

Jak uniknąć interakcji lekowych? Pomocne wskazówki

Nie można liczyć, że elektroniczne systemy weryfikujące zalecenia lekarskie (electronic prescribing systems) wyłapią wszystkie możliwe interakcje lekowe. W artykule w skrótej formie pokazano, jak zminimalizować ich ryzyko.

Opis przypadku

John L., 63-letni mężczyzna, ze względu na hipercholesterolemię i nadciśnienie tętnicze stosujący losartan (40 mg/24h) i ramipryl (5 mg/24h), trafił do szpitala z powodu napadu migotania przedsionków. Po trzech dniach został wypisany z zaleceniem przyjmowania amiodaronu (200 mg/24h). Po miesiącu został ponownie przyjęty, tym razem z powodu nasilającego się osłabienia i bólu mięśni ud oraz ciemnego zabarwienia moczu. Stwierdzono u niego zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginowej i alaninowej w surowicy (wartość 10-krotnie przewyższająca górną granicę normy) oraz zwiększone stężenie mioglobiny w surowicy i moczu.

Interakcje lekowe są częstą przyczyną zgłoszeń na izby przyjęć i do szpitalnych oddziałów ratunkowych, a także hospitalizacji. Zaburzenia mogą dotyczyć różnych układów, a do poważniejszych powikłań należą miopatia, zaburzenia gospodarki elektrolitowej, krwawienie z przewodu pokarmowego, uszkodzenie wątroby, upośledzenie czynności nerek, zmiany ciśnienia tętniczego krwi lub rytmu serca.¹⁻³

Wielu, jeśli nie większości, interakcji lekowych i związanych z nimi powikłań można jednak uniknąć dzięki zachowaniu ostrożności oraz zastosowaniu odpowiednich narzędzi.

Najważniejszymi czynnikami ryzyka są polipragmazja i wiek

Im więcej leków stosuje pacjent, tym oczywiście większe jest ryzyko klinicznie istotnych interak-

cji lekowych. W jednej z analiz wykazano, że interakcje lekowe występują u 13% pacjentów stosujących 2 leki, u prawie 40% przyjmujących 5 leków i u ponad 80% chorych stosujących co najmniej 7 leków.⁴

Poza polipragmazją ważnym niezależnym czynnikiem ryzyka niepożądanych interakcji lekowych jest wiek.⁵ U osób starszych często zmienione są parametry farmakodynamiczne i farmakokinetyczne. Stwierdza się u nich wolniejszy pasaż jelitowy, zmniejszone wchłanianie z przewodu pokarmowego, osłabiony metabolizm wątrobowy i czynność mitochondrialną, zmniejszony klirens nerkowy oraz odmienne proporcje całkowitej wolemii i zawartości tkanki tłuszczowej.⁶ Starzenie się jest związane z postępującym osłabieniem większości mechanizmów homeostatycznych organizmu oraz zmianami we wrażliwości receptorów na aktywację, choć wiek, w którym pojawiają się te zmiany, jest kwestią indywidualną.⁷

Osoby starsze są zatem, z racji wieku lub polipragmazji, szczególnie zagrożone skutkami niepożądanych interakcji lekowych. W jednej z ostatnich publikacji na ten temat w oparciu o retrospektywną analizę ustalono, że interakcje lekowe stanowią zagrożenie dla 25% pacjentów w podeszłym wieku leczonych ambulatoryjnie.⁸

Bardzo młode osoby (dzieci <5 r.ż.) są również w większym stopniu zagrożone interakcjami lekowymi z powodu niedojrzałości wątrobowego układu enzymatycznego.^{5,9,10} Pozostałe czynniki

Ignazio Grattagliano, MD,¹
Piero Portincasa, MD, PhD,²
Gaetano D'Ambrosio, MD,¹
Vincenzo O. Palmieri, MD,²
Giuseppe Palasciano, MD²

¹ Italian College of General Practitioners, University of Bari, Włochy

² Department of Internal and Public Medicine, University of Bari, Włochy

Avoiding drug interactions:
Here's help

The Journal of Family Practice
2010;6(59):322-329

Tłum. dr n. med. Iwona
Korzeniewska-Rybicka

Tabela 1. Czynniki ryzyka interakcji lekowych^{3-5,8,9}

Czynniki ryzyka	Możliwy skutek
Stany ostre (tj. odwodnienie, zakażenie, upojenie alkoholowe)	Zwiększone stężenie leku we krwi, nasilony katabolizm, zahamowanie aktywności enzymów wątrobowych
Wiek (dzieci <5 r.ż. i osoby w podeszłym wieku)	Zmniejszony wątrobowy klirens leków (ich kumulacja)
Zaburzenia czynności nerki lub wątroby	Zmniejszony całkowity klirens leków (kumulacja leków i ich metabolitów)
Leki o wąskim wskaźniku terapeutycznym	Zwiększone ryzyko działań niepożądanych zależnych od dawki
Płeć żeńska	Zmniejszona aktywność metaboliczna, oddziaływania z hormonami płciowymi
Zaburzenia metaboliczne i endokrynne (np. stłuszczenie wątroby, otyłość, niedoczynność tarczycy)	Zmieniony metabolizm wątrobowy, zwiększona objętość dystrybucji, nasilone ryzyko akumulacji cząsteczek hydrofobowych
Polipragmazja (≥3 leki)	Zwiększone ryzyko interakcji metabolicznych lub farmakodynamicznych
Farmakogenetyka	Zmieniona aktywność metaboliczna (kumulacja leków i ich metabolitów)

ryzyka to: choroby zakaźne i inne ostre stany, zaburzenia metaboliczne i endokrynne oraz stosowanie leków o wąskim wskaźniku terapeutycznym (tab. 1). Kobiety są bardziej narażone na interakcje lekowe niż mężczyźni, co jest skutkiem wolniejszego metabolizmu i wpływu zmiennych stężeń hormonów płciowych.^{3-5,8,9} Za wiele przypadków interakcji lekowych mogą odpowiadać odmienności farmakogenetyczne i coraz więcej prac koncentruje się na wyłonieniu grup pacjentów z największym ryzykiem interakcji.

Brak koordynacji w opiece nad pacjentem również zwiększa ryzyko

Istotnym czynnikiem ryzyka interakcji lekowych jest przyjmowanie leków przepisywanych przez wielu lekarzy.⁹ Jedna kobieta może być jednocześnie pacjentką endokrynologa, ginekologa i lekarza rodzinnego, a leki kupować w różnych aptekach, w tym przez internet. Zagrożenie jest tym większe, im więcej stosowanych leków i odwiedzanych lekarzy.

Aby ograniczyć ryzyko interakcji lekowych, należy zalecać pacjentom realizowanie recept w jednej aptece, a podczas zbierania wywiadu lekarskiego skrupulatnie dowiedzieć się o wszystkie stosowane przez nich leki.

Nie masz pewności, jakie leki pacjent przyjmuje? Sam dokonaj ich przeglądu

Należy zawsze pytać pacjenta o wszystkie przyjmowane leki i ich dawki – także o leki dostępne bez recepty, na przykład stosowane z powodu przeziębienia, preparaty z zakresu medycyny komplementarnej czy alternatywnej, w tym leki pochodzenia roślinnego, witaminy i suplementy diety. Pacjenci rzadko wspominają o środkach leczniczych, które pozyskują bez recepty, czasem wręcz nie

traktują ich jako leków. Jednak mogą one wchodzić w niekorzystne interakcje z wieloma innymi lekami.¹¹⁻¹³

Pacjentów niepamiętających wszystkich leków, które przyjmują, i ich dawkowania należy poprosić, aby przynieśli je na następną wizytę.¹⁴⁻¹⁵

Działania ograniczające ryzyko interakcji lekowych Stosowanie specjalnych programów komputerowych

Dostępnych jest wiele bezpłatnych lub tanich programów komputerowych, które wykrywają możliwe interakcje lekowe. Należy jednak pamiętać, że choć korzystanie z nich z pewnością zmniejsza ryzyko,¹⁶⁻¹⁸ nie są one w stanie wykryć wszystkich interakcji i zapobiec możliwym powikłaniom na tym tle. [Polscy lekarze mogą skorzystać z wyszukiwarek interakcji dostępnych na stronach internetowych, np. <http://bil.aptek.pl/servlet/interakcje/list> – przyp. red.]

Ograniczenia

Niestety, niektóre programy nie rozróżniają interakcji klinicznie istotnych od nieistotnych, co sprawia, że lekarze zaczynają ignorować nawet bardzo ważne ostrzeżenia.¹⁹ Innym problemem jest to, że choć większość programów bezbłędnie identyfikuje możliwy zakres interakcji między dwoma lekami, tylko nieliczne są w stanie dokonać pełnej analizy w zakresie terapii wielolekowych. Co więcej, musimy mieć świadomość, że o wielu interakcjach nie wiemy, nie zostały one bowiem jeszcze opisane. Zatem, jeśli nie stwierdzamy znanych interakcji, nie oznacza to, że na pewno one nie wystąpią.

Zmniejszenie liczby zleconych leków

Ograniczenie liczby leków do niezbędnego minimum w znacznym stopniu zmniejsza ryzyko interakcji. Jeśli jest to możliwe,

Tabela 2. Klinicznie istotne interakcje lekowe^{21,22}

Połączenie leków (skutek)

Allopuryinol i kaptopryl (nasilenie działania allopuryinolu)
Leki przeciwdepresyjne (inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, inhibitory MAO) i leki przeciwpadaczkowe (nasilenie działania leków przeciwdepresyjnych)
Klopidogrel i omeprazol lub ezomeprazol (osłabienie działania klopidogrelu)
Erytromycyna i karbamazepina (nasilenie działania karbamazepiny)
Erytromycyna i terfenadyna (nasilenie działania terfenadyny)
Ketokonazol i inhibitory pompy protonowej (osłabienie biodostępności ketokonazolu po zastosowaniu doustnym)
Lewodopa i metoklopramid (nasilenie działania lewodopy)
Inhibitory MAO i opioidy (nasilenie działania obu grup leków)
Azotany i inhibitory fosfodiesterazy typu 5 [tj. sydenafil, tadalafil, wardenafil – przyp. red.] (nasilenie działania obu grup leków)
Doustne środki antykoncepcyjne i penicyliny, fenobarbital lub tetracykliny (osłabione działanie środków antykoncepcyjnych)
Fenobarbital i symwastatyna* (osłabione działanie symwastatyny)
Chinolony i związki zawierające kationy (osłabienie wchłaniania i działania chinolonów)
Repaglinid i diltiazem (nasilone działanie repaglinidu)
Symwastatyna* lub lowastatyna i amiodaron lub itrakonazol (nasilone działanie statyn)
Teofilina i cymetydyna lub cyprofloksacyna (nasilenie działania teofiliny)

*Pełna lista leków wchodzących w interakcje z symwastatyną znajduje się na stronie amerykańskiej Food and Drug Administration.²⁸

zamiast kilku leków należy stosować jeden skuteczny w kilku rozpoznanych chorobach. Na przykład u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym i hiperurykemią zastosuj losartan zamiast skojarzenia innych leków przeciwnadciśnieniowych z allopurinolem.

Dostosowanie schematu dawkowania

Leki mogą wchodzić w interakcje farmakokinetyczne, na przykład związane z wpływem na wchłanianie z przewodu pokarmowego lub na czas pasażu jelitowego. Na przykład chinolony nie powinny być łączone z preparatami zawierającymi kationy, może bowiem dojść do chelatowania tych chemioterapeutyków i zaburzeń ich wchłaniania z przewodu pokarmowego. Jeśli konieczne jest stosowanie leków z obu grup, należy zachować co najmniej 2-godzinny odstęp między nimi.²⁰ Można także rozważyć okresowe zaprzestanie przewlekłego leczenia, jeśli zagrażają interakcje z niezbędnym lekiem, który będzie stosowany tylko przez krótki czas.

Wybór innego leku lub grupy leków

Niektórych grup leków bezwzględnie nie wolno łączyć, bowiem ryzyko ciężkich powikłań z powodu interakcji jest wtedy zbyt duże. Na przykład zastosowanie azotanów i inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 [tj. sydenafilu, tadalafilu lub wardenafilu – przyp. red.] prowadzi do znacznego rozkurczu naczyń, a co za tym idzie do głębokiej i trudnej do korekcji hipotonii. Pewne grupy leków, takie jak inhibitory cholinoesterazy i leki przeciwnadciśnieniowe (inhibitory ACE, sartany, β -adrenolityki i tiazidy) [należy jednak pamiętać, że β -adrenolityki mogą wchodzić w interakcje z wieloma lekami – przyp. red.] mają mały potencjał wywoływania interakcji z innymi grupami.²¹

Często jednak leki z tej samej grupy farmakologicznej różnią się potencjałem wywoływania interakcji. Wówczas należy dobrać najbezpieczniejszy pod tym względem lek z grupy (tab. 2). Dla

leczonego karbamazepiną pacjenta lepszym lekiem z grupy antybiotyków makrolidowych jest azytromycyna niż erytromycyna, ponieważ erytromycyna hamuje metabolizm karbamazepiny w wątrobie i przez to podnosi stężenie tego leku przeciwdrgawkowego, natomiast azytromycyna nie ma takiego działania.²²

Jak jest metabolizowany lek?

Interakcje lekowe mogą powstawać na podłożu oddziaływań farmakodynamicznych lub farmakokinetycznych. Interakcje farmakodynamiczne wynikają z działania leków na ten sam receptor, narząd lub z interferencji na poziomie organizmu, a więc pewnych procesów fizjologicznych. Interakcje farmakokinetyczne mogą powstawać na etapie wchłaniania, wiązania z białkami, metabolizmu lub wydalania z organizmu.²³ Jak już wspomniano, zmiany farmakodynamiki i farmakokinetyki związane z wiekiem przyczyniają się do częstszego występowania interakcji lekowych u pacjentów w podeszłym wieku.

Biotransformacja większości leków zachodzi w wątrobie, głównie z udziałem układu izoenzymów związanych z cytochromem P450 (CYP450).²³ Układ CYP składa się z wielu rodzin, obejmujących ponad 100 różnych enzymów, ale za biotransformację leków odpowiedzialnych jest zaledwie kilka z nich.²³ Niektóre izoenzymy układu CYP występują w różnych postaciach uwarunkowanych genetycznie, co również zwiększa zagrożenie interakcjami lekowymi u niektórych pacjentów.

Transportowy system błonowy glikoproteiny P, od którego zależy wchłanianie leków, ma także wpływ na występowanie działań niepożądanych. Aktywatory i inhibitory białka P służą jako narzędzie badawcze do określenia, czy kumulacja leku lub jego toksycznych metabolitów prowadzi do powikłań polekowych.¹⁰

Aby zapobiegać interakcjom, należy przeanalizować mechanizmy działania i parametry farmakokinetyczne leków, które mają

Tabela 3. Twój pacjent stosuje warfarynę? Unikaj zalecania mu następujących leków^{10,20,23}

Grupa leków: lek

Antyarytmiczne: amiodaron, propafenon

Przeciwbakteryjne: cyprofloksacyna, kotrymoksazol, metronidazol, ryfampicyna

Przeciwpadaczkowe: karbamazepina, kwas walproinowy

Przeciwdepresyjne: fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina, trazodon

Przeciwcukrzycowe: chlorpropamid

Przeciwgrzybicze: flukonazol, itraconazol, mykonazol

Przeciwmalaryczne: chinidyna

Przeciwnowotworowe: azatiopryna, fluorouracyl, flutamid, ifosfamid, tamoksyfen

Antyagregacyjne: tyklopidyna

Neuroleptyki: klozapina

Moczopędne: spironolakton

Stosowane w chorobach przewodu pokarmowego: cymetydyna, ezomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, ranitydyna

Stosowane w dniu moczanowej: allopuryinol

Hipolipemizujące: atorwastatyna, cholestyramina, ezetymib, fenofibrat, fluwastatyna, gemfibrozyl, lowastatyna, prawastatyna, symwastatyna

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: celekoksyb, diklofenak, indometacyna, ketoprofen, ketorolak, kwas acetylosalicylowy, naproksen,

piroksykam, sulindak

Leki stosowane w zakrzepicy: heparyna, tkankowy aktywator plazminogenu

Tyreostatyczne: tiamazol, propylotiouracyl

Urykozuryczne: sulfinyprazon

być zastosowane łącznie. Czasem trzeba zastosować inny lek lub przed włączeniem leku planowanego całkowicie zmodyfikować wcześniejszą terapię.

Opis przypadku

Po ponownym przyjęciu Johna L. do szpitala zaprzestano stosowania u niego zarówno lowastatyny, jak i amiodaronu i rozpoczęto nawadnianie z wywołaniem forsowanej alkalicznej diurezy. Po

tygodniu objawy ustąpiły i wkrótce pacjenta wypisano ze szpitala. Po miesiącu doszło do normalizacji wyników badań krwi. Ciężkie powikłania, jakie u niego wystąpiły, były skutkiem interakcji między lowastatyną, metabolizowaną głównie z udziałem izoenzymu CYP3A4, a amiodaronem, który jest inhibitorem tego enzymu. (Warto pamiętać, że statyny, które są substratami izoenzymu CYP3A4, mają istotny potencjał wchodzenia w interakcje także z innymi lekami, takimi jak cyklosporyna, pochodne morfiny, ketokonazol czy amiodaron).

Powikłań można byłoby łatwo uniknąć, gdyby lekarze włączający do leczenia amiodaron byli świadomi interakcji farmakokinetycznej z lowastatyną i zamienili ją na statynę niemetabolizowaną przez izoenzym CYP3A4, na przykład prawastatynę.

Zalecenia praktyczne

Zbierając wywiad lekarski, dowiedz się o wszystkie stosowane przez pacjenta leki, w tym te dostępne bez recepty, preparaty pochodzenia roślinnego, witaminy, suplementy diety. **(A)**

Sprawdź (na przykład za pomocą odpowiednich programów komputerowych) możliwe interakcje lekowe. **(A)**

Rozważ dostosowanie dawki lub czasowe zaprzestanie stosowania leków przewlekle przyjmowanych przez chorego, jeśli mogą one wchodzić w interakcje z lekiem, który zlecasz, a nie ma dla niego żadnej alternatywy. **(B)**

Siła zaleceń (SOR – *strength of recommendation*)

A Zalecenia bezpośrednio oparte na danych z badań z randomizacją

B Zalecenia oparte na badaniach z grupą kontrolną bez randomizacji lub przeniesieniu danych z badań z randomizacją

C Zalecenia oparte na wspólnym stanowisku ekspertów, doświadczeniu klinicznym, opiniach, opisach przypadków

Specjalne ostrzeżenie przed antagonistami witaminy K

Leki, które mają szczególnie duży potencjał powodowania ciężkich powikłań na skutek interakcji lekowych, zwłaszcza warfaryna (jako przykład antagonistów witaminy K), wymagają szczególnej ostrożności podczas stosowania [dotyczy to również acenokumarułu – przyp. red.]. Metabolizm warfaryny i jej działanie przeciwzakrzepowe mogą być znacząco zmienione, jeśli jednocześnie stosowane są leki o dużym powinowactwie do białka transportowego P lub izoenzymów układu CYP.²⁴ Ponieważ warfaryna ma wąski wskaźnik terapeutyczny, a liczne leki mogą wpływać na jej parametry farmakokinetyczne, nie należy stosować takich połączeń (tab. 3), o czym powinni wiedzieć zarówno lekarze zlecający, jak i pacjenci otrzymujący ten lek.²⁴ Niestety, warfaryna jest częstą przyczyną hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań będących skutkiem interakcji lekowych, co dotyczy zwłaszcza pacjentów w podeszłym

wieku i tych, którzy jednocześnie przyjmują niesteroidowe leki przeciwzapalne lub makrolidy – dwie z wielu grup leków, których należy unikać u osób stosujących warfarynę.²⁴

Inne połączenia lekowe, na które powinno się uważać

Śród licznych interakcji lekowych o znaczeniu klinicznym (tab. 2) warto szczególnie zapamiętać następujące:

Klopidogrel + niektóre inhibitory pompy protonowej. Takie połączenie znacząco zwiększa ryzyko ponownego zawału mięśnia sercowego.²⁵ Jest to skutkiem hamowania aktywności izoenzymu CYP2C19 przez niektóre inhibitory pompy protonowej, a przez to osłabienia przekształcania klopidogrelu, który jest prolekiem, w jego aktywną postać. W przypadku takiej interakcji osłabione jest zatem działanie antyagregacyjne klopidogrelu. Najnowsze analizy wskazują jednak, że nie ma konieczności unikania wszystkich inhibitorów pompy protonowej podczas stosowania klopidogrelu, a zakaz ten dotyczy wyłącznie omeprazolu i ezomeprazolu.²⁶

Doustne środki antykoncepcyjne + penicyliny, fenobarbital lub tetracykliny. Każdy z wymienionych leków zmniejsza skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych i kobiety stosujące te preparaty łącznie powinny być uprzedzone o konieczności dodatkowego zabezpieczenia przed ciążą.

Fenobarbital + symwastatyna. Fenobarbital (aktywator CYP3A4) może zmniejszać skuteczność symwastatyny.

Repaglinid + diltiazem. Diltiazem blokuje metabolizm repaglinidu (substratu izoenzymu CYP3A4), a przez to nasila ryzyko hipoglikemii.

Symwastatyna + amiodaron lub itrakonazol. Każdy z tych leków, a zwłaszcza amiodaron, zwiększa ryzyko miopatii związanej ze stosowaniem symwastatyny. W 2008 r. amerykańska Food and Drug Administration (FDA) wystosowała ostrzeżenie do lekarzy, że stosowanie symwastatyny w dawkach ponad 20 mg/24h w połączeniu z amiodaronem zagraża rabdomiolizą.²⁷ W tym roku FDA opublikowała przeglądową informację o zagrożeniach związanych ze stosowaniem symwastatyny, ostrzegając o jej klinicznie istotnych interakcjach z amiodaronem i wieloma innymi lekami.²⁸

Jak wskazuje opisany przypadek, powinno się także unikać łączenia lowastatyny z amiodaronem.

Należy dbać o bezpieczeństwo, zgłaszając działania niepożądane

Jeśli wystąpią powikłania na skutek interakcji lekowych, należy dążyć do ograniczenia takich zdarzeń w przyszłości, zgłasza-

Sprawdź zagrożenia interakcjami lekowymi: polecane programy komputerowe

Bezpłatne

- Epocrates Rx

<http://www.epocrates.com/products/rx/>

- eRx (National ePrescribing Patient Safety Initiative)

<http://www.nationalerx.com/>

Płatne

- GeneMedRx (Interakcje lek-lek i lek-gen)

<http://www.genemedrx.com/provider-info.php>

(199\$/rok)

- iFacts (Drug Interaction Facts)

<http://www.skyscape.com/Estore/ProductDetail.aspx?ProductID=217>

(59,95\$/rok)

- PEPID Portable Drug Companion

<http://www.pepid.com/products/pdc>

(89,95\$/rok)

ją działania niepożądane do MedWatch, czyli systemu spontanicznego raportowania i informowania o powikłaniach polekowych w USA [poza USA do instytucji zajmujących się rejestracją i monitorowaniem działań niepożądanych należą EudraVigilance i narodowe ośrodki monitorowania, np. w Polsce Wydział Monitorowania Działań Niepożądanych w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych (<http://www.urpl.gov.pl/pl-monitorowanie-dzialan-niepozadanych>) – przyp. red.]. Zgłoszeń można dokonywać elektronicznie na stronie: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

Oświadczenie

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów w związku z artykułem.

Adres do korespondencji: Ignazio Grattagliano, MD, General Medicine, Department of Internal and Public Medicine, University of Bari, Piazza G. Cesare, 11 – 70124, Bari, Italy. E-mail: i.grattagliano@semeiotica.uniba.it

© Copyright 2010 THE JOURNAL OF FAMILY PRACTICE. All rights reserved.

Piśmiennictwo:

1. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, et al. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:641-651.
2. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, et al. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003;289:1652-1658.
3. Tulner LR, Frankfort SV, Gijzen GJ, et al. Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance. *Drugs Aging* 2008;25:343-355.
4. Cadioux RJ. Drug interactions in the elderly. How multiple drug use increases risk exponentially. *Postgrad Med* 1989;86:179-186.
5. Shapiro LE, Shear NH. Drug interactions: proteins, pumps, and P-450s. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:467-484.
6. Sitar DS. Aging issues in drug disposition and efficacy. *Proc West Pharmacol Soc* 2007;50:16-20.
7. El Desoky ES, Derendorf H, Klotz U. Variability in response to cardiovascular drugs. *Curr Clin Pharmacol* 2006;1:35-46.
8. Aparasu R, Baer R, Aparasu A. Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient settings. *Res Social Adm Pharm* 2007;3:426-437.
9. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, et al. Potential determinants of drug-drug interaction associated dispensing in community pharmacies. *Drug Saf* 2005;28:371-378.
10. Johnson TN, Thomson M. Intestinal metabolism and transport of drugs in children: the effects of age and disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:3-10.
11. Buurma H, Bouvy ML, De Smet PA, et al. Prevalence and determinants of pharmacy shopping behaviour. *J Clin Pharm Ther* 2008;33:17-23.
12. Russmann S, Barguil Y, Cabalion P, et al. Hepatic injury due to traditional aqueous extracts of kava root in New Caledonia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;5:1033-1036.

13. Stickel F, Patsenker E, Schuppan D. Herbal hepatotoxicity. *J Hepatol* 2005;43:901-910.
14. Institute for Safe Medication Practices. ISMP medication safety alert! Available at: <http://www.ismp.org/Newsletters/consumer/alerts/BrownBag.asp>. Accessed May 5, 2010.
15. National Institute on Aging. Obtaining the medical history. Available at: http://www.nia.nih.gov/HealthInformation/Publications/ClinicianHB/03_history.htm. Accessed May 5, 2010.
16. Glassman PA, Simon B, Belperio P, et al. Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using automated drug alerts. *Med Care* 2002;40:1161-1171.
17. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, et al. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med* 1996;14:447-450.
18. Lapane KL, Waring ME, Schneider KL, et al. A mixed method study of the merits of e-prescribing drug alerts in primary care. *J Gen Intern Med*. 2008;23:442-446.
19. Magnus D, Rodgers S, Avery AJ. GPs' views on computerized drug interaction alerts: questionnaire survey. *J Clin Pharm Ther* 2002;27:377-382.
20. Shukla UA, Pittman KA, Barbhuiya RH. Pharmacokinetic interactions of cefprozil with food, propantheline, metoclopramide, and probenecid in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1992;32:725-731.
21. Levy RH, Collins C. Risk and predictability of drug interactions in the elderly. *Int Rev Neurobiol* 2007;81:235-251.
22. Pauwels O. Factors contributing to carbamazepine-macrolide interactions. *Pharmacol Res* 2002;45:291-298.
23. Beaird SL. HMG-CoA reductase inhibitors: assessing differences in drug interactions and safety profiles. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2000;40:637-644.
24. Snaith A, Pugh L, Simpson CR, et al. The potential for interaction between warfarin and coprescribed medication: a retrospective study in primary care. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8:207-212.
25. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180:713-718.
26. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomized trials. *Lancet* 2009;374:989-997.
27. US Food and Drug Administration. Serious muscle injury with simvastatin/amiodarone combination. November 2008. Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/psn/print.cfm?id=886>. Accessed May 5, 2010.
28. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: ongoing safety review of high-dose Zocor (simvastatin) and increased risk of muscle injury. March 19, 2010. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204882.htm>. Accessed May 5, 2010.



Komentarz:

dr n. med. Krystian Josiak^{1,2}, prof. dr hab. med. Waldemar Banasiak²

¹ Klinika Chorób Serca Akademii Medycznej we Wrocławiu

² Ośrodek Chorób Serca, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką we Wrocławiu

Leczenie farmakologiczne wielu chorób wymaga stosowania więcej niż jednego leku. Kojarzenie leków ma na celu zwiększenie skuteczności terapii, jednak zwiększa również ryzyko niekorzystnych oddziaływań między nimi. Poza tym w codziennej praktyce często mamy do czynienia ze współwystępowaniem wielu różnych schorzeń. Postępując zgodnie z obowiązującymi standardami, w takich przypadkach powinniśmy zalecić przyjmowanie kilku czy czasem nawet kilkunastu różnych leków. Poruszony przez autorów problem interakcji lekowych jest więc bardzo istotny dla współczesnej medycyny, zwłaszcza dla lekarzy rodzinnych, którzy często muszą zintegrować zalecenia wielu lekarzy i ustalić ostatecznie skuteczny, ale zarazem bezpieczny schemat terapii.

Szczególnie duże znaczenie w praktyce klinicznej mają interakcje leków o wąskim indeksie terapeutycznym, ale także leków często stosowanych i uważanych za bezpieczne, które jednak w określonych sytuacjach mogą powodować ciężkie powikłania. Do tej ostatniej grupy należy opisana w artykule lowastatyna. Ze względu na dużą skuteczność

w pierwotnej i wtórnej prewencji powikłań sercowo-naczyniowych statyny stosuje się coraz częściej i w coraz większych dawkach, co wynika z dążenia do coraz mniejszych docelowych stężeń cholesterolu LDL. Leki te rzeczywiście mają dobry profil bezpieczeństwa, jednak miopatia, będąca głównym ich działaniem niepożądanym, może czasem prowadzić do zagrożającej życiu rabdomiolizy. Według danych z badań klinicznych z randomizacją częstość występowania miopatii szacuje się na 5/100 tys. osób/rok, a rabdomiolizy na 1,6/100 tys. osób/rok.¹ Rabdomioliza jest więc bardzo rzadkim powikłaniem, ale aż w 60% przypadków stanowi następstwo interakcji statyn z innymi lekami.² Metabolizm lowastatyny, symwastatyny oraz w mniejszym zakresie atorwastatyny zachodzi z udziałem izoenzymu CYP3A4 i w związku z tym stosowanie ich z lekami będącymi inhibitorami tego enzymu (azolowe leki przeciwgrzybicze: ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol; antybiotyki makrolidowe: erytromycyna i klarytromycyna; antagoniści wapnia: werapamil i diltiazem; lek przeciwdepresyjny: nefazodon; inhibitory proteazy HIV; cyklosporyna; amiodaron) prowadzi do wzrostu biodostępności tych statyn, zwiększając tym samym ryzyko miopatii. Fluwastatyna jest metabolizowana głównie z udziałem izoenzymu CYP2C9 i w związku z tym należy unikać łączenia jej z azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, które są także inhibitorami tego izoenzymu. Najbezpieczniejsza w aspekcie interakcji lekowych wydaje się natomiast prawastatyna, której metabolizm tylko w minimalnym stopniu wymaga udziału układu CYP.³

Warto pamiętać również o ryzyku interakcji statyn z innymi lekami hipolipemizującymi, zwłaszcza fibratami. Takie skojarzenie może stanowić szczególnie atrakcyjną opcję terapeutyczną dla pacjentów z cukrzycą i hiperlipidemią mieszaną, wiąże się jednak ze wzrostem ryzyka rozwoju miopatii w następstwie farmakodynamicznej interakcji wymienionych leków. Ważne jest, by w takiej sytuacji unikać gemfibrozylu, który nie tylko wchodzi w interakcję farmakodynamiczną, ale wpływa również

na farmakokinetykę statyn, hamując ich glukuronidację, a w przypadku prawastatyny i rosuvastatyny dodatkowo zmniejsza ich wydalanie z moczem i żółcią. Należy wówczas wybierać fenofibrat, który nie ma takiego działania.³

Autorzy artykułu, wymieniając połączenia lekowe, na które należy uważać, wspominają o możliwej interakcji klopidogrelu z inhibitorami pompy protonowej. Kwestia ta zasługuje na szczególną uwagę. Z jednej strony liczba pacjentów stosujących podwójną terapię antyagregacyjną (kwas acetylosalicylowy i klopidogrel) rośnie, a duża część z nich, zgodnie ze wspólnym stanowiskiem amerykańskich towarzystw: kardiologicznych (American Heart Association i American College of Cardiology) oraz gastroenterologicznego (American Gastroenterological Association),⁴ powinna otrzymywać równocześnie inhibitor pompy protonowej (IPP) w celu ograniczenia ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego związanego z tą terapią. Z drugiej strony następstwa interakcji klopidogrelu i inhibitorów pompy protonowej mogą być bardzo poważne i obejmować wzrost częstości powikłań sercowo-naczyniowych, w tym wynikających z zakrzepicy w implantowanym stencie. W 2008 r. Gilard i wsp. zwrócili uwagę na niebezpieczeństwo farmakokinetycznej interakcji pomiędzy klopidogrelem i omeprazolem, publikując wyniki badania klinicznego z randomizacją wskazujące, że omeprazol znacząco hamuje działanie antyagregacyjne klopidogrelu.⁵ Klopidogrel, podobnie jak inny lek z grupy pochodnych tienopirydyny – prasugrel, jest prolekiem, który do bioaktywacji wymaga udziału izoenzymu CYP2C19. Omeprazol, jako że również jest metabolizowany przez ten izoenzym i jest jego umiarkowanie silnym inhibitorem, może hamować aktywację pochodnych tienopirydyny, konieczną do ich działania antyagregacyjnego. Wyniki dalszych badań wykazały też, że w omawianym przypadku nie mamy do czynienia z efektem grupy farmakologicznej, a inny lek z grupy IPP, tj. pantoprazol, nie wpływa na działanie antyagregacyjne pochodnych tienopirydyny.⁶

Kolejne badania oraz analizy danych z badań klinicznych z randomizacją podważyły jednak powyższe ustalenia, w tym istotność kliniczną zarówno samej omawianej interakcji, jak i różnicę w tym zakresie pomiędzy pantoprazolem i omeprazolem a innymi IPP.^{7,8} Nie ma więc danych pozwalających na zajęcie w tej

kwestii jednoznacznego stanowiska; konieczne są dalsze dobrze zaprojektowane badania kliniczne, które pozwolą na sformułowanie jasnych zaleceń. Na obecnym etapie nie ma żadnego uzasadnienia, aby u pacjentów wymagających podwójnej terapii antyagregacyjnej, zagrożonych powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego, nie zastosować IPP. Co do wyboru konkretnego leku z tej grupy, wydaje się, że pomimo braku jednoznacznych dowodów uzasadniających preferowanie któregoś z nich, najlepszym rozwiązaniem będzie zastosowanie pantoprazolu. Niektórzy autorzy proponują również przyjmowanie IPP rano, a klopidogrelu wieczorem, co z uwagi na krótki okres półtrwania obu leków teoretycznie powinno zapobiegać ich wzajemnej interakcji.⁸

Prawdziwym problemem współczesnej farmakoterapii wydaje się coraz większa liczba leków stosowanych u jednego chorego. Chcąc bowiem osiągnąć określony cel terapeutyczny, często musimy zastosować co najmniej kilka różnych leków. W przyszłości dzięki rozwojowi farmakogenetyki, posługując się badaniem polimorfizmów genetycznych w zakresie układów enzymatycznych i receptorowych, być może będziemy w stanie dobrać jeden lek, który będzie najbardziej skuteczny dla danego pacjenta. Taka indywidualizacja farmakoterapii zapewne znacząco przyczyni się do poprawy nie tylko jej skuteczności, ale i bezpieczeństwa.

Piśmiennictwo:

1. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: evidence from the Publisher literature. *Am J Cardiol* 2006; 97 Suppl. 8A:52-60C.
2. Kashari A, Phillips CO, Foody JA, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006;114:2788-97.
3. Chatzizisis YS, Koskinas KC, Misirli G, et al. Risk factors and drug interactions predisposing to statin-induced myopathy. *Drug Saf* 2010;33:171-187.
4. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1502-1517.
5. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized double-blinded OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:256-260.
6. Sibbing D, Morath T, Stegheer J, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009;101:714-719.
7. O'Donogue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-ump inhibitor: an analysis of two randomized trials. *Lancet* 2009;374:988-997.
8. Laine L, Hennekens Ch. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2010;105:34-41.