

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 25.08.2024 • Zaakceptowano/Accepted: 29.08.2024

© Akademia Medycyny

Interakcje u pacjentów hospitalizowanych w OIT, istotny problem, często niedoceniany

Interactions in patients hospitalized in the ICU, a significant problem, often underestimated

Jarosław Woron^{1,2,3,4,5}, Tomasz Drygalski^{4,7}, Tomasz Lonc⁴,
Jarosław Gupało^{2,3}, Barbara Lorkowska-Zawicka¹

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

² Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie

³ Pharma Consult, Pharmacotherapy Safety Team, Zakopane

⁴ Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii

⁵ Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Gabinet Konsultacyjny Farmakologii Klinicznej

⁶ Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii UJ CM Kraków



Streszczenie

Interakcje leków u pacjentów hospitalizowanych w Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT) są praktycznym problemem, który nadal jest nie tylko marginalizowany, a wręcz nawet lekceważony. Brak powszechnie wykonywanych audytów farmakoterapii w OIT, stosowanie własnych schematów terapeutycznych, a także bezkontekstowe wdrażanie do farmakoterapii danych literaturowych w których oceniani są niejednokrotnie pacjenci o innej charakterystyce niż aktualnie leczeni, sprzyja jatrogenizacji polekowej, co więcej powoduje kaskady przepisywania leków, które w swojej konsekwencji potęgują pierwotny problem jakim była farmakoterapia nieprawidłowo dobrana. W pracy omówiono najczęstsze interakcje występujące u pacjentów hospitalizowanych w OIT na podstawie monitorowania niepożądanych działań leków. *Anestezjologia i Ratownictwo 2024; 18: 195-202. doi:10.53139/AIR.20241823*

Słowa kluczowe: OIT, interakcje, działania niepożądane, bezpieczeństwo farmakoterapii

Abstract

Drug interactions in patients hospitalized in Intensive Care Units (ICU) are a practical problem that is still not only marginalized, but even neglected. The lack of commonly performed pharmacotherapy audits in the ICU, the use of own therapeutic regimens, as well as the contextless implementation of literature data into pharmacotherapy, in which patients with different characteristics than the currently treated are often assessed, promotes drug iatrogenization, and what is more, causes cascades of drug prescription, which in their consequence intensify the original problem of incorrectly selected pharmacotherapy. The paper discusses the most common interactions occurring in patients hospitalized in the ICU based on monitoring of adverse drug reactions. *Anestezjologia i Ratownictwo 2024; 18: 195-202. doi:10.53139/AIR.20241823*

Keywords: ICU, interactions, adverse effects, safety of pharmacotherapy

Interakcje leków u pacjentów hospitalizowanych w Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT) są praktycznym problemem, który nadal jest nie tylko marginalizowany, a wręcz nawet lekceważony. Brak powszechnie wykonywanych audytów farmakoterapii w OIT, stosowanie własnych schematów terapeutycznych, a także bezkontekstowe wdrażanie do farmakoterapii danych literaturowych w których oceniani są niejednokrotnie pacjenci o innej charakterystyce niż aktualnie leczeni, sprzyja jatrogenizacji polekowej, co więcej powoduje kaskady przepisywania leków, które w swojej konsekwencji potęgują pierwotny problem jakim była farmakoterapia nieprawidłowo dobrana. Warto przypomnieć, że konieczność indywidualizacji farmakoterapii w OIT nie podlega dyskusji, a zatem podstawowe zasady racjonalizacji farmakoterapii w OIT, o których nierzadko zapomina się, a dowody tego stanu rzeczy można znaleźć bez problemu w kartach informacyjnych jakie pacjenci otrzymują przy wypisie z OIT. W tabeli 1 zebrano najistotniejsze czynniki wpływające na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii stosowanej w OIT, w tym związane z szeroko definiowanymi interakcjami lek-lek, lek-choroba, lek-pacjent [1-3].

Dekompozycja leków, czy zawsze jest możliwa? Nowe praktyczne oblicza interakcji

Częstym problemem jaki występuje w praktyce jest dekompozycja leków do sondy, PEG-a. Nie każda doustna postać leku może podlegać podziałowi, kruszeniu, rozpuszczeniu itp., gdyż taki proces może w istotny sposób zmienić parametry farmakokinetyczne dekomponowanego produktu leczniczego, co wprost może wpływać zarówno na skuteczność jak i bezpieczeństwo stosowanej farmakoterapii. Ma to szczególne znaczenie w kontekście zmian w farmakokinetyce leków, którą obserwujemy u pacjentów hospitalizowanych w OIT. Informacja w zakresie możliwości dekompozycji znajduje się w części nie modyfikowalnej charakterystyki produktu leczniczego, a lekceważenie tych zapisów narusza bezpieczeństwo produktu leczniczego i ma swoje konsekwencje prawne. Warto przypomnieć, że różne produkty lecznicze, nawet zawierające tożsamą substancję czynną mogą mieć różne zapisy co do możliwości dekompozycji, co bezwzględnie należy uwzględnić w praktyce. W przypadku konieczności dokonania dekompozycji wybieramy produkty leczni-

cze dla których przewidziano taką procedurę.

Interakcje nimodypiny

Nimodypina jest metabolizowana przez izoenzym 3A4 cytochromu P450, dlatego wszystkie leki, które zwiększają bądź zmniejszają aktywność tego układu enzymów mogą modyfikować efekt pierwszego przejścia oraz klirens nimodypiny. Leki, które są inhibitorami CYP3A4, zwiększają stężenie nimodypiny, czego konsekwencją może być znaczne zmniejszenie ciśnienia tętniczego, tachykardia lub bradykardia. W praktyce OIT szczególne znaczenie mają: - antybiotyki makrolidowe np. klarytromycyna i erytromycyna – także jeżeli jest stosowana jako lek propulsywny

- inhibitory proteazy wirusa HIV np. rytonawir
- azolowe leki przeciwgrzybicze przeciwgrzybicze azole,
- leki przeciwdepresyjne: fluwoksamina, fluoksetyna, paroksetyna, amitryptylina, klomipramina, doksepina
- kwas walproinowy
- atorwastatyna, szczególnie jeżeli jej dawka dobową jest od 40 mg wzwyż

Z kolei leki będące induktorami CYP3A4 ograniczają skuteczność kliniczną nimodypiny. Dotyczy to w szczególności sytuacji, gdy pacjent jednocześnie z nimodypiną otrzymuje barbiturany, rifampicynę, karbamazepinę, fenytoinę czy deksametazon.

Warto pamiętać, że tabletek produktu Nimotopu nie wolno poddawać dekompozycji do sondy PEG itp. Z uwagi na fakt, że w części niemodyfikowalnej charakterystyki produktu leczniczego istnieje zapis, które wskazuje, że tabletki należy połykać w całości, popijając niewielką ilością płynu. Czyli jest to typ interakcji polegający na zmianie profilu farmakokinetycznego leku w wyniku dekompozycji, a dekompozycja doustnej postaci leku może być przyczyną licznych powikłań w praktyce [1-3].

Zespół serotoninowy jako konsekwencja interakcji leków – częstszy niż rozpoznawany

Zespół serotoninowy (ZS), nazywany czasem również toksycznością serotoninową, jest stanem nagłym wywołanym przez substancje o działaniu serotoninowym (hamujące wychwyty zwrotny, będące agonistami oraz inhibitorami metabolizmu). W obra-

Tabela I. Czynniki wpływające na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii w OIT

Table I. Factors influencing the effectiveness and safety of pharmacotherapy in the ICU

Czynniki wpływające na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii	Znaczenie kliniczne
Wiek pacjenta	Zmiany w farmakokinetyce leków, zespół kruchości, zmiany przepuszczalności barier biologicznych, wzrost ryzyka wystąpienia polekowych objawów niepożądanych
Otyłość	Zmiany w profilu farmakokinetycznym, wzrost objętości dystrybucji (Vd), szczególnie leków lipofilnych, zmiany w eliminacji leków, zmiany w redystrybucji, wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych
Ciąża	Wzrost Vd szczególnie w odniesieniu do leków hydrofilnych, augmentacja klirensu nerkowego, dyspulsja indukowana zmianami hormonalnymi
Wielochorobowość	Błędem jest defragmentacja wielochorobowości, z uwagi na interakcje farmakoterapia- wielochorobowość, co oznacza w praktyce, że leki mogą modyfikować przebieg innych chorób, wielochorobowość może zmieniać stosunek korzyści do ryzyka stosowanej farmakoterapii co musi być uwzględniane w praktyce
Wybór leku w oparciu o indeks adekwatności leków	Zawsze należy dokonać kontekstowego wyboru leku w odniesieniu do cech pacjenta, choroby/wielochorobowości jak i profilu farmakokinetyczno-farmakodynamicznego stosowanego leku, warto pamiętać, że w poszczególnych grupach leków nie istnieje efekt klasy
Pułapka ekstrapolacji w farmakoterapii	Leki mogą działać w sposób zróżnicowany w zależności od populacji w jakiej są stosowane, a także wskazań. Różne populacje pacjentów różnią się w aspekcie odpowiedzi na zastosowaną farmakoterapię i nie można automatycznie przenosić skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii z jednej na inną grupę pacjentów
Błąd ChPL	W ChPL dawkowanie leków scharakteryzowane jest w odniesieniu do pacjenta populacyjnego. Nie obejmuje specyficznych cech pacjenta w ostrym stanie zagrożenia życia, z niewydolnością narządową, a także z wielochorobowością. Wszystkie te dodatkowe zmienne wpływają na strategię dawkowania leków. Należy przypomnieć, że przedmiotem stosowania off-label nie mogą być takie zapisy jak możliwość dekompozycji postaci leku, sposób rozpuszczania i zalecany rozpuszczalnik, trwałość leku po rozpuszczeniu, czy możliwość mieszania w 1 strzykawce czy 1 flakonie płynu infuzyjnego z innymi produktami leczniczymi
Stosowanie amin presyjnych i sumowanie ich wpływu na farmakokinetykę innych jednoczasowo stosowanych leków	Wpływają na dystrybucję leków do narządów i tkanek
Płynoterapia	Wpływa na objętość dystrybucji (Vd), w szczególności leków hydrofilnych
Diuretykoterapia	Wpływają na eliminację leków, należy pamiętać o konieczności zachowania odstępu czasowego pomiędzy diuretykami, szczególnie furosemidem z uwagi na jego profil farmakokinetyczny, a lekami eliminowanymi drogą nerkową – możliwa niekorzystna interakcja na etapie eliminacji leków
Albuminy	Mogą wiązać leki o dużym powinowactwie do białek, lek związany z białkami nie jest czynny farmakologicznie
Leczenie przeciwbakteryjne	Musi uwzględniać zarówno lokalizację miejsca zakażenia, cechy pacjenta, fenotyp lekowrażliwości izolowanych drobnoustrojów oraz profil farmakokinetyczny leków przeciwbakteryjnych. Wybór leku przeciwinfekcyjnego w oparciu o izolowane parametry badania lekowrażliwości jest błędem
Stosowanie leków o działaniu antycholinergicznym	Działanie antycholinergiczne różnych leków, wpływa zarówno na cechy reologiczne wydzieliny drzewa oskrzelowego oraz funkcje rzęsek, co w konsekwencji może niekorzystnie modyfikować skuteczność leczenia infekcji. Warto pamiętać o uwarunkowaniach wewnątrzplucnej farmakokinetyki antybiotyków. Leki antycholinergiczne wywołują także dyspulsję, tutaj możliwy efekt z nakładania z innymi jednoczasowo stosowanymi lekami np. z analgetykami opioidowymi. Dodatkowo wpływ tych leków na nerw błędny może być przyczyną występowania zaburzeń rytmu serca. Z kolei ośrodkowy efekt antycholinergiczny farmakoterapii to wzrost ryzyka majaczenia

Czynniki wpływające na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii	Znaczenie kliniczne
Stosowanie technik pozaustrojowych, w tym w szczególności leczenie nerkozastępcze, ECMO	Należy uwzględnić w strategii wyboru leku jak i jego dawkowania
Zmiany farmakokinetyki leków u pacjenta z sepsą	W szczególności w strategii dawkowania leków przeciwbakteryjnych należy uwzględnić efekt trzeciej przestrzeni oraz zmiany w procesach eliminacji leków
Zmiany farmakokinetyki w populacji senioralnej	Zarówno zmiany w farmakokinetyce leków jak i współwystępujący zespół kruchości są istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia interakcji leków z ich klinicznie istotnymi objawami
Stosowanie leków wpływających na OUN	U pacjentów z infekcjami OUN, ale także w populacji geriatrycznej, może dochodzić do zwiększonej penetracji do OUN leków, konsekwencją tego mogą być działania niepożądane farmakoterapii ze strony OUN
Stosowanie inhibitorów pompy protonowej	Z uwagi na podwyższenie pH w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Zmieniają warunki wchłaniania leków, indukują dysbiozę, która może zwiększać ryzyko wystąpienia koinfekcji
Sumowanie niepożądanych działań jednocześnie stosowanych leków w polifarmakoterapii	W polifarmakoterapii, jednocześnie stosowane leki mogą sumować profile działań niepożądanych, co w konsekwencji zmienia stosunek korzyści do ryzyka stosowanej farmakoterapii
Wzrost aktywności LDH i stężenia mleczanów	Dehydrogenaza mleczanowa - LDH jest enzymem katalizującym, czyli przyspieszającym odwracalną reakcję redukcji pirogronianu do mleczanu. Reakcja ta jest jednym z kluczowych etapów przemiany glukozy, dostarczanej wraz z pożywieniem, w niezbędną dla większości procesów zachodzących w organizmie energię. Wzrost kwasu mlekowego to nie tylko zaburzenia oddychania tlenowego, ale także wzrost stymulacji adrenergicznej. Mleczany są złym markerem hipoperfuzji – nie tylko hipoperfuzja powoduje ich wzrost. Zarówno aktywność LDH jak i wzrost stężenia mleczanów wykazują istotny wpływ na procesy farmakokinetyki leków, mogą generować wzrost ryzyka wystąpienia powikłań polekowych np. fluorochinolony

zie klinicznym występuje triada objawów: zaburzenia aktywności nerwowo-mięśniowej, wzmożona niestabilność autonomiczna i zmieniony stan psychiczny. U pacjentów hospitalizowanych w OIT objawem zespołu serotoninowego jest wzrost temperatury ciała i nie jest to gorączka tylko hipertermia. Nierzadko staje się to przyczyną włączenia do terapii kolejnych leków przeciwbakteryjnych, co oczywiście nie przynosi oczekiwanego skutku klinicznego, natomiast często wręcz nasila objawy, jeżeli u pacjenta jest podawany linezolid czy metronidazol. Mimo, że dokładna patofizjologia tego zjawiska nie jest znana, to podejrzewa się znaczący udział w niej agonizmu wobec receptorów 5HT_{2A}. Mniej jednoznaczna jest rola agonizmu 5HT_{1A}, na którą wskazuje również część badań przedklinicznych. Warto przy tym pamiętać, że inne neuroprzekaźniki mogą również niebezpośrednio wpływać na transmisję serotoninową i sprzyjać występowaniu zespołu serotoninowego. Na taki wpływ wskazują, m.in. badania z zakresu bioinformatyki, które wykazują możliwy wpływ przekaźnictwa cholinergicznego,

noradrenergicznego i glutaminergicznego na ryzyko występowania zespołu serotoninowego. Klinicznym potwierdzeniem zaobserwowanych zależności może być fakt, że opisywano przypadki zespołu serotoninowego w wyniku działania dużych bupropionu, mimo braku jego aktywności serotoninergicznej [4-8].

Istnieją również wątpliwości co do roli antagonizmu 5HT_{2a} w patogenezie zespołu. Choć opisywano skuteczność antagonistów 5HT_{2a} (cyproheptadyny, olanzapiny i chlorpromazyny) to istnieją doniesienia o zwiększonym ryzyku tego toksydromu w wyniku tego mechanizmu. Objawy zespołu serotoninowego zebrano w tabeli II.

W warunkach OIT objawy zespołu serotoninowego występują najczęściej jako konsekwencja interakcji takich leków jak linezolid, metronidazol, fentanyl, tramadol, czy leki przeciwdepresyjne. Warto pamiętać, że aktywność serotoninergiczną w zależności od dawki wykazują również hormony tarczycy. W tabeli III zebrano leki, które mogą być przyczyną wystąpienia ZS.

Tabela II. Objawy zespołu serotoninowego

Table II. Symptoms of serotonin syndrome

Zmiana stanu psychicznego	lęk, pobudzenie psychoruchowe, majaczenie, objawy maniakalne/hypomaniakalne
Nadaktywność nerwowo-mięśniowa	wygórowane odruchy ścięgniste, klonus, drżenie, podwyższone napięcie mięśniowe, objaw Babińskiego, w niektórych przypadkach również napady drgawkowe
Nadreaktywność autonomiczna	zlewne poty, tachykardia, podwyższone ciśnienie tętnicze, biegunka i wymioty, hipertermia

Tabela III. Leki, które mogą być przyczyną wystąpienia zespołu serotoninowego

Table III. Drugs that may cause serotonin syndrome

Leki przeciwdepresyjne poza I-MAO: fluoksetyna, fluwoksamina, citalopram, escitalopram, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna, deswenlafaksyna, duloksetyna, milnacipran, lewomilnacipran, amitryptylina, imipramina, klomipramina, doksepina, nortryptylina, maprotylina, wortioksetyna, trazodon, nefazodon, bupropion (pomimo braku aktywności serotoninergicznej opisywano przypadki ZS w przypadku nadużycia!), mirtazapina (pojedyncze przypadki), mianseryna I-MAO: fenelzyna, trancylopromina, izokarboksazyd, moklobemid
Inne I-MAO: Leki stosowane w chorobie Parkinsona - selegilina, rasagilina, safinamid (nie opisano żadnego przypadku, ale zalecana jest ostrożność) Leki przeciwgruźlicze - izoniazyd, iproniazyd Antybiotyki – linezolid, tedyzolid, metronidazol
Hormony – trójjodotyronina, tyroksyna
Opioidowe leki przeciwbólowe – w szczególności tramadol; dekstrometorfan, fentanyl, tapentadol
Leki przeciwmigrenowe – pochodne ergotaminy, tryptany (z reguły niskie ryzyko i małe nasilenie objawów zespołu serotoninowego)
Leki stabilizujące nastrój – kwas walproinowy, lit, lamotrygina, karbamazepina, okskarbazepina, topiramata
Gabapentynoidy – gabapentyna, pregabalina, miogabalina
Leki przeciwwymiotne – granisetron, ondansetron, tropisetron, palonosetron, metoklopramid, prometazyna
Leki przeciwhistaminowe – triprolidyna, difenhydramina, doksyłamina
Leki roślinne – dziurawiec, żeń-szeń, bakopa, jeżówka purpurowa, lawenda
Inne – buspiron, tryptofan, błękit metylenowy- także używany w diagnostyce
Substancje psychoaktywne – MDMA, tryptaminy, NBOMe, syntetyczne kannabinoide, syntetyczne katynony: mefedron, metylon, MDPV, LSD, psylocybina

Tabela IV. interakcje remdesiwiru o znaczeniu klinicznym

Table IV. Clinically significant remdesivir interactions

Deksametazon Cyklosporyna Ryfampicyna Tiopental Karbamazepina Atorwastatyna Tikagrelor Ciprofloksacyna i lewofloksacyna - remdesiwir jest również induktorem CYP1A2, zatem w istotny sposób redukuje skuteczność kliniczną tych fluorochinolonów

Interakcje remdesiwiru

Aktualnie mamy kolejny sezon, w którym zakażenia koronawirusem są przyczyną hospitalizacji pacjentów, szczególnie z grup ryzyka z uwagi na

przebieg infekcji. Osoby w grup ryzyka to najczęściej pacjenci z wielochorobowością, a zatem z wysokim ryzykiem wystąpienia interakcji leków. W polskich szpitalach u pacjentów hospitalizowanych w OIT nadal stosowany jest remdesiwir, którego skuteczność w tych

zakażeniach jest ograniczona, także z uwagi na brak możliwości podania produktu leczniczego Paxlovid – nie może podlegać dekompozycji do sondy. Remdesiwir należy do leków o znacznym ryzyku wystąpienia interakcji z lekami stosowanymi w polifarmakoterapii. Jest on t substratem esteraz w osoczu oraz tkankach, ale także jest substratem dla CYP3A4, polipeptydów transportujących aniony organiczne OATP1B1 i transporterów glikoproteiny P (P-gp).

W tabeli IV. zebrano leki, które mogą w istotny sposób zmieniać skuteczność remdesiwiru jak i zwiększać ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych u pacjentów hospitalizowanych w OIT [1-3,6,7].

Interakcje omeprazolu u pacjentów hospitalizowanych w OIT

Największa liczba interakcji omeprazolu wynika z uwarunkowań farmakokinetycznych, co związane jest bezpośrednio z faktem, że omeprazol wykazuje działanie hamujące w stosunku do 2 istotnych w metabolizmie leków izoenzymów cytochromu P450, jakimi są 2C9 oraz 2C19. W sytuacji, gdy pacjent przyjmuje jednocześnie leki metabolizowane przez te izoenzymy oraz omeprazol, dochodzi do podwyższenia ich stężenia w surowicy, a także w wielu przypadkach do wydłużenia okresu półtrwania, co w konsekwencji doprowadza do pojawiania się

objawów niepożądanych o obrazie klinicznym charakterystycznym dla jednoczasowo przyjmowanych leków. Warto przypomnieć, że z uwagi na uwarunkowania farmakokinetyczne omeprazol charakteryzuje się farmakokinetyką nieliniową co sprzyja występowaniu interakcji farmakokinetycznych. Istotną interakcją, która jest powszechna, a prowadzi do synergicznego upośledzenia funkcji mitochondriów z licznymi konsekwencjami dla pacjenta jest połączenie fluorochinolonów stosowanych systemowo oraz omeprazolu, w szczególności należy zwrócić uwagę na pacjentów z podwyższonymi stężeniami mleczanów. Upośledzenie funkcji mitochondriów wynika z faktu, że omeprazol wykazuje zdolność do hamowania transporterów acylokarnityny. Podobnie nie zaleca się stosowania omeprazolu u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 właśnie z uwagi na niekorzystny wpływ na funkcje mitochondriów. W sytuacji stosowania w leczeniu nadciśnienia tętniczego antagonistów wapnia z grupy pochodnych 1,4 dihydropirydyny (amlodypina, lerkandypina, nitrendypina, nimodypina) należy pamiętać, że omeprazol podawany jednocześnie nasila działanie hipotensyjne oraz zwiększa ryzyko wystąpienia hipotonii. W tabeli V i VI zebrano leki z którymi jednocześnie stosowany omeprazol może indukować interakcje farmakokinetyczne, których skutkiem są działania niepożądane o różnym obrazie klinicznym [1-3,7].

Tabela V. Leki metabolizowane przez izoenzym 2C9 cytochromu P450

Table V. Drugs metabolized by cytochrome P450 2C9 isoenzyme

niesteroidowe leki przeciwzapalne	leki kardiologiczne	leki przeciwdepresyjne	inne
ibuprofen	kandesartan irbesartan losartan walsartan torasemid rosuwastatyna	agomelatyna sertralina wortiooksetyna	sulfametoksazol – wchodzi w skład produktu leczniczego Biseptol, Bactrim

Tabela VI. Leki metabolizowane przez izoenzym 2C19 cytochromu P450

Table VI. drugs metabolized by cytochrome P450 2C19 isoenzyme

leki stosowane w neurologii i psychiatrii	leki kardiologiczne	inne
citalopram escitalopram amitryptylina klomipramina fluoksetyna sertralina agomelatyna moklobemid	klopidogrel apiksaban doksazosyna prasugrel	tofacitinib flibanseryna metadon worikonazol

Warto pamiętać, że ryzyko interakcji jest wyższe w populacji pacjentów będących wolnymi metabolizatorami w zakresie wymienionych izoenzymów cytochromu P450 interakcje i ich objawy mają bardziej nasilony charakter.

Induktory izoenzymu CYP3A4 w polifarmakoterapii, o czym należy pamiętać w praktyce

W tabeli VII zebrano najczęściej stosowane leki, będące induktorami izoenzymów cytochromu P450, głównie jego izoenzymu CYP3A4 [6,7].

Tabela VII. Leki będące induktorami CYP3A4

Table VII. Drugs that are CYP3A4 inducers

Tiopental i inne barbiturany
Karbamazepina
Deksametazon
Omeprazol
Fenytoina
Prednizon
Ryfampicyna
Topiramaf – w zależności od dawki

W przypadku stosowania tych leków indukcja metabolizmu wątrobowego może trwać przez różny okres także po odstawieniu leku. Czas ten jest zależny od cech rezydualnych pacjenta, leku, który był stosowany jego dawki oraz czasu podawania. Typowym przykładem interakcji jest podawanie induktorów CYP3A4 razem z paracetamolem. W wyniku indukcji CYP3A4 dochodzi do metabolizowania paracetamolu do N-acetylo-p-benzochinonoiminy o działaniu hepatotoksycznym. Interakcja ta nie ma znaczenia klinicznego w przypadku jednorazowego podania. Ostrożność należy zachować również w przypadku jednoczesnego podawania leków immunosupresyjnych, przeciwplatekcyjnych, przeciwdepresyjnych, atorwastatyny, antagonistów wapnia czy analgetyków [1-3,6,7].

Hydroksyzyna

W OIT nadal spotykamy się ze stosowaniem u hospitalizowanych pacjentów hydroksyzyny. Warto przypomnieć, że w 2015 roku opublikowano komunikat bezpieczeństwa, który w następstwie przeglądu danych bezpieczeństwa wprowadza dodatkowe ograniczenia w stosowaniu dla produktów leczniczych zawierających hydroksyzynę. Hydroksyzyna jest przeciwwskazana

u pacjentów ze znanym nabytym lub wrodzonym wydłużeniem odstępu QT oraz znanym czynnikiem wydłużenia odstępu QT. Komunikat ten informuje jednoznacznie, że jeżeli pacjent jednoczesowo otrzymuje inny lek, który jako działanie niepożądane może powodować wydłużenie odstępu QT, hydroksyzyna jest przeciwwskazana. W żaden sposób nie można interpretować zapisów tego komunikatu jako możliwości stosowania hydroksyzyny z innymi lekami torsadogennymi pod warunkiem monitorowania QTc, ponieważ w komunikacie określono jednoznacznie jest przeciwwskazana [9,10].

Atorwastatyna

Lek jest metabolizowany przez CYP3A4 i równocześnie jest inhibitorem tego izoenzymu, co generuje ryzyko interakcji farmakokinetycznych. Są one dawkozależne i na ich ryzyko należy szczególnie zwracać uwagę gdy atorwastatyna jest stosowana w dawkach dobowych 40 mg i więcej [1-3,6].

Niebeznozdiazepinowe leki nasenne, tzw. leki „Z”, czy korzyść z ich stosowania u pacjentów hospitalizowanych w OIT przekracza ryzyko

Leki te z uwagi na profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny w istotnym stopniu są zagrożone występowaniem interakcji, głównie farmakokinetycznych. W tabeli VIII zebrano informacje na temat profilu farmakokinetycznego leków Z [6,7,9].

W praktyce istotne są interakcje z lekami, które są inhibitorami CYP 3A4, 1A2, 2C9. Z uwagi na ich profil farmakologiczny, a w szczególności ryzyko występowania objawów niepożądanych nie powinny to być leki pierwszego wyboru, u pacjentów hospitalizowanych w OIT. Podobnie jak pochodne benzodiazepiny mogą powodować one powstawanie tolerancji i uzależnienia. Dodatkowo, warto przypomnieć, że spośród różnych parametrów snu skutecznie wpływają one głównie na szybkość zasypiania, podczas gdy długość i głębokość snu często nie zmieniają się istotnie. Po zastosowaniu tych leków często występują objawy paradoksalne takie jak agresywność, nieprawidłowe myślenie, pobudzenie, drażliwość, omamy i depersonalizacja. W tabeli IX zebrano rejestrowane objawy niepożądane po zastosowaniu niebenzodiazepinowych leków nasennych [6,7,9].

Tabela VIII. Metabolizm niebenzodiazepinowych leków nasennych w odniesieniu do ryzyka wystąpienia interakcji farmakokinetycznych

Table VIII. Metabolism of non-benzodiazepine hypnotics in relation to the risk of pharmacokinetic interactions

zopiklon	Metabolizm CYP 3A4, 2E1
eszopiklon	Metabolizm CYP 3A4, 2E1
zolpidem	Metabolizm CYP 3A4, 1A2, 2C9
zaleplon	Metabolizm oksydaza aldehydowa i CYP 3A4

Tabela IX. Niepożądane działania niebenzodiazepinowych leków nasennych występujące u pacjentów hospitalizowanych w OIT, które mogą ulegać eskalacji w wyniku farmakokinetycznych interakcji leków

Table IX. Adverse reactions of non-benzodiazepine hypnotics occurring in patients hospitalized in the ICU, which may be escalated as a result of pharmacokinetic drug interactions

Parasomnie non-REM Niepamięć wsteczna Delirium Halucynacje Drgawki Ból brzucha Zaburzenia defekacji – możliwość nakładania z zaburzeniami indukowanymi przez opioidy Nudności Wymioty Hepatotoksyczność
--

Należy przypomnieć, że zolpidem jest przeciwwskazany u pacjentów po udarze mózgu.

W praktyce interakcje leków u pacjentów hospitalizowanych w OIT są wyzwaniem terapeutycznym. Są one faktem, a zatem istotną problemem jest ich skuteczna prewencja. Warto zwrócić uwagę, że ta sama interakcja może mieć zupełnie inny obraz kliniczny kontekstowo do pacjenta, jego wieku, chorób współistniejących, przyjmowanych jednocześnie leków oraz stanu klinicznego. W praktyce OIT istotne interakcje występują w trakcie stosowania antybiotyków i leków przeciwrzybczych, te interakcje będą tematem kolejnej pracy.

ORCID:

J. Woron: 0000-0003-3688-1877

T. Drygalski: 0009-0005-2761-5579

T. Lonc: 0000-0001-8082-6547

J. Gupało: 0009-0001-2400-1724

B. Lorkowska-Zawicka: 0000-0003-2238-8205

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, Woron J. Niekorzystne interakcje leków aspekty kliniczne i prawne. Medical Tribune Polska, Warszawa, 2020.
2. Woron 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 2021.
8. Woron J, Siwek M. Zespół serotoninowy – po pierwsze prawidłowe rozpoznanie. Stany Nagłe po Dyplomie 2018/01.
9. Red. Siwek M., Woron J. Działania niepożądane i powikłania leczenia psychotropowego, Medical Education, Warszawa 2024.
10. www.urpl.gov.pl/produktylcznicze/komunikatybezpieczenstwa.