

Praktyczne aspekty powikłań polekowych w polifarmakoterapii geriatrycznej. Czy można uchronić pacjenta przed jatrogenizacją i inwalidyzacją indukowaną farmakoterapią? – część 1

Practical aspects of drug complications in geriatric polypharmacy. Is it possible to protect the patient from iatrogenization and invalidation induced by pharmacotherapy? – part 1

Jarosław Woron^{1,2,3}, Barbara Gryglewska⁴, Tomasz Drygalski^{1,6},

Barbara Lorkowska-Zawicka², Jarosław Gupało^{5,6}

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

² Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

³ Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badań Niepożądanych Działań Leków w Krakowie

⁴ Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

⁵ Pharma Consult, Pharmacotherapy Safety Team, Zakopane

⁶ Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii UJ CM Kraków

Streszczenie

Pacjenta należącego do populacji senioralnej charakteryzuje wielochorobowość, która z kolei powoduje konieczność jednoczesowego stosowania co najmniej kilku leków, a to generuje ryzyko wystąpienia interakcji. Co więcej pacjent sernioralny jest o wiele bardziej podatny na reklamy zarówno leków dostępnych bez recepty jak i suplementów diety, gdzie często reklama oferuje rzeczy niemożliwe, jednak nawet absurdalne korzyści, które mają wiązać się ze stosowaniem, suplementów są nadal skutecznym wabikiem na osoby starsze i jak już wspomniano z polipatologią. W pracy przedstawiono najczęstsze nieprawidłowości indukowane przez farmakoterapię, które w praktyce doprowadzają do powikłań. *Geriatrics* 2024;18:249-258. doi: 10.53139/G.20241826

Słowa kluczowe: farmakoterapia, geriatria, niepożądane działania leków, interakcje leków

Abstract

A patient belonging to the senior population is characterized by multimorbidity, which in turn requires the simultaneous use of at least several drugs, and this generates the risk of interactions. Moreover, a senior patient is much more susceptible to advertisements for both over-the-counter drugs and dietary supplements, where the advertisement often offers impossible things, but even absurd benefits that are supposed to be associated with the use of supplements are still an effective lure for the elderly and, as already mentioned, polyopathy. The paper presents the most common irregularities induced by pharmacotherapy, which in practice lead to complications. *Geriatrics* 2024;18:249-258. doi: 10.53139/G.20241826

Keywords: pharmacotherapy, geriatrics, adverse drug reactions, drug interactions

Pacjenta należącego do populacji senioralnej charakteryzuje wielochorobowość, która z kolei powoduje konieczność jednoczesowego stosowania co najmniej kilku leków, a to generuje ryzyko wystąpienia interakcji.

Co więcej pacjent sernioralny jest o wiele bardziej podatny na reklamy zarówno leków dostępnych bez recepty jak i suplementów diety, gdzie często reklama oferuje rzeczy niemożliwe, jednak nawet absurdalne korzyści, które

mają wiązać się ze stosowaniem, suplementów są nadal skutecznym wabikiem na osoby starsze i jak już wspomniano z polipatologią. Reklamy suplementów z jednej strony obiecują kompleksowe załatwienie problemów pacjenta, stąd ich jak często przedstawiają kompleksowy i przemyślany skład, z drugiej odwołują się do natury, promując wyciągi roślinne w nich zawarte, czy też witaminy naturalnego pochodzenia. Większość korzystających z suplementów nie przyjmuje do wiadomości, że suplementy diety nie mają jakiegokolwiek działania terapeutycznego, jednak w szczególności stosowane razem z lekami z lekami mogą indukować powikłania, w tym ciężkie, ze zgonami łącznie. W twierdzeniu tym nie ma sprzeczności, ponieważ suplementy pomimo

tego, że na próżno możemy poszukiwać ich efektu terapeutycznego, mogą indukować interakcje leki – pokarm, które najczęściej mają charakter interakcji farmakokinetycznych lub interakcji o typie sumowania działań niepożądanych. Obserwowane zjawisko patosuplementacji jest szczególnie widoczne w populacji geriatrycznej, a jej konsekwencją może być jatrogenizacja jak i inwalidyzacja pacjenta. W populacji senioralnej powinniśmy dążyć do oligofarmakoterapii, czyli takiej sytuacji gdzie jesteśmy pewni, że pacjent przyjmuje tylko te leki, których niezbędnie potrzebuje w odniesieniu do zasad medycyny opartej na faktach, z zastosowaniem zasady zero tolerancji dla leków zbędnych. Niestety mentalność preskrypcyjna wielu pacjentów i niestety także profe-

Tabela I. Najczęstsze przyczyny powikłań w farmakoterapii

Table I. The most common causes of complications in pharmacotherapy

Czynnik wpływający na ryzyko związane z farmakoterapią	Praktyczne znaczenie kliniczne
Związane z wiekiem zmiany w farmakokinetyce leków	Wraz z wiekiem dochodzi do zmian w zakresie profilu farmakokinetycznego, a zmiany te muszą być uwzględnione w procesie doboru racjonalnej farmakoterapii.
Farmakoterapia nieprawidłowo dobrana	Wynika często z bezrefleksyjnego stosowania standardów z ekstrapolacją na populację geriatryczną, bez uwzględnienia jej specyfiki.
Farmakoterapia nie kontekstowa	W przypadku wyboru leku dla pacjenta musimy uwzględnić nie tylko wskazania, ale i czynniki ryzyka wystąpienia powikłań, interakcji i wpływu innych istotnych czynników np. palenie papierosów, alkohol itp., gdy mogą one modyfikować stosunek korzyści do ryzyka stosowanej farmakoterapii.
Fragmentacja wielochorobowości przy podejmowaniu decyzji merytorycznej o wyborze leku	W praktyce mamy także do czynienia z interakcjami lek-choroba, a zatem decyzja o stosowaniu każdego leku musi być rozważana w pełnym spektrum wielochorobowości.
Powikłania farmakoterapii	W przypadku ich wystąpienia pierwszym etapem postępowania musi być modyfikacja stosowanej farmakoterapii. W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych, jeżeli pacjent jednocześnie przyjmuje suplementy diety należy je odstawić – brak monitorowania bezpieczeństwa stosowania suplementów diety.
Farmakoterapia inwalidyzująca	Występuje wtedy, gdy obraz powikłań polekowych ogranicza jakość życia pacjenta, powoduje niesprawność.
Interakcje farmakokinetyczne	Nie dotyczą tylko polifarmakoterapii, kiedy to jednocześnie stosowane leki mogą wzajemnie wpływać na swoją farmakokinetykę. Istotne są także interakcje leków z suplementami diety, pokarmami, sokami owocowymi i warzywnymi, napojami alkoholowymi czy paleniem papierosów.
Sumowanie działań niepożądanych jednocześnie stosowanych leków oraz leków i suplementów diety	Interakcje generujące powikłania w tym mechanizmie są coraz częstsze. Dotyczą one sytuacji, gdy jednocześnie mogą sumować, nawet potencjalizować profile działań niepożądanych, typowymi przykładami z praktyki są: hepatotoksyczność, nefrotoksyczność, tosadogenność czy uszkodzenie polekowe układu krwiotwórczego.
Patosuplementacja i interakcje z niej wynikające	Pacjent z wielochorobowością i wielolekowością może przyjmować tylko niezbędnie suplementy, jeżeli wskazania do suplementacji nie budzą wątpliwości.
Nieznajomość i/lub lekceważenie komunikatów bezpieczeństwa wydanych dla poszczególnych produktów leczniczych	Komunikat bezpieczeństwa wskazuje na ograniczenia w stosowaniu niektórych leków, wynikających z nowych danych o bezpieczeństwie. Najczęściej w praktyce spotykamy się z nieprawidłowym stosowaniem w tym zakresie: hydroksyzyny, metoklopramidu, tolperyzonu, fluorchinolonów, diklofenaku, trimetazydyny i escitalopramu.

sjonistów medycznych nie sprzyja jej propagowaniu, a przekonanie o tzw. lekach na stałe lub do stosowania przewlekłego jest często silniejsze niż zdrowy rozsądek. Konsekwencje są dolegliwe zarówno dla systemu opieki zdrowotnej – wzrost kosztów leczenia obejmujący nie tylko kwoty refundacji, ale także koszty leczenia powikłań, które wymagają wcale nierzadko hospitalizacji. Istotnym problemem są także kaskady przepisywania leków, które jatrogenizują pacjenta, a polegają na metodzie, w której, gdy wystąpią objawy niepożądane związane z farmakoterapią, to zamiast ją zmodyfikować, pacjentowi zapisuje się kolejny lek na ograniczenie objawów polekowych działań niepożądanych. W tabeli I zebrano najczęstsze przyczyny powikłań związanych z farmakoterapią, które występują u pacjenta w populacji geriatrycznej [1-4].

W pracy przedstawiliśmy najczęstsze powikłania jakie w praktyce zdarzają się w przypadku stosowania farmakoterapii u pacjenta geriatrycznego. Dane o interakcjach i powikłaniach pochodzą z rejestru prowadzonego przez Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie. W rejestrach tych występują pacjenci oceniani w pełnym spektrum wielochorobowości, a zatem reprezentują pacjentów, którzy każdego dnia odbywają wizyty w gabinetach lekarza POZ jak i specjaliści. Dane te są pełniejsze niż pochodzące z badań klinicznych, w których mamy liczne kryteria wyłączenia, w tym wyłączenia z powodu przyjmowanych leków, a to często uniemożliwia uzyskanie pełnego profilu interakcji jak i działań niepożądanych charakterystycznych dla danego leku.

Interakcje leków przeciwkrzepliwych nie będących antagonistami witaminy K (NOAC)

Do leków należących do tej grupy, które coraz częściej stosowane są u pacjentów z migotaniem przed-

sionków (AF) należą apiksaban, dabigatran oraz rywaroksaban. Leki te są traktowane jako bezpieczniejsza opcja w stosunku do antywitamin, co nie oznacza, że leki te nie są wolne od interakcji z innymi jednocześnie stosowanymi lekami w politerapii. 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 II zebrano informacje na temat profilu metabolicznego poszczególnych leków.

Tabela II. Profil metaboliczny poszczególnych NOAC
Table II. 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

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 przeciwkrzepliwych, co w konsekwencji może zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych w populacji pacjentów z AF. W tabelach III, IV i V zebrano najczęściej stosowane leki, które mogą zmieniać potencjał przeciwkrzepliwych 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 moni-

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

Table III. CYP3A4 inhibitors whose concomitant use with NOAC 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 ranolazyna werapamil

torowanie stanu pacjenta w celu zmniejszenia ryzyka powikłań [1,2,4,5].

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

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

amiodaron azytromycyna cyklosporyna diltiazem dronedaron felodypina itraconazol kaptopril	karwedilol ketokonazol koniwaptan klarytromycyna kwercetyna lopinawir ranolazyna werapamil
--	---

Tabela V. Induktory CYP3A4 i P-gp, których jednoczesne stosowanie z NOAC prowadzi do redukcji stężenia apixabanu, dabigatranu i rywaroksabanu w surowicy, zwiększając ryzyko nieskuteczności klinicznej w zakresie zapobiegania incydentom zakrzepowo- zatorowym

Table V. CYP3A4 and P-gp inducers whose concomitant use with NOACs leads to a reduction in serum concentrations of apixaban, dabigatran and rivaroxaban, increasing the risk of clinical ineffectiveness in preventing thromboembolic events

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

W gabinecie lekarskim w sytuacji, gdy u pacjenta musimy stosować polifarmakoterapię, należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko występowania polekowych działań niepożądanych, w szczególności, gdy pacjent jednoczesowo przyjmuje leki, które zebrano w tabeli VI.

Tabela VI. Jednocześnie stosowane z lekami z grupy NOAC produkty lecznicze na które należy zwrócić szczególną uwagę w aspekcie prewencji polekowych działań niepożądanych

Table VI. Drugs used concurrently with NOAC drugs that require special attention in terms of prevention of drug-related adverse reactions

Klarytromycyna Azytromycyna Atorwastatyna – w szczególności gdy dawka dobową wynosi 40 mg i więcej Wyciągi z miłorzębu japońskiego Diklofenak Omeprazol Karbamazepina Deksametazon

Aktualnie w grupie NOAC dostępnych jest coraz więcej leków odtwórczych. Warto przypomnieć, że decyzja o zamianie leków, które zawierają tożsamą substancję czynną jest decyzją terapeutyczną a nie handlową i przy jej podejmowaniu należy uwzględnić istotne praktyczne aspekty, które zebrano w tabeli VII [5,6].

Tabela VII. Czynniki, które należy uwzględnić podczas podejmowania decyzji o zamianie leków

Table VII. Factors to consider when making a decision to change medications

W badaniu biorównoważności uczestniczy probant a nie pacjent – pojedyncze podanie leków, nie występuje wielochorobowość	Brak podobieństwa z populacją senioralną – efekty z nakładania – zmiany w farmakokinetyce, wielochorobowość, często polifarmakoterapia.
Zmiany w farmakokinetyce leków w populacji senioralnej mogą wpływać na zmiany farmakokinetyce leków	Zmiany w zakresie perystaltyki i wydzielania w przewodzie pokarmowym może mieć wpływ na różnice we wchłanianiu różnych produktów leczniczych, nawet jeżeli mają tożsamą substancję czynną.
Przyjmowanie jednocześnie innych leków, które mogą wpływać na modyfikację farmakokinetyki NOAC	Leki mogą wpływać na wchłanianie NOAC z przewodu pokarmowego, w szczególności dotyczy to leków propulsywnych, leków indukujących dyspulsję np. leki antycholinergiczne, czy analgetyków opioidowych, które powoduje poopiodowe zaburzenia przewodu pokarmowego- efekt perystaltyki asynchronicznej.
Różnica w składzie substancji pomocniczych	Możliwe reakcje nietolerancji.
Wielochorobowość	Interakcje lek-choroby może wpływać na stosunek korzyść/ryzyko stosowanych leków.

Interakcje warfaryny

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 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. 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 [1,2,5-7].

Tabela VIII. Leki i suplementy diety nasilające działanie warfaryny

Table VIII. Drugs and dietary supplements that enhance the effect of warfarin

<p>Allopurynol Amiodaron Antybiotyki i chemioterapeutyki przeciwbakteryjne (amoksycylina, azytromycyna, cefaleksyna, cefuroksym, ciprofloksacyna, klarytromycyna, erytromycyna, roksyromycyna, doksycyklina, lewofloksacyna, moksyflokscacyna, norfloksacyna, metronidazol) Kotrimoksazol Leki przeciwgrzybicze (itakonazol, w mniejszym stopniu flukonazol oraz mikonazol stosowany miejscowo) Fenofibrat 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 digoksyne 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)</p>

Tabela IX. Interakcje warfaryny z lekami roślinnymi

Table IX. Warfarin interactions with herbal medicines

Nasilenie działania warfaryny, leki roślinne zawierające w swoim składzie wyciągi z:	Oslabienie działania warfaryny, leki roślinne zawierające w swoim składzie wyciągi z:
<p>żurawiny imbiru granatu (Punica granatum) rumianku miłorzębu japońskiego czosnku żeńszenia grapefruita diabelskiego korzenia (Harpagophytum) kolcowoju liścia boldo kozieradki pospolitej pietruszki nostrzyka dyni koniczyny łąkowej palmy sabałowej</p>	<p>soi dziurawca szałwi czerwonej zielonej herbaty jeżówki purpurowej</p>

W praktyce należy zwrócić także uwagę na pacjentów przyjmujących oprócz warfaryny moklobemid i kwetiapinę. Te obydwa leki mogą nasilać działanie przeciwzakrzepowe warfaryny, a także acenokumarolu, interakcje te mają coraz większe znaczenie praktyczne w związku z coraz szerszymi wskazaniami do stosowania kwetiapiny.

Interakcje amiodaronu

Amiodaron jest stosowany w najczęściej występującej arytmii diagnozowanej u pacjentów w populacji senioralnej jaką jest migotanie przedsionków. W praktyce często zapomina się o znacznym ryzyku interakcji amiodaronu z innymi jednocześnie stosowanymi lekami. Warto przypomnieć, że amiodaron jest meta-

bolizowany w wątrobie przy udziale 2 izoenzymów cytochromu P450 – 3A4 i 2C8. Nie zaleca się jego jednoczasowego stosowania z lekami będącymi silnymi inhibitorami CYP3A4 [1,2,5,6].

Równocześnie amiodaron jest inhibitorem P-gp, CYP1A2, CYP 2C19, CYP2D6 oraz CYP 3A4, z tego powodu jego stosowania 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.

W tabeli X zebrano leki, w połączeniu z którymi amiodaron hamując ich metabolizm zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań.

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

Table X. The most important drugs whose concentration may be increased when used concomitantly with amiodarone

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 Nebiwolol 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 XI. Istotne interakcje leków u pacjenta z AF stosującego amiodaron

Table XI. Significant drug interactions in AF patient 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	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

Z praktyki i specyfiki stosowania farmakoterapii u pacjenta z migotaniem przedsionków należy zwrócić szczególną uwagę na interakcje, które opisano w tabeli XI [7-11].

Stosowanie paracetamolu, a ryzyko powikłań w populacji senioralnej

Paracetamol jest nadal często stosowany w sposób nieoptymalny w terapii bólu. Może powodować w terapii skojarzonej interakcje i są to głównie interakcje farmakokinetyczne, z których najistotniejsze zebrano w tabeli XII [1-3].

Warto przypomnieć, że paracetamolu nie należy stosować w bólu zapalnym i trzewnym, co wynika wprost z profilu farmakokinetycznego tego leku. Stosowanie w bólu zapalnym zwiększa ryzyko wystąpienia sensytyzacji obwodowej. Z kolei w przypadku podawania paracetamolu w bólu trzewnym, konsekwencją jego stosowania może być wystąpienie powikłania pod postacią hiperalgezji trzewno-trzewnej.

Interakcje tramadolu

Z uwagi na częste stosowanie tramadolu u pacjentów z bólem w populacji polskiej należy zwrócić uwagę na częste interakcje farmakokinetyczne z innymi jednocześnie stosowanymi lekami. Warto przypomnieć, że tramadol jest metabolizowany w procesie N- i O-demetylacji oraz sprzęgania produktów

O-demetylacji z kwasem glukuronowym. Za efekt analgetyczny odpowiada O-demetylotramadol – główny metabolit tramadolu powstający przy udziale CYP2D6 (11,16,17). Jest 2–4 razy silniejszy od substancji macierzystej. Izoenzym 2D6 jest polimorficzny, a jego genetycznie uwarunkowana odmiana może skutkować niepełną funkcją, którą obserwuje się u ok. 20% osób populacji kaukaskiej – poor metabolizers, lub też nadmierną aktywnością u tzw. ultrarapid metabolizers. U osób słabo metabolizujących nie dochodzi do przekształcenia tramadolu w aktywny metabolit i tym samym analgetyczna skuteczność tego leku jest obniżona, natomiast u osób szybko metabolizujących mogą z kolei wystąpić objawy toksyczne – nawet po niskiej dawce opioidu. Osłabienie efektu analgetycznego tramadolu w przypadku równoczesnego stosowania ondansetronu (lek przeciwwymiotny, antagonist receptorów 5-HT₃) tłumaczy się przede wszystkim antagonizmem ondansetronu w stosunku do receptorów serotoninowych 5-HT₃, natomiast w przypadku równoczesnego podawania karbamazepiny, która jest silnym induktorem CYP3A4, nasileniem przemiany tramadolu do nieaktywnego metabolitu N-desmetylotramadolu. W tabelach XIII i XIV zebrano inhibitory CYP2D6 i induktory CYP3A4, które w istotny niekorzystny sposób mogą modyfikować metabolizm tramadolu, zmniejszając skuteczność analgetyczną, natomiast eskalując ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [1-3,6,10].

Tabela XII. Najistotniejsze interakcje paracetamolu

Table XII. The most important interactions of paracetamol

Lek/grupa leków indukujących interakcje z paracetamolem	Konsekwencje kliniczne interakcji
inhibitory CYP1A2, szczególnie ciprofloksacyna	zahamowanie metabolizmu paracetamolu, wzrost ryzyka hepatotoksyczności
warfaryna, acenokumarol	wzrost ryzyka krwawień
diuretyki pętłowe	zmniejszenie efektu diuretycznego, paracetamol redukuje aktywność reninową osocza
Leki będące induktorami CYP3A4 np. karbamazepina, deksametazon	Indukcja CYP3A4 powoduje aktywację toru metabolicznego do N-acetylo-p-benzochinoniminy o istotnym działaniu hepatotoksycznym

Tabela XIII. Inhibitory CYP2D6 o istotnym znaczeniu praktycznym w aspekcie indukowania interakcji farmakokinetycznych z tramadolem

Table XIII. CYP2D6 inhibitors of significant practical importance in terms of inducing pharmacokinetic interactions with tramadol

Bupropion Celekoksyb Chlorprotiksen Difenhydramina Fluoksetyna Haloperidol Hydroksyzyna Metoklopramid	Paroksetyna Sertralina Tiklopidyna Różeniec górski Zeńszeń Ostropest plamisty np. Sylimarol Kurkumina
--	---

Tabela XIV. Leki będące induktorami izoenzymu CYP3A4, które zmieniając metabolizm tramadolu, mogą prowadzić do ograniczenia efektu analgetycznego i zwiększenia ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych

Table XIV. Drugs that are inducers of the CYP3A4 isoenzyme, which by changing the metabolism of tramadol may lead to a reduction of the analgesic effect and an increased risk of adverse events

Aprepitant deksametazon karbamazepina modafinil omeprazol pioglitazon prednizon ryfampicyna wyciągi z Dziurawca wyciągi z Jeżówki purpurowej

Inhibitory CYP2D6 w praktyce powodują mniejszą skuteczność analgetyczną i zwiększają ryzyko nasilenia nudności i wymiotów. Z kolei induktory CYP3A4 zwiększają ryzyko wystąpienia drgawek, a ryzyko to jest szczególnie u pacjentów w populacji senioralnej. Warto także przypomnieć, że u pacjentów stosujących tramadol nie należy podawać omeprazolu z uwagi na fakt, że lek jest induktorem CYP3A4. Zgodnie z danymi dotyczącymi interakcji, leki hamujące CYP3A4, takie jak ketokona-

zol czy klarytromycyna, mogą hamować metabolizm tramadolu przez N-demetylację i prawdopodobnie metabolizm aktywnego O-demetylotramadolu. Metabolizm tramadolu hamuje również metoklopramid, który osłabia jego działanie przeciwbólowe. Około 85% wchłoniętego leku jest metabolizowane w wątrobie i wydalane z moczem (90%) oraz kałem (10%). U pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby okres półtrwania tramadolu może być nieznacznie wydłużony. Z oddziaływaniem tramadolu na układ monoamin wiąże się ryzyko wystąpienia potencjalnie zagrażającego życiu zespołu serotoninowego u chorych otrzymujących tramadol w skojarzeniu z takimi lekami, jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotonininy (selective serotonin reuptake inhibitor – SSRI), SNRI, dekstrometorfanem, linezolidem, a także i inhibitorami MAO. Tramadol może również nasilać działanie innych leków wykazujących efekty serotoninergiczne, takich jak SSRI, inhibitory wychwytu zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (serotonin norepinephrine reuptake inhibitor – SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD), leków przeciwpsychotycznych. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tramadolu i pochodnych kumaryny ze względu na ryzyko niekontrolowanego wzrostu INR i wystąpienia wybroczyn oraz krwawień u pojedynczych pacjentów [4,6,8,9,11].

Najistotniejsze interakcje o znaczeniu praktycznym zebrano w tabeli XV.

Tabela XV. Najczęstsze występujące w praktyce interakcje tramadolu u pacjentów leczonych z powodu bólu i ich konsekwencje kliniczne

Table XV. The most common interactions of tramadol in patients treated for pain and their clinical consequences

tramadol	lek indukujący potencjalną interakcję z analgetykami opioidowymi	konsekwencja kliniczna interakcji
tramadol	leki hamujące aktywność CYP2D6, uczestniczący w metabolizmie tramadolu- metoklopramid, fluoksetyna, bupropion, paroksetyna, haloperidol, metadon, kwas walproinowy	zmniejszenie efektu analgetycznego tramadolu
tramadol	SSRI, SNRI, dekstrometorfan	ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego
tramadol	mirtazapina, setrony – antagonizm w stosunku do receptora 5-HT3	redukcja efektu analgetycznego tramadolu, ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego
tramadol	karbamazepina	indukcja metabolizmu leku do N-demetylotramadolu, brak efektu analgetycznego, wzrost ryzyka wystąpienia drgawek
tramadol	leki obniżające próg drgawkowy- bupropion, winpocetyna, karbamazepina, imipenem, fluorochinolony stosowane systemowo, kwas traneksamowy	wzrost ryzyka wystąpienia drgawek

Gliklazyd

Pochodne sulfonilomocznika (SM) znajdują się w zaleceniach dotyczących leczenia cukrzycy. Należą one do grupy leków efektywnych dlatego, że powodują poprawę parametrów laboratoryjnych u pacjentów z cukrzycą, ale kosztem tej poprawy jest niestety znaczne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o niekorzystnym profilu, szczególnie w populacji geriatrycznej. Dlatego też w określaniu miejsca poszczególnych leków w terapii zawsze należy określić stosunek korzyści terapeutycznych jednak w kontekście ryzyka. Tym bardziej, że jednymi najistotniejszych czynników, które mogą modyfikować stosunek korzyść/ryzyko w farmakoterapii zaliczamy wiek pacjenta oraz polifarmakoterapię. **Głównym problemem stosowania SM, w tym gliklazydu** jest występowania hipoglikemii [1,2,6,9]. W populacji senioralnej hipoglikemia to wzrost ryzyka zaburzeń ze strony OUN jak i wzrost ryzyka upadków ze wszelkimi ich konsekwencjami. Dlatego też należy unikać łączenia SM z innymi lekami, które jako działanie niepożądane mogą indukować hipoglikemię, zebrano je w tabeli XVI.

Tabela XVI. Leki, które jako działanie niepożądane mogą powodować hipoglikemię

Table XVI. Drugs that may cause hypoglycemia as an adverse effect

Insulina Fluorochinolony – ryzyko wzrasta, gdy u pacjenta występują zaburzenia funkcji nerek Klarytromycyna Fenofibrat – w szczególności w przypadku skojarzenia z pochodnymi SM Imatynib Erlotynib Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny – fluoksetyna, sertralina Wenlafaksyna
--

Tabela XVII. Leki, których stosowanie jednocześnie z gliklazydem zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii

Table XVII. Drugs whose simultaneous use with gliclazide increases the risk of hypoglycemia

Leki hamujące aktywność CYP2C9	Leki hamujące aktywność CYP2C19
Amiodaron Fluoksetyna Omeprazol Neuroleptyki pochodne fenotiazyny Sertralina Tamoksifen Walproiniany	Fluoksetyna Flukonazol Omeprazol Tiklopidyna Walproiniany

Gliklazyd ulega metabolizmowi wątrobowemu przy udziale CYP2C9 i CYP2C19, dlatego też ryzyko wystąpienia hipoglikemii wzrasta, gdy w politerapii gliklazyd jest stosowany jednocześnie z lekami zebranymi w tabeli XVII [6,8,9].

W trakcie stosowania gliklazydu i innych SM należy unikać niektórych skojarzeń leków w polifarmakoterapii zebrano je w tabeli XVIII.

Tabela XVIII. Niezalecane skojarzenia SM w populacji senioralnej, z uwagi na wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych

Table XVIII. Not recommended SU combinations in the elderly population due to the increased risk of adverse events

SM + leki indukujące hipoglikemię – wzrost ryzyka upadku oraz upośledzenie sprawności psychofizycznej prowadzących pojazdy
SM + leki indukujące hipotonię i hipotensję – wzrost ryzyka upadku oraz upośledzenie sprawności psychofizycznej prowadzących pojazdy
SM+ leki indukujące zawroty głowy – wzrost ryzyka upadku oraz upośledzenie sprawności psychofizycznej prowadzących pojazdy

Podczas stosowania gliklazydu obserwowano zwiększenie aktywności enzymów indykatorowych wątroby. Zaburzenia czynności wątroby oraz zapalenie wątroby zwykle ustępują po odstawieniu leku, natomiast w pojedynczych przypadkach prowadziły do zagrażającego życiu uszkodzenia wątroby. Nie należy kojarzyć pochodnych SM z innymi lekami, które zwiększają ryzyko wystąpienia hepatopatii polekowej. Lek też może indukować powikłania pod postacią bólu krzyża i bólu stawów.

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. Red. Woron J, Siwek M. Interakcje leków w praktyce lekarza specjalisty i POZ, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2024.
3. Woron J, Siwek M, Wojtasik- Bakalarz K, Gupało J. Interakcje leków stosowanych w farmakoterapii bólu. Aspekty wyłącznie praktyczne. Medical Education, Warszawa 2024.
4. Woron J, Siwek M, Wasik A. Interakcje leków w psychiatrii, Asteriamed Gdańsk 2019.
5. Ed. Kaski JC, Kjeldsen KP. The ESC Handbook on Cardiovascular Pharmacotherapy, Oxford University Press, 2019.
6. Hansten PD, Horn JR. The Top 100 Drug Interactions. H&H Publications 2019.
7. Ed. Mavilia MG, Wu GY. Handbook of GI Pharmacotherapeutics. Humana Press, Switzerland 2021.
8. Bazire S. Psychotropic Drug Directory. Lloyd-Reinhold Publications, London 2021.
9. Shear NH. Drug Eruption & Reaction Manual. CRC Press, Boca Raton 2023.
10. Red. Siwek M., Woron J. Działania niepożądane i powikłania leczenia psychotropowego, Medical Education, Warszawa 2024.
11. www.urpl.gov.pl/produktylecznicze/komunikatybezpieczenstwa.