kumaryny (4-hydroksykumaryna), antagonistą witaminy K. Warfaryna hamuje zależną od witaminy K syntezę czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (II, VII, IX, X). Występuje w postaci 2 izomerów: S-warfaryny, która wykazuje 5-krotnie silniejsze działanie niż R-warfaryna. Pełne działanie uzyskuje się w ciągu 2–7 dni stosowania. Dostępność biologiczna warfaryny po podaniu doustnym w zależności od zastosowanego leku wynosi >90%, natomiast czas po jakim jest osiągnięte stężenie maksymalne wynosi 1,2 h. Jednoczesne spożycie posiłku spowalnia wchłanianie, lecz nie zmniejsza ilości wchłoniętego leku z uwagi na istnienie recyrkulacji jelitowo-wątrobowej. Warfaryna silnie się wiąże z albuminami osocza a wolna frakcja leku wynosi 0,5–3%. Eliminowana jest w wątrobie wskutek działania izoenzymu CYP2C9 (S-warfaryna) i CYP1A2 oraz CYP2A (R-warfaryna). Wydalana jest z moczem w postaci nieczynnych metabolitów. Okres półtrwania w fazie eliminacji S-warfaryny wynosi 18–35 h, R-warfaryny – 20–70 h. Acenokumarol jest – racemiczną mieszaniną enancjomerów R(+) i S(-) – szybko wchłania się po podaniu doustnym, a co najmniej 60% podanej dawki przenika do krążenia ogólnego. W 98,7% wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami. Aktywna jest jedynie postać niezwiązana. Przenika przez barierę łożyskową, w niewielkim stopniu do pokarmu kobiecego. Acenokumarol jest metabolizowany w wątrobie, głównie z udziałem izoenzymu CYP2C9 cytochromu

P-450. Warfaryna i w mniejszym stopniu acenokumarol, co wynika z jego profilu farmakokinetycznego wchodzi w istotne klinicznie interakcje z wieloma lekami interakcje z wieloma lekami. W tabeli XII zebrano leki nasilające działanie warfaryny. Pogrubioną czcionką zaznaczono leki, które w praktyce klinicznej najczęściej są przyczyną niekorzystnych interakcji i krwawień [1,3,5,7].

U pacjenta leczonego acenokumarolem przeciwskazane jest jednoczesne podawanie omeprazolu oraz paracetamolu.

W przypadku stosowania acenokumarolu z uwagi na udział w jego metabolizmie CYP2C9 w praktyce należy zwrócić uwagę na konieczność szczególnej ostrożności w przypadku jednoczesnego podawania z lekami, które zebrano w tabeli XIII.

Należy pamiętać, że duża ilość witaminy K w diecie osłabia działanie warfaryny, zaś zmniejszenie wchłaniania tej witaminy, który może wystąpić w przypadku szerokospektralnej antybiotykoterapii przy równoczesnej niedostatecznej podaży witaminy z pokarmem lub biegunki, może nasilić działanie warfaryny. Leki przeciwplatekcyjne oraz NLPZ wpływające na czynność płytek mogą zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań krwotocznych. Warfaryna nasila działanie hipoglikemizujące pochodnych sulfonilomocznika. W przypadku stosowania warfaryny jej działanie może zostać nasilone przez jednoczesne podawanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD). U pacjentów, którzy jednoczesowo przyjmują te dwie grupy leków należy ściśle monitorować wskaźniki takie jak INR oraz PT. Ostrożność należy zachować również przy łącznym stosowaniu antywitamin K z lekami tyreostatycznymi.

Tabela XII. Leki i suplementy diety nasilające działanie warfaryny

Table XII. Drugs and dietary supplements that enhance the effects of warfarin

Allopurynol Amiodaron Antybiotyki i chemioterapeutyki przeciwbakteryjne (amoksycylina , azytromycyna, cefaleksyna, cefuroksym , ciprofloksacyna , klarytromycyna , erytromycyna, roksytromycyna, doksycyklina , lewofloksacyna , moksyfloksacyna, norfloksacyna, metronidazol) Kotrimoksazol Leki przeciwgrzybicze (itrakonazol, w mniejszym stopniu flukonazol oraz mikonazol stosowany miejscowo) Fibraty Statyny (simwastatyna , atorwastatyna) Niesteroidowe leki przeciwzapalne (celekoksyb, ibuprofen, ketoprofen, naproksen, diklofenak) Paracetamol Leki stosowane w leczeniu nowotworów oraz w immunosupresji (kapecytabina, cyklofosfamid, etopozyd, 5 –fluorouracyl, interferon, ifosfamid, metotreksat, tegafur) Kodeina kwas acetylosalicylowy kwas walproinowy digoksyna flutamid szczepionka przeciw grypie izoniazyd leflunomid omeprazol propafenon propranolol chinina (np. w napojach typu tonik) tamoksifen tramadol trastuzumab witaminy A i E , leki pochodzenia roślinnego oraz suplementy diety zawierające w swoim składzie (wyciągi z miłorzębu , czosnku, arcydzięgla, papai, szalwii) sok z żurawiny i inne preparaty zawierające w swoim składzie wyciągi z żurawiny)
--

Tabela XIII. Leki zwiększające ryzyko wystąpienia krwawień podczas jednoczesowego stosowania z acenokumarolem

Table XIII. Drugs that increase the risk of bleeding when used concomitantly with acenocoumarol

Amiodaron Flukonazol Fluoksetyna Fluwoksamina	Paroksetyna Prometazyna Sertralina Walproinianiny Worikonazol
--	---

Tabela XIV. Leki i suplementy diety, które mogą osłabiać działanie warfaryny i acenokumarolu

Table XIV. Drugs and dietary supplements that may weaken the effects of warfarin and acenocoumarol

Azatiopryna Barbiturany Chlordiazepoksyd Chlortalidon Cyklosporyna Karbamazepina Mesalazyna Ryfampicyna Spironolakton Trazodon Witamina C koenzym Q 10 Leki roślinne oraz suplementy diety zawierające w swoim składzie wyciągi z żeńszenu oraz dziurawca zwyczajnego

Metylotiouracyl, propylotiouracyl oraz tiamazol nasilają działanie doustnych antykoagulantów. W szczególności tiamazol, który zmniejsza stężenie albumin i protrombiny może znacząco zwiększać ryzyko krwawień u pacjentów przyjmujących doustne antykoagulanty. Także L-tyroksyna może znacząco, zależnie od przyjmowanej dawki nasilać działanie antykoagulantów. L-tyroksyna hamuje syntezę oraz przyspiesza usuwanie z ustroju czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K (1,7).

Interakcje amiodaronu

Amiodaron jest metabolizowany w wątrobie przy udziale 2 izoenzymów cytochromu P450 – 3A4 i 2C8. Nie zaleca się jego jednoczasowego stosowania z lekami będącymi silnymi inhibitorami CYP3A4.

Równocześnie amiodaron jest inhibitorem P-gp, CYP1A2, CYP 2C19, CYP2D6 oraz CYP 3A4, z tego powodu jego stosowanie u pacjenta stosującego polifarmakoterapię jest związane z bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia interakcji farmakokinetycznych i powikłań z nich wynikających o różnym obrazie klinicznym wynikającym ze specyfiki przyjmowanych leków [1,4,5,7].

W tabeli XV zebrano leki, w połączeniu z którymi amiodaron hamując ich metabolizm zwiększa ryzyko

wystąpienia powikłań.

Z praktyki i specyfiki stosowania farmakoterapii u pacjenta z migotaniem przedsionków należy zwrócić szczególną uwagę na następujące interakcje

Interakcje propafenonu

Głównym szlakiem metabolicznym leku jest izoenzym 2D6 cytochromu P450, natomiast w mniejszym stopniu klirens wątrobowy leku jest zależny od CYP3A4 i CYP1A2. Nie należy kojarzyć propafenonu z silnymi inhibitorami CYP2D6 oraz należy zachować ostrożność i monitorować potencjalne działania niepożądane jeżeli pacjent równocześnie przyjmuje silne inhibitory CYP3A4 i/lub CYP1A2 (1,5,7).

Najistotniejsze interakcje propafenonu występujące w praktyce klinicznej zebrano w tabeli XVII.

Interakcje flekainidu

Należy unikać jednoczasowego stosowania flekainidu z lekami będącymi silnymi inhibitorami CYP2D6, z uwagi na specyfikę metabolizmu wątrobowego leku. Leki będące silnymi inhibitorami CYP2D6, które muszą być ostrożnie stosowane u pacjenta przyjmującego flekainid zebrano w tabeli XVIII [1,7].

Tabela XV. Najistotniejsze leki, których stężenie może zostać zwiększone w przypadku jednoczasowego stosowania z amiodaronem

Table XV. The most important drugs whose concentration may be increased when used concomitantly with amiodaron

P-gp	CYP1A2	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Rywaroksaban Apiksaban Dabigatran Atorwastatyna Simwastatyna Ezetymib Karwedilol Digoksyna Ranolazyna Kolchicyna Losartan Empagliflozyna Linagliptyna Saksagliptyna Sitagliptyna Tikagrelor Werapamil	Agomelatyna Febuksostat Ciprofloksacyna Naproksen Olanzapina Paracetamol Propranolol Teofilina	Bupropion Cilostazol Klopidogrel Naproksen Propranolol Omeprazol Lanzoprazol Montelukast	Haloperidol Duloksetyna Fluoksetyna Mirtazapina Wenlafaksyna Karwedilol Metoprolol Nebivolol Propranolol Flekainid Propafenon Wernakalant Metoklopramid Kodeina Dekstrometorfan Tramadol	Amlodypina, felodypina, lerkanidypina Atorwastatyna Simwastatyna Benzodiazepiny z wyjątkiem lorazepamu i oksazepamu Cilostazol Klarytromycyna Kolchicyna Donepezil Dronedaron Itrakonazol Flukonazol Worikonazol Rywaroksaban Apiksaban Kwetiapina Ranolazyna Sertralina Inhibitory PDE-5 Zolpidem Zopiklon

Tabela XVI. Istotne interakcje leków u pacjenta z AF stosującego amiodaron
Table XVI. Significant drug interactions in a patient with AF taking amiodarone

Lek / grupa leków dla których interakcje z amiodaronem mają istotne znaczenie kliniczne	Potencjalne konsekwencje interakcji
Leki wydłużające QTc	Znaczny wzrost wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca
Fluorochinolony stosowane systemowo – szczególnie moksyflokscyna	Nie stosować łącznie z amiodaronem, jeżeli istnieją inne równie skuteczne ale bezpieczniejsze leki przeciwbakteryjne, które można zastosować
Flekainid	Amiodaron hamuje aktywność CYP2D6, konieczna redukcja dawki flekainidu, ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca
Diltiazem Werapamil	Możliwe zaburzenia automatyzmu węzła zatokowego, zaburzenia przewodzenia
Acenokumarol Warfaryna	Amiodaron jest inhibitorem CYP 2C19, stosowany łącznie z acenokumarolem, warfaryną zwiększa ryzyko krwawień
NOAC	Wzrost ryzyka krwawień
Digoksyna	Wzrost stężenia digoksyny w surowicy, ryzyko proarytmii
Citalopram, escitalopram	Nie stosować u pacjentów leczonych amiodaronem, interakcja wynika zarówno z sumowania działań niepożądanych – wydłużenie QTc, jak i hamowania przez amiodaron CYP3A4, znaczne ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca

Tabela XVII. Najistotniejsze interakcje propafenonu w praktyce klinicznej
Table XVII. The most important interactions of propafenone in clinical practice

Lek / grupa leków dla których interakcje z propafenonem mają istotne znaczenie kliniczne	Potencjalne konsekwencje interakcji
Metoprolol, propranolol	Hamowanie metabolizmu wątrobowego metoprololu i propranololu przez propafenon, utrata względnej beta-1 selektywności metoprololu
Lignokaina, także stosowana w leczenie bólu – wlewy i.v.	Nasilenie efektu inotropowo ujemnego
Amiodaron	Znaczne wydłużenie QTc, wzrost ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca
Rytonawir	Wzrost ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca, nie jest bezwzględnie przeciwwskazane łączenie propafenonu z lekiem Paxlovid, z uwagi na czas stosowania oraz dawkę rytonawiru
Warfaryna	Wzrost stężenia warfaryny, wzrost ryzyka krwawień
Induktory CYP3A4, w szczególności rifampicyna, fenobarbital, deksametazon	Zmniejszenie efektu antyarytmicznego propafenonu
Teofilina	Znaczny wzrost ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca
Cyklosporyna A	Wzrost stężenia cyklosporyny w surowicy, wskazane monitorowanie stężenia cyklosporyny
Citalopram, escitalopram	Nie stosować łącznie, z uwagi na znaczne ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca

Interakcje digoksyny

Digoksyna nie ulega metabolizmowi wątrobowemu przy udziale izoenzymów cytochromu P450, co powoduje, że jej stosowanie w politerapii nie jest związane z wysokim ryzykiem interakcji farmako-

kinetycznych na tym etapie. W praktyce klinicznej interakcje digoksyny z innymi lekami mogą prowadzić do zwiększenia jej stężenia w surowicy, co powoduje wzrost ryzyka powikłań polekowych lub zmniejszenie stężenia digoksyny w surowicy, co z kolei indukuje

Tabela XVIII. Silne inhibitory CYP2D6 o istotnym znaczeniu praktycznym w aspekcie indukowania interakcji farmakokinetycznych

Table XVIII. Potent CYP2D6 inhibitors of significant practical importance in terms of inducing pharmacokinetic interactions

Bupropion Celekoksyb Chlorprotiksen Difenhydramina Fluoksetyna Haloperidol Hydroksyzyna	Metoklopramid Paroksetyna Sertralina Tiklopidyna Różeniec górski Żeńszeń Ostropest plamisty Kurkumina
---	--

Tabela XIX. Leki wpływające na poziom digoksyny w surowicy

Table XIX. Drugs affecting serum digoxin levels

Leki zwiększające poziom digoksyny w surowicy	Leki zmniejszające poziom digoksyny w surowicy
Amiodaron Atorwastatyna Cyklosporyna Dronedaron Klarytromycyna Propafenon Doksycyklina, tetracyklina Propylotiouracyl Tiamazol Werapamil	Metoklopramid Itopryd Lewotyroksyna

redukcję efektu terapeutycznego [1,3,5,7]. W tabeli XIX zebrano najbardziej istotne interakcje o znaczeniu praktycznym.

Warto przypomnieć, że spironolakton redukuje efekt inotropowy digoksyny. Z kolei diuretyki tiazydowe mogą zwiększać ryzyko proarytmii, podobnie jak inne leki mające zdolność do wydłużania QTc w zapisie EKG. Leki o działaniu antycholinergicznym ograniczają działanie digoksyny u pacjentów z migotaniem przedsionków. Nie należy stosować jednocześnie digoksyny z klarytromycyną, citalopramem i escitalopramem z uwagi na znaczne ryzyko działania proarytmicznego. Digoksyna jest substratem dla P-glikoproteiny (P-gp), dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania zarówno inhibitorów jak i induktorów P-gp z uwagi na możliwe zmiany efektu klinicznego działania digoksyny (patrz tabele VII i VIII). Sole wapnia nasilają arytmogenne właściwości glikozydów naparstnicy. Hiperkalcemia, niezależnie od przyczyny, zwiększa ryzyko wystąpienia toksycznego działania digoksyny. Z kolei sole potasu stosowane równocześnie z digoksyną mogą powodować wystąpienie hiperkaliemii. Leki podwyższające pH w górnym odcinku przewodu pokarmowego mogą zmniejszać wchłanianie digoksyny z przewodu

pokarmowego. Nie zaleca się stosowania digoksyny w monoterapii jeżeli jest ona używana do kontroli rytmu u pacjentów z AF.

Interakcje leków beta-adrenolitycznych stosowanych u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca

Interakcje metoprololu

Antagoniści wapnia, leki przeciwarytmiczne, digoksyna

Jednoczesne stosowanie z antagonistami wapnia z grupy fenyloalkiloaminy (werapamil) lub benzotiazepiny (diltiazem) oraz lekami przeciwarytmicznymi takimi jak amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon, zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń automatyzmu i przewodnictwa przedsionkowo-komorowego lub nasilać działanie kardiodepresyjne tak skojarzonej farmakoterapii. Jednoczesne stosowanie digoksyny może spowodować nadmierną bradykardię i/lub wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego. W przypadku konieczności stosowania terapii skojarzonej zaleca się kontrolę czynności serca i odstępu PR.

Barbiturany, ryfampicyna

Nie stosować równoległe z barbituranami, gdyż przyspieszają metabolizm metoprololu i zmniejszają jego skuteczność

Inne leki o działaniu hipotensyjnym

Metoprolol może nasilać działanie innych leków obniżających ciśnienie tętnicze, dotyczy to w szczególności antagonistów wapnia, pochodnych 1,4-dihydropirydyny i alfa-1 adrenolityków.

Lidokaina

Metoprolol może zmniejszać wydalanie lidokainy, powodując nasilenie jej działania.

Silne inhibitory CYP2D6

Silne inhibitory CYP2D6 zwiększają stężenie metoprololu w surowicy i mogą zwiększać ryzyko występowania objawów niepożądanych. Silne inhibitory CYP 2D6 zebrano w tabeli 17

Analgetyki opioidowe

W skojarzeniu z opioidowymi lekami przeciwbólowymi może dojść do nasilenia bradykardii

Pochodne fenotiazyny

Leki z grupy pochodnych fenotiazyny, stosowane równoległe z β -adrenolitykami, mogą nasilać działanie hipotensyjne i zwiększać ryzyko niedociśnienia, a także powodować zwiększenie stężenia we krwi obu substancji.

Alkohol

W trakcie stosowania metoprololu nie należy spożywać alkoholu z uwagi na wydłużenie i nasilenie działania alkoholu na struktury ośrodkowego układu nerwowego

Interakcje bisoprololu

Bisoprolol jest metabolizowany przez CYP3A4 dlatego z uwagi na parametry farmakokinetyczne leku należy unikać jego kojarzenia z silnymi inhibitorami CYP3A4.

Interakcje z innymi lekami, szczególnie dokonujące się w mechanizmie farmakodynamicznym są tożsame z interakcjami metoprololu.

Interakcje sotalolu

Sotalol ulega metabolizmowi przy udziale izoenzymów cytochromu P450 dlatego też nie powoduje wzrostu ryzyka istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych w przypadku stosowania u pacjentów stosujących polifarmakoterapię. Sotalolu nie należy łączyć z flekainidem oraz amiodaronem. W przypadku jednoczesowego stosowania z innymi lekami wydłużającymi odstęp QTc należy monitorować ten istotny parametr kliniczny. Należy unikać leczenia skojarzonego z diltiazemem lub werapamillem z powodu addytywnego wpływu na przewodzenie przedsionkowo-komorowe i czynność komór serca. β -adrenolityki mogą nasilać nadciśnienie tętnicze, „odbicia”, występujące niekiedy po nagłym przerwaniu leczenia klonidyną; β -adrenolityk należy odstawić powoli w ciągu kilku dni poprzedzających odstawienie klonidyny.

Warto przypomnieć, że minimalnym ryzykiem interakcji z innymi jednoczesowo stosowanymi lekami obarczone jest stosowanie esmololu i landiololu, co wprost wynika z profilu farmakokinetycznego obydwu leków [1,5,7].

ORCID:

Jarosław Woron 0000-0003-3688-1877

Tomasz Lonc 0000-0001-8082-6547

Jarosław Gupało 0009-0001-2400-1724

Tomasz Sanak 0000-0002-0105-5340

Tomasz Drygalski 0009-0005-2761-5579

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM

ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 424 88 81

✉ j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo/References

1. Red. Tymiński R, Woroń J. Niekorzystne interakcje leków aspekty kliniczne i prawne. Medical Tribune Polska, Warszawa, 2020.
2. Woroń J, Siwek M, Wasik A. Interakcje leków w psychiatrii, Asteriamed Gdańsk 2019.
3. Ed. Kaski JC, Kjeldsen KP. The ESC Handbook on Cardiovascular Pharmacotherapy, Oxford University Press, 2019.
4. Hansten PD, Horn JR. The Top 100 Drug Interactions. H&H Publications 2019.
5. Ed. Mavilia MG, Wu GY. Handbook of GI Pharmacotherapeutics. Humana Press, Switzerland 2021.
6. Bazire S. Psychotropic Drug Directory. Lloyd-Reinhold Publications, London 2021.
7. Shear NH. Drug Eruption & Reaction Manual. CRC Press, Boca Raton 2023.