

Farmakoterapia jatrogenizacyjna w medycynie paliatywnej, nie tylko w populacji senioralnej – lekceważony problem praktyczny w 10 odsłonach

Iatrogenic pharmacotherapy in palliative medicine, not only in the senior population – a neglected practical problem in 10 versions

Jarosław Woron^{1,3,4,5}, Barbara Gryglewska⁶, Jarosław Gupało^{2,3},
Radosław Tyimiński⁷, Barbara Lorkowska-Zawicka¹, Jerzy Wordliczek⁸,
Magdalena Kocot-Kępska⁸, Tomasz Drygalski^{4,9}

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

² Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*

³ Pharma Consult, Pharmacotherapy Safety Team, Zakopane Szpital

⁴ Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii

⁵ Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Gabinet Konsultacyjny Farmakologii Klinicznej

⁶ Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*

⁷ Kancelaria Rady Prawnego Radosław Tyimiński, Warszawa

⁸ Zakład Badania i Leczenia Bólu Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii UJ CM Kraków

⁹ Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii UJ CM Kraków

Streszczenie

Pacjent leczony w okresie terminalnym nie tylko chorób nowotworowych, z uwagi na występujące w tym okresie zmiany w zakresie farmakokinetyki i farmakodynamiki leków jest w sposób szczególny narażony na występowanie powikłań związanych ze stosowaną polifarmakoterapią, która niejednokrotnie przeobraża się w polipragmatyzę. W farmakoterapii w medycynie paliatywnej mamy nierzadko do czynienia z brakiem uwzględnienia zmian w farmakokinetyce i farmakodynamice leków w tej szczególnej populacji pacjentów, co w konsekwencji powoduje występowanie interakcji, powikłań i kolejnych problemów zdrowotnych, które uruchamiają mechanizmy błędnych kół. W pracy opisano 10 najczęstszych mechanizmów, które doprowadzają do jatrogenizacji polekowej. *Geriatrics 2024;18:94-102. doi: 10.53139/G.20241811*

Słowa kluczowe: farmakoterapia, medycyna paliatywna, interakcje leków, działania niepożądane

Summary

A patient treated in the terminal period, not only for cancer, due to changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs occurring during this period, is particularly exposed to complications related to the polypharmacy used, which often turns into polypragmasy. In pharmacotherapy in palliative medicine, we are often faced with failure to take into account changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in this particular patient population, which consequently results in interactions, complications and subsequent health problems that trigger vicious circle mechanisms. The paper describes the 10 most common mechanisms that lead to drug-induced iatrogenization. *Geriatrics 2024;18:94-102. doi: 10.53139/G.20241811*

Keywords: pharmacotherapy, palliative medicine, drug interactions, side effects

Pacjent leczony w okresie terminalnym nie tylko chorób nowotworowych, z uwagi na występujące w tym okresie zmiany w zakresie farmakokinetyki i farmakodynamiki leków jest w sposób szczególnie narażony na występowanie powikłań związanych ze stosowaną polifarmakoterapią, która niejednokrotnie przeobraża się w polipragmazję. Farmakoterapia nieprawidłowo dobrana doprowadza nie tylko do występowania nowych objawów o charakterze chorób polekowych, a dodatkowo pogarsza kontrolę już występujących objawów. Problem powikłań dotyczy w szczególności pacjentów należących do populacji senioralnej, ponieważ mamy tutaj do czynienia z nakładaniem zmian związanych ze starzeniem i terminalną chorobą. Oczywiście powikłania farmakoterapii w medycynie paliatywnej dotyczą także pacjentów młodszych. Natomiast to co jest wspólnym mianownikiem to powtarzający się mechanizm tych powikłań. Analiza powikłań polekowych została opracowana na podstawie analizy 173 przypadków pacjentów leczonych w ramach świadczeń z zakresu medycyny paliatywnej w okresie od 1 maja 2023 do 01 maja 2024. Przypadki powikłań zgłoszono

do Uniwersyteckiego Ośrodka Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie lub pacjenci byli konsultowani w Gabinetzie Konsultacyjnym Farmakologii Klinicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. We wszystkich 173 przypadkach ustalono związek przyczynowo skutkowy pomiędzy stosowaną farmakoterapią a objawami jatrogenizacji polekowej jakie wystąpiły u pacjentów. W praktyce farmakoterapia jatrogenizacyjna w medycynie paliatywnej jest związana z powtarzalnymi zachowaniami terapeutycznymi, które poniżej opisujemy.

Brak uwzględnienia zmian w profilu farmakokinetyczno-farmakodynamicznym stosowanych leków u kresu życia

Farmakoterapia u kresu życia jest najczęściej związana ze stosowaniem polifarmakoterapii. W przypadku jednoczesnego stosowania wielu leków zawsze musimy brać pod uwagę potencjalne interakcje, które u pacjenta w terminalnym okresie różnych chorób mają głównie mechanizm farmakokinetyczny, a także mogą

Tabela I. Zmiany w farmakokinetyce leków u pacjentów w okresie terminalnym chorób

Table I. Changes in drug pharmacokinetics in patients with terminal diseases

Proces farmakokinetyczny	Zmiany obserwowane u kresu życia
uwalnianie	uwaga na interakcje lekami z grupy inhibitorów pompy protonowej (IPP), poprzez zmniejszenie wydzielania kwasu mogą w istotny sposób modyfikować uwalnianie substancji czynnej z postaci leku
wchłanianie	możliwe interakcje z lekami propulsywnymi jak lekami, które mogą działać dyspulsywnie – leki antycholinergiczne, spazmolityki muskulotropowe. U pacjentów ze współistniejącą niewydolnością nerek dochodzi do wzrostu pH w przewodzie pokarmowym oraz do obrzęku śluzówki przewodu pokarmowego, co może zmniejszać wchłanianie wielu leków z przewodu pokarmowego. Należy zwrócić uwagę na ryzyko interakcji na etapie wchłaniania leków z pokarmami, ma to szczególne znaczenie w przypadku stosowania enteralnych diet przemysłowych. W przypadku stosowania leków z grupy IPP możliwość zmniejszenia wchłaniania leków o charakterze słabych kwasów np. NLPZ
dystrybucja	hipoalbuminemia zwiększa frakcję wolną leków silnie wiążących się z białkami co nasila ich efekt działania. Wodobrzusze oraz obrzęki nasilają „dystrybucję ucieczkową” co może zmniejszać skuteczność leków o charakterze hydrofilnym np. morfina
Metabolizm	zmniejszenie efektywności metabolizmu leków z udziałem izoenzymów cytochromu P450, u pacjentów z zaburzeniami funkcji wątroby należy unikać stosowania leków posiadających aktywne metabolity oraz te które do efektu farmakologicznego potrzebują metabolizmu przy udziale CYP np. tramadol
eliminacja	w przypadku współistniejącej niewydolności nerek dochodzi do wydłużenia okresu półtrwania leków eliminowanych drogą nerkową, uwag na potencjalne interakcje leków z jednoczesowo stosowanymi diuretykami, które z jednej strony wpływają na wydalanie innych leków z drugiej strony mogą indukować zaburzenia jonowe (szczególnie istotne hipo i hiperkaliemia), które wpływają zarówno na skuteczność jak i bezpieczeństwo wielu grup leków. U pacjentów przyjmujących morfinę, oksykodon zakwaszenie moczu (duże dawki witaminy C, żurawina) przyspiesza eliminację tych analgetyków opioidowych z ustroju

Tabela II. Stany kliniczne powodujące modyfikację profilu farmakokinetycznego stosowanych leków
 Table II. Clinical conditions causing modification of the pharmacokinetic profile of drugs

Czynnik warunkujący zmianę parametrów farmakokinetycznych	Konsekwencje kliniczne
wodobrzusze	zmiana objętości dystrybucji leków o charakterze hydrofilnym, konieczność modyfikacji dawki oraz przedziału dawkowania
niewydolność narządowa – wątroba, nerki	wpływ na metabolizm leków oraz klirens nerkowy, wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, wzrost ryzyka wystąpienia interakcji farmakokinetycznych
obrzęki obwodowe	zmiana objętości dystrybucji leków o charakterze hydrofilnym, konieczność modyfikacji dawki oraz przedziału dawkowania
hipoalbuminemia	zwiększenie frakcji wolnej leków wykazujących zdolność do łączenia się z albuminami, zwiększenie ryzyka wystąpienia interakcji farmakokinetycznych
stosowanie diuretyków	możliwość wystąpienia niekorzystnych interakcji leków na etapie wydalania przez nerki, stosowanie diuretyków jednocześnie z lekami o dominującym klirensie nerkowym może przyspieszać ich eliminację i zmniejszać skuteczność kliniczną
stosowanie inhibitorów i induktorów izoenzymów cytochromu P450	zmiana klirensu wątrobowego leków, wzrost ryzyka wystąpienia niekorzystnych interakcji farmakokinetycznych np. deksametazon

być związane z sumowaniem działań niepożądanych stosowanych w politerpii leków. Stąd też tak istotna jest znajomość najczęściej występujących interakcji, które w konsekwencji mogą być źródłem powikłań, które pogarszają stan leczonego pacjenta. W tabeli I przedstawiono wpływ zmian jakie obserwujemy u pacjenta w terminalnym okresie wielu chorób i ich wpływ na ryzyko niekorzystnych interakcji jakie mogą mieć miejsce w praktyce klinicznej [1,2].

Szczególnie w okresie terminalnym rozsianej choroby nowotworowej zachodzące zmiany w farmakokinetyce leków predysponują do występowania niekorzystnych interakcji pomiędzy jednocześnie stosowanymi lekami. W tabeli II przedstawiono najistotniejsze z nich mające ważne znaczenie praktyczne [1].

Indukowanie painsomni

U pacjentów z bólem leczonych w zakresie świadczeń z medycyny paliatywnej często występują zaburzenia snu. Warto pamiętać, że nieprawidłowy wybór leku stosowanego w zaburzeniach snu może doprowadzić do zwiększenia ryzyka sensytyzacji jak i objawów hiperalgezji wtórnej. Painsomnia jest definiowana jako niemożność zaśnięcia lub utrzymania snu związana z niekontrolowanym bólem lub sen indukowany farmakologicznie bez skutecznej redukcji nasilenia dolegliwości bólowych, co sprzyja chronifikacji bólu. Leki, które

mogą być przyczyną wystąpienia painsomni zebrano w tabeli III [1-4].

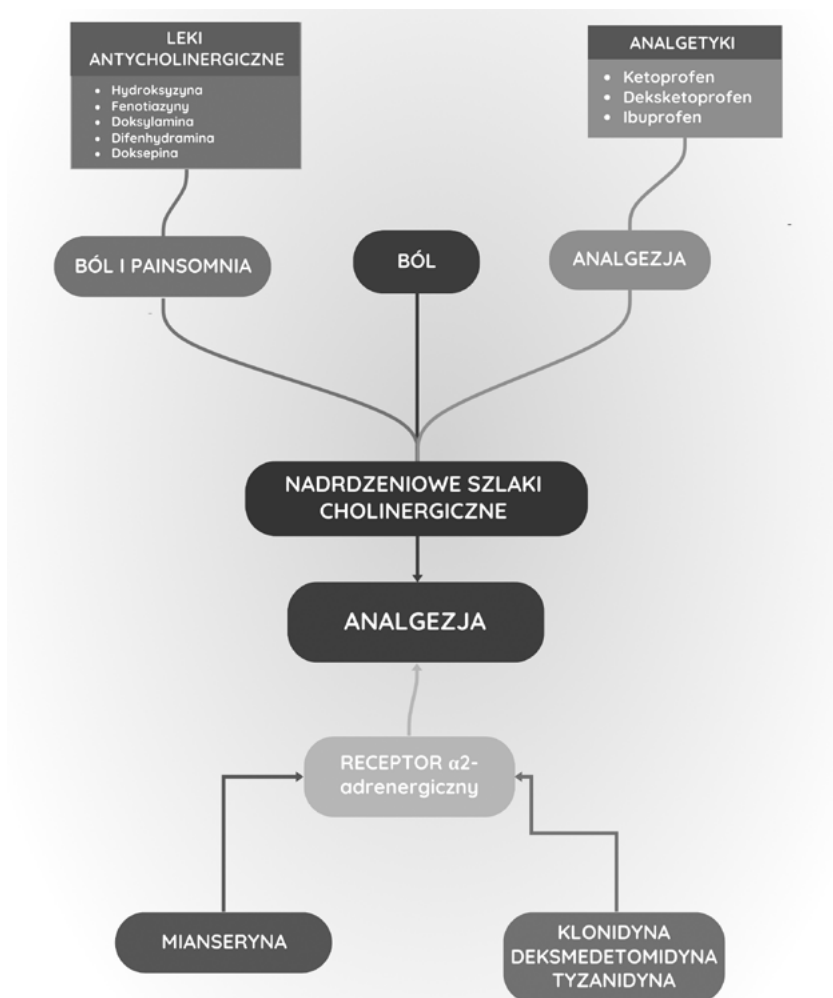
Tabela III. Leki, które mogą indukować painsomnię
 Table III. Drugs that can induce painsomnia

Neuroleptyki fenotiazynowe Doksepina Difenhydramina Difenhydramina + paracetamol – złożony produkt leczniczy Doksylamina Hydroksyzyna
--

Na rycinie 1 zamieszczono schemat indukowania painsomni z uwagi na farmakoterapię nieprawidłowo dobraną.

Stosowanie fentanylu w bólu trzewnym

U pacjentów w których występuje ból trzewny nieprawidłowym postępowaniem jest stosowanie fentanylu, w szczególności w postaci transdermalnych systemów terapeutycznych. Z uwagi na farmakokinetykę fentanylu, lek ulega szybkiej dystrybucji przez barierę krew-mózg, co powoduje, że nie powinien być stosowany w bólu trzewnym, który jest bólem receptorowym z komponentą neuropatyczną i nierzadko nocyplastyczną. Zgodnie z zasadą – ból lecz tam gdzie on powstaje, efekt analgetyczny w opisywanym przypadku jest konsekwencją odcięcia percepcji bólu bez możliwości hamowania stymulacji nocycceptorów trzewnych.



Rycina 1. Mechanizmy farmakologiczne indukujące painsomnię
Figure 1. Pharmacological mechanisms inducing painsomnia

Oczywiście po rozpoczęciu stosowania fentanylu także u pacjentów z bólem trzewnym obserwujemy bardzo efektowny efekt analgetyczny. Niestety jest to związane z faktem, że mediowany głównie ośrodkowo efekt analgetyczny uruchamia sensytyzację. Wraz z upływem czasu widoczne są konsekwencje sensytyzacji początkowo obwodowej, następnie ośrodkowej, kolejnym etapem w zależności od czasu przeżycia pacjenta jest hiperalgeza wtórna [1,4].

Stosowanie paracetamolu w bólu zapalnym i trzewnym

Paracetamol ze względu na jego profil farmakokinetyczny jest nieskuteczny w bólu zapalnym i trzewnym,

indukuje powikłanie jakim jest hiperalgeza trzewno-trzewna, co jest związane z nasileniem bólu. Także w bólu kostnym, który jest przykładem bólu neuropatyczno-zapalnego paracetamol nie może być podawany w monoterapii, ani w terapii skojarzonej z innymi lekami o barku skuteczności w bólu neuropatyczno-zapalnym [1,4].

Kojarzenie słabych i silnych opioidów u pacjenta z bólem

Z uwagi na mechanizmy działania analgetyków opioidowych nieracjonalne jest jednoczesne kojarzenie w szczególności tramadolu z opioidami z III stopnia drabiny analgetycznej. W odniesieniu do profilu farmako-

kinetycznego poszczególnych leków opioidowych takie skojarzenie nie powoduje korzyści terapeutycznych, natomiast istotnie nasila ryzyko wystąpienia niepożądanych objawów farmakoterapii nieprawidłowo skojarzonej. Często błędem jest twierdzenie, że w praktyce obserwuje się korzyści dla pacjentów z takiego skoja-

żenia. Warto przypomnieć, że tramadol nie jest jako lek macierzysty opioidem, a jego mechanizm działania związany jest z aktywacją zstępujących szlaków kontroli bólu, ze względu na hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Mechanizm ten może sprawiać wrażenie addycji z mechanizmem działania

Tabela IV. Leki stosowane w leczeniu bezsenności i przeciwdepresyjne, które mogą pogarszać kontrolę bólu oraz powodować zmianę fenotypu bólu

Table IV. Drugs used to treat insomnia and antidepressants that may worsen pain control and change the pain phenotype

Lek / grupa leków	Wpływ na kontrolę bólu
Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)	Serotonina na obwodzie wykazuje działanie probólowe. W przypadku gdy dochodzi do uszkodzenia neuronu SSRI mogą wpływać probólowo. Należy unikać ich stosowania u pacjenta chorego na nowotwór z bólem z uwagi na znaczne ryzyko zmiany fenotypu bólu. Mogą wywołać działanie hiperalgetyczne w przypadku bólu trzewno-neuropatycznego u pacjentów z nowotworem trzustki oraz w przypadku przerzutów do kości. Jedynym lekiem z grupy SSRI jaki może być stosowany u pacjentów z depresją i bólem jest wortioksetyna- przedstawiciel wielofunkcyjnych leków przeciwdepresyjnych
Mianseryna	Z uwagi na presynaptyczny efekt alfa-2 adrenolityczny, mogą prowadzić do uwalniania czynników pronocycepcyjnych do szczeliny synaptycznej i mogą powodować wystąpienie hiperalgezji. Mianseryny nie należy stosować u chorego na nowotwór z bólem- możliwość zmiany fenotypu bólu, nasilenie dolegliwości bólowych
Benzodiazepiny - stosowane ponad 8 tygodni	Zwiększają ryzyko zmniejszenia skuteczności analgetyków zarówno nieopiodowych jak i opioidów, dotyczy to przypadków przewlekłego stosowanie tych leków. U pacjentów z bezsennością nie zaleca się stosowania benzodiazepin, które ulegają metabolizmowi wątrobowemu do długo działających metabolitów np. diazepam, klorazepan
Leki z-zopiklon, zolpidem, zaleplon	Zwiększają ryzyko sensytyzacji ośrodkowej, w przypadku przewlekłego stosowania zwiększają ryzyko uzależnienia mieszanego leki Z- opioidy, w wyniku interakcji z analgetykami opioidowymi mogą zwiększać ryzyko wystąpienia parasomnii non-REM
Doksepina	Z uwagi na istotny klinicznie efekt antycholinergiczny nie jest rekomendowana u pacjentów z bólem. Możliwość stosowania w postaci 5% postaci miejscowych – maść, żel u pacjentów z bólem
Klomipramina	Najbardziej serotonergiczny lek z grupy TLPD, nie wpływa znacząco na wychwyt zwrotny noradrenaliny. Nie stosować u pacjentów z współistniejącymi dolegliwościami bólowymi
Neuroleptyki pochodne fenotiazyny	Leki stosowane pomocniczo w leczeniu bezsenności i lęku u pacjentów z depresją, z uwagi na znaczny efekt antycholinergiczny fenotiazyny indukują dysfunkcję nadrdzeniowych szlaków cholinergiczných, ograniczają skuteczność analgetyczną NLPZ, zwiększają ryzyko sensytyzacji. Z uwagi na parametry farmakokinetyczne i możliwość kumulacji w strukturach ośrodkowego układu nerwowego mogą wykazywać działanie Neurotoksyczne. Unikać u pacjentów z dolegliwościami bólowymi
Difenhydramina	Leki stosowany pomocniczo w bezsenności, z uwagi na znaczny efekt antycholinergiczny difenhydraminy, wywołuje dysfunkcję nadrdzeniowych szlaków cholinergiczných, ogranicza skuteczność analgetyczną NLPZ, zwiększa ryzyko sensytyzacji. Unikać u pacjentów z dolegliwościami bólowymi
Doksylamina	Leki stosowany pomocniczo w bezsenności, z uwagi na znaczny efekt antycholinergiczny doksylaminy, wywołuje dysfunkcję nadrdzeniowych szlaków cholinergiczných, ogranicza skuteczność analgetyczną NLPZ, zwiększa ryzyko sensytyzacji. Unikać u pacjentów z dolegliwościami bólowymi
Hydroksyzyna	wywołuje dysfunkcję nadrdzeniowych szlaków cholinergiczných, ogranicza skuteczność analgetyczną NLPZ, zwiększa ryzyko sensytyzacji. Unikać u pacjentów z dolegliwościami bólowymi

opiooidów z III stopnia drabiny analgetycznej, w szczególności tych, które w zakresie swojego mechanizmu farmakodynamicznego nie ingerują w antynocycetywne szlaki zstępujące. Wniosek z takiej obserwacji może wskazywać na konieczność uzupełnienia terapii o koanalgetyki wpływające na aktywność zstępujących szlaków serotonergiczo-noradrenergicznych. Co więcej skojarzenie tramadolu z fentanylem, tapentadolem czy metadonem może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego [1,2,4].

Farmakoterapia indukująca nocycepcję, nieprawidłowe postępowanie w bólu nocyplastycznym

W przypadku politerapii spotykamy się z jednoczasowym stosowaniem analgetyków oraz leków, które w różnych mechanizmach farmakologicznych bądź to indukują nocycepcję, bądź to ograniczają skuteczność stosowanego leczenia przeciwbólowego. Niepożądanym działaniem tych nieprawidłowych skojarzeń może też być zmiana fenotypu bólu.

Przyczyną chroniczacji bólu jest także nieracjonalne stosowanie leków u pacjentów z bólem nocyplastycznym. Ból nocyplastyczny to ból bez ewidentnego udokumentowanego schorzenia układu nerwowego tłumaczącego dolegliwości, brak w nim odchyień w badaniach diagnostycznych, ból jest neuroanatomicznie nielogiczny, co w praktyce oznacza, że zlokalizowany w miejscach niezwiązanych z pierwotnym źródłem bólu. Leki, które wykazują skuteczność u pacjentów z bólem nocyplastycznym zebrano w tabeli V [5-9].

Tabela V. Leki i mitoceutyki stosowane w farmakoterapii bólu nocyplastycznego

Table V. Drugs and mitoceuticals used in the pharmacotherapy of nociplastic pain

Tramadol,
Tapentadol
Duloksetyna
Milnacipran
Pregabalina
Mirogabalin
Naltrekson
Kannabinoidy
Kwas alfa-liponowy
Koenzym Q10

Leki indukujące neuropatię obwodową

Eskalacja komponentu neuropatycznego bólu może być przyczyną pogorszenia kontroli dolegliwości

bólowych. Dodatkowo nasilenie odczuwania neuropatii powoduje, że ból staje się coraz bardziej dotkliwy. Jedną z przyczyn nasilenia odczuwania objawów bólu neuropatycznego czy wręcz indukowania neuropatii może być stosowana farmakoterapia. W tabeli 6 zebrano leki, które jako działania niepożądane mogą indukować neuropatię obwodową, a pomimo tego są stosowane w grupach pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia tych powikłań [1,2,4].

Tabela VI. Leki indukujące obwodową neuropatię z wyłączeniem leków stosowanych w systemowym leczeniu nowotworów

Table VI. Drugs inducing peripheral neuropathy, excluding drugs used in systemic cancer treatment

fluorochinolony
metronidazol
nitrofurantoina i furazydyna
sulfonamidy, w szczególności sulfasalazyna
amidaron
enalapril
statyny
amitryptylina
chlorprokksen
sole litu
takrolimus
allopurinol
kolchicyna

W medycynie paliatywnej szczególne praktyczne znaczenie mają fluorochinolony, furazydyna, metronidazol, amitryptylina stosowane w dawce dobowej wyższej niż 75 mg.

Nieprawidłowe postępowanie u pacjentów z poopioidowymi zaburzeniami funkcji przewodu pokarmowego (OIBD)

W wyniku działania analgetyków opiooidowych na receptory także zlokalizowane w przewodzie pokarmowym dochodzi do wystąpienia perystaltyki asynchronicznej. Z uwagi na mechanizm powstawania tego zaburzenia leki przeczyszczające w związku z ich mechanizmem działania są nieskuteczne. Co więcej mogą być przyczyną występowania działań niepożądanych, które mogą nasilać dolegliwości pacjentów [2,3,4].

W przypadku wystąpienia OIBD wskazane jest stosowanie leków z grupy obwodowo działających antagonistów receptorów opiooidowych – naldemedyny, N-metylonaltreksonu, naloksegu czy też połączenia

Tabela VII. Niepożądane działania leków przeczyszczających

Table VII. Adverse effects of laxatives

Lek o działaniu przeczyszczającym	Potencjalne działania niepożądane
Bisakodyl	Należy unikać długotrwałego i regularnego stosowania bisakodylu, ponieważ prowadzi to do nasilenia zaparcia oraz może powodować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, w tym hipokaliemię, zawroty głowy, omdlenia, bóle brzucha, wzdęcia. Możliwość indukowania hipokaliemii, która wtórnie może zaburzać perystaltykę przewodu pokarmowego
Senes	Bóle brzucha, wzdęcia, zaburzenia elektrolitowe, szybka tachyfilaksja. Możliwość indukowania hipokaliemii, która wtórnie może zaburzać perystaltykę przewodu pokarmowego
Makrogole	Wzdęcia, ból brzucha, nudności i wymioty, biegunka, potrzeba wypróżnień i nietrzymanie kału jako konsekwencja biegunki, podrażnienie odbytnicy, uczucie rozdęcia jelit i kurcze w jamie brzusznej. Bardzo rzadko: reakcje nadwrażliwości (obrzęk twarzy, wysypka, świąd, pokrzywka, obrzęk Quinckego). W czasie stosowania leku możliwy wstrząs anafilaktyczny, zaburzenia rytmu serca, częstoskurcz, obrzęk płuc, zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.
Laktuloza	Lek nie powinien być stosowany w przypadku OIBD. Laktuloza to dwucukier ulegający fermentacji w jelitach, szczególnie w przypadku współwystępującej dysbiozy. Tworzący się gaz rozdyma jelita, to prowadzi do wystąpienia sensytyzacji trzewnej, co w konsekwencji może nasilać bóle brzucha. Stąd też niepożądane działania laktulozy to - bóle brzucha, bębnica, nadmierne wiatry, biegunki, nudności, wymioty. W trakcie długotrwałego stosowania lub stosowania dużych dawek mogą wystąpić zaburzenia składu elektrolitowego osocza (hipokaliemia i hipomagnezemia) – to nasila OIBD, pojedyncze przypadki odmy pęcherzykowej jelit.
Dokusan sodowy	biegunka, nudności, wymioty, uczucie gorzkiego smaku w ustach, bóle brzucha, osutka, hipokaliemia – nasila objawy OIBD, wysypka.

oksykodonu z naloksonem jeżeli ten właśnie opioid jest optymalny dla leczonego pacjenta.

Stosowanie tramadolu i paracetamolu w terapiach skojarzonych z lekami będącymi induktorami izoenzymu 3A4 cytochromu P450

W wyniku jednoczesowego stosowania paracetamolu z induktorami CYP3A4, szczególnie w warunkach farmakoterapii w medycynie paliatywnej z deksametazonem dochodzi do tworzenia najbardziej hepatotoksycznego metabolitu jakim jest NAPQI (N-acetylo-p-benzochinonoimina), z kolei induktory CYP3A4 podawane w politerapii z tramadolem powodują powstawanie N-demetylotramadolu, który nie wykazuje istotnego działania analgetycznego, natomiast znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia drgawek. W tabeli VIII zebrano ważne z praktycznego punktu widzenia leki i suplementy diety, które wykazują działanie indukcyjne wobec CYP3A4 [2,4].

Tabela VIII. Leki i suplementy diety będące induktorami CYP3A4

Table VIII. Drugs and dietary supplements that are CYP3A4 inducers

Deksametazon
Karbamazepina
Barbiturany – uwaga na sedatywne mieszanki recepturowe
Omeprazol
Prednizon
Ryfampicyna
Topiramát
Wyciągi z dziurawca

Interakcje leków prowadzące do wystąpienia powikłań i w konsekwencji prowadzące do pogorszenia stanu zdrowia pacjent

Z uwagi na wieloobjawowość jaka występuje u pacjenta chorego na nowotwór, leczący go lekarz jest zmuszony do stosowania jednoczesowo wielu leków, które mogą pomiędzy sobą indukować niekorzystne interakcje, które z kolei są źródłem pojawiania się nowych objawów, w tym takich, które są konsekwencją

Tabela IX. Rodzaje interakcji występujące u pacjentów w farmakoterapii

Table IX. Types of interactions occurring in patients during pharmacotherapy

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 pogorszenia stanu klinicznego pacjenta
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, wyniszczenie, wielochorobowość
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 medycynie paliatywnej

Tabela X. Interakcje w medycynie paliatywnej prowadzące do wystąpienia powikłań

Table X. Interactions in palliative medicine leading to complications

Skojarzenie leków w politerapii	Skojarzenie leków w politerapii	Znaczenie kliniczne interakcji
Butylobromek hioscyny i inne leki o obwodowym działaniu antycholinergicznym	Analgetyki opioidowe	Efekt nakładania zaburzeń perystaltyki indukowanych przez leki antycholinergiczne z OIBD
Metoklopramid	Neuroleptyki pochodne fenotiazyny	Wzrost ryzyka ostrych dyskinez
Ondansetron	SSRI, SNRI	Wzrost ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego
Tramadol	Mirtazapina	Mirtazapina jest antagonistą receptora 5-HT ₃ , który jest obecny także w zstępujących szlakach kontroli bólu, antagonizowanie efektu farmakologicznego tramadolu
Metadon	Hydroksyzyna	Sumowanie ryzyka torsadogenności, wzrost ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca
Hydroksyzyna, neuroleptyki pochodne fenotiazyny, doksylamina, difenhydramina	Ketoprofen Deksketoprofen Ibuprofen	Leki antycholinergiczne działające ośrodkowo indukują dysfunkcje nadrdzeniowych szlaków cholinergicznym i w tym mechanizmie antagonizują nadrdzeniowy efekt działania analgetycznego NLPZ
Hydroksyzyna	Escitalopram	Sumowanie torsadogenności, znaczny wzrost ryzyka nagłego zgonu sercowego
Fluorochinolony	Pregabalina, gabapentyna	Fluorochinolony indukują neuropatię i wykazują działanie ograniczające skuteczność działania pregabaliny i gabapentyny
Analgetyki stosowane u pacjenta z bólem neuropatycznym	SSRI	Serotonina na obwodzie wykazuje efekt probólowy, SSRI działają probólowo jak i mogą zmniejszać efektywność leków stosowanych w bólu neuropatycznym
Omeprazol	Leki metabolizowane przez CYP2C9, CYP2C19	Wzrost ryzyka jatrogenizacji polekowej

jatrogenizacji polekowej. W tabeli IX zebrano rodzaje interakcji jakie mogą wystąpić w praktyce klinicznej [1,2,4].

W tabeli X zebrano 10 najczęstszych interakcji leków stwierdzanych w praktyce u pacjenta leczonego w ramach świadczeń z medycyny paliatywnej, które

w swojej konsekwencji prowadzą do wystąpienia powikłań o istotnym znaczeniu klinicznym.

Warto pamiętać także o interakcjach, szczególnie farmakokinetycznych kannabinoidów stosowanych w polifarmakoterapii. Mogą one w istotny sposób zmieniać niekorzystnie profil bezpieczeństwa tej grupy produktów.

Niestety nadal w praktyce spotykamy się z twierdzeniami, że pacjent w terminalnym okresie choroby musi przyjmować różne skojarzenia leków w celu poprawy jakości funkcjonowania w tym szczególnym okresie. Nic bardziej błędnego ponieważ każda farmakoterapia nieprawidłowo dobrana, która ma charakter farmakoterapii jatrogenizacyjnej nie może poprawiać jakości życia, a ponad wszelką wątpliwość stanowi dla pacjenta kolejny element cierpienia. Co więcej istnieją w każdym przypadku metody redukcji ryzyka występowania działań niepożądanych, a podstawowym elementem racjonalizacji podejścia do leczenia farmakologicznego jest farmakoterapia kontekstowa, czyli odnosząca się do pacjenta, występujących chorób i doboru farmakoterapii.

W powyższym kontekście zwracamy też uwagę, że indywidualizacja terapii jest obowiązkiem prawnym lekarza. Skoro bowiem lekarz ma leczyć pacjenta zgodnie z aktualną wiedzą medyczną i zgodnie z należytą starannością¹, to musi uwzględnić jego cechy kliniczne (np. wiek, choroby współistniejące, wagę) oraz oko-

¹ Art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentyisty (t.j. Dz. U. z 2023, poz. 1516 ze zm.).

liczności wpływające na skuteczność i bezpieczeństwo terapii (np. interakcje lekowe). Warto bowiem mieć na uwadze, że samo istnienie wskazania do włączenia danego leku nie wystarczy do uznania postępowania medycznego za prawidłowe. Okolicznością decydującą o uznaniu danego leczenia za prawidłowe jest bowiem dopiero stwierdzenie, że lekarz wybrał to leczenie, które jest dla konkretnego pacjenta jak najmniej ryzykowne. Oczywiście nie przekreśla to, że w pewnych sytuacjach lekarz może zdecydować się na ryzykowne leczenie. Może się na to zdecydować pod dwoma warunkami. Po pierwsze, lekarz potrafi wykazać, że nie ma bezpieczniejszej alternatywy dla pacjenta (tj. nie ma bezpieczniejszego leczenia). Po drugie, w przypadku konkretnego pacjenta korzyści z leczenia przewyższają niepodjęcie leczenia. Wracając zatem do sedna opisywanego przez nas problemu: fakt, że pacjenci w okresie terminalnym muszą przyjmować różne leki w żaden sposób nie usprawiedliwia farmakoterapii jatrogenizacyjnej, o ile istnieje obiektywna możliwość prowadzenia farmakoterapii, która nie daje ryzyka niepożądanych interakcji.

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. Woron J. Meandry współczesnej farmakoterapii, *Mecial Tribune Polska* 2023.
2. Red. Tymiński R, Woron J. Niekorzystne interakcje leków, aspekty kliniczne i prawne, *Medical Tribune, Warszawa* 2020.
3. Woron J, Drygalski T, Wordliczek J. Farmakoterapia jatrogenizacyjna, co to oznacza w praktyce. *Almanach* 2021,16(1), 28.
4. Shear NH. *Drug Eruption & Reaction Manual*, CRC Press, Boca Raton 2023.
5. Nijs J, Lahousse A, Kapreli E, et al. Nociplastic pain criteria or recognition of central sensitization? Pain phenotyping in the past, present and future. *J Clin Med* 2021; 10: 3203.
6. Walsh DA. Nociplastic pain: helping to explain disconnect between pain and pathology. *Pain* 2021; 162: 2627-8.
7. Kosek E, Clauw D, Nijs J, et al. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain* 2021; 162: 2629-34.
8. Bułdyś K, Górnicki T, Kałka D, et al. What do we know about nociplastic pain? *Healthcare (Basel)* 2023; 11: 1794.
9. Tomasiewicz K, Woron J, Kobayashi A et al. Post-COVID-19 syndrome in everyday clinical practice: interdisciplinary expert position statement endorsed by the Polish Society of Civilization Diseases. *Pol Arch Intern Med.* 2024; 134 (5): 16728 doi:10.20452/pamw.16728.