

Mechanizmy interakcji leków. Czynniki modyfikujące ryzyko wystąpienia interakcji leków w praktyce klinicznej

Jarosław Woron, Halina Kutaj-Wąsikowska

WPROWADZENIE

U pacjenta leczonego farmakologicznie z powodu wielochorobowości istnieje konieczność stosowania politerapii. W praktyce ani lekarz podstawowej opieki zdrowotnej, ani lekarze specjaliści nie do końca orientują się w zakresie potencjalnych interakcji, jakie mogą zachodzić między jednocześnie przyjmowanymi przez chorego lekami. Jeżeli w tym samym czasie stosowane są 2 leki, już występuje klinicznie istotne ryzyko interakcji, jeśli jest ich więcej niż 7 – wystąpienie interakcji jest pewne. Obraz kliniczny ich konsekwencji może być jednak różny. Wraz ze zwiększeniem liczby przyjmowanych preparatów rośnie częstość występowania nieprawidłowości, poza tym w tej sytuacji trzeba się liczyć z rosnącym ryzykiem niekorzystnych interakcji. W przypadku interakcji leków największe znaczenie mają interakcje:

- farmakokinetyczne
- farmakodynamiczne
- interakcje związane z potencjalnym sumowaniem działań niepożądanych leków stosowanych w polifarmakoterapii.

Warto przypomnieć, że przez nieodpowiednią terapię rozumie się przepisywanie preparatów, w przypadku których ryzyko przeważa nad potencjalnymi korzyściami, oraz leczenie niezgodne z obowiązującymi standardami medycznymi. Niedostateczne stosowanie leków wiąże się z niewłączeniem terapii, która jest zalecana do leczenia lub prewencji określonej choroby czy zespołu chorobowego. Im gorszy stan zdrowia pacjenta, tym większe zagrożenie politerapią. Niestety, z naszej praktyki klinicznej wynika, że wielu pracowników ochrony zdrowia nie dysponuje dostateczną wiedzą na temat interakcji leków. Co więcej, nierzadko wręcz negowane jest praktyczne znaczenie interakcji między równocześnie podawanymi lekami. Najpoważniejszą konsekwencją polipragmazji jest zwiększenie ryzyka zgonu, który wynika z nieprawidłowej terapii, a nie choroby, oraz ryzyko wystąpienia sporu prawnego. Obecnie często mówi się nie o działaniach niepożądanych leczenia, ale o problemach związanych z leczeniem (DRP – drug related problems). Zagadnienie to obejmuje – poza niepożądanymi reakcjami lekowymi – konieczność włączenia dodatkowego leczenia, stosowanie nieodpowiednich leków i ich dawek, leczenie niekonieczne oraz indukowanie interakcji lekowych. Odrębnym problemem, choć też związanym z leczeniem, jest nieuświadomienie pacjentowi konsekwencji medycznych politerapii oraz skutków samodzielnej modyfikacji leczenia. Jednoznacznie wykazano, że liczba DRP rośnie liniowo wraz z liczbą przyjmowanych leków.

POLIFARMAKOTERAPIA A POLIPRAGMAZJA

W praktyce należy bezwzględnie odróżniać polifarmakoterapię od polipragmazji (tab. 1). Skojarzenie tych samych grup leków raz może oznaczać polifarmakoterapię, a innym razem bywa przykładem polipragmazji. Odpowiednie przykłady skojarzeń leków zamieszczono w tabeli 2. Wreszcie w tabeli 3 zebrano najistotniejsze czynniki, jakie należy uwzględnić podczas polifarmakoterapii.

Tabela 1. Różnice między polifarmakoterapią a polipragmazją

Polifarmakoterapia	Polipragmazja
<ul style="list-style-type: none"> • Skojarzone leki wykazują efekt addycyjny lub synergiczny w zakresie efektu terapeutycznego • Skojarzone leki nie potencjalizują swoich działań niepożądanych • Możliwe zmniejszenie dawek poszczególnych grup leków, szczególnie w przypadku występowania synergizmu • Możliwość poszerzenia spektrum efektu farmakologicznego, w tym wykorzystania efektów pleiotropowych • Kompatybilność profilu farmakokinetycznego poszczególnych leków stosowanych w politerapii 	<ul style="list-style-type: none"> • Skojarzone leki nie wykazują efektu addycyjnego ani synergicznego w zakresie efektu terapeutycznego • Skojarzone leki wykazują efekt addycyjny lub synergiczny w zakresie profilu działań niepożądanych • Leki nie poszerzają swojego spektrum efektu farmakologicznego • Leki mogą antagonizować swoje działania farmakologiczne • Brak kompatybilności w profilu farmakokinetycznym, często wręcz niekorzystny wpływ interakcji na profil farmakokinetyczny

Tabela 2. Różnicowanie politerapii i polipragmazji w praktyce – przykłady

Skojarzenie leków	Polipragmazja	Politerapia
NLPZ + NLPZ	Nigdy nie kojarzymy NLPZ podawanych systemowo – brak addycji lub synergizmu w działaniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym, znaczny wzrost ryzyka uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego, wątroby i nerek	Efekt addycyjny przy skojarzeniu 2 NLPZ, z których jeden jest podawany miejscowo (żel, maść, płyn do natryskiwania na skórę, system transdermalny), a drugi systemowo
Skojarzenie leków rozkurczowych	Skojarzenie 2 spazmolityków muskulotropowych, np. drotaweryna + mebeweryna – brak addycji lub synergizmu, wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych	Skojarzenie spazmolityków muskulotropowych z metamizolem i/lub hioscyną, np. drotaweryna + metamizol + hioscyna – addycja efektu rozkurczowego, leki wykazują działanie rozkurczowe, które jest realizowane w różnych mechanizmach farmakologicznych

Tabela 2. Różnicowanie politerapii i polipragmazji w praktyce – przykłady cd.

Skojarzenie leków	Polipragmazja	Politerapia
Skojarzenie analgetyków opioidowych	Tramadol + silne opioidy – brak synergizmu działania, znaczny wzrost ryzyka działań niepożądanych; buprenorfina + oksykodon – odwrotny wpływ na receptor opioidowy κ ; nalbufina + agoniści receptora opioidowego typu μ – antagonizm farmakodynamiczny	Morfina + oksykodon, morfina + fentanyl, morfina + metadon, oksykodon + metadon, oksykodon + tapentadol – addycyjny efekt analgetyczny
Skojarzenie leków przeciwkaszlowych	Dekstrometorfan + kodeina – brak addycji, obydwie leki wykazują działanie w podobnym mechanizmie	Dekstrometorfan + lewodropropizyna – addycyjny efekt przeciwkaszlowy, skojarzenie efektu przeciwkaszlowego ośrodkowego i obwodowego
Skojarzenie leków mukolitycznych i mukokinetycznych z wziewnymi lekami bronchodylatacyjnymi	Ambroksol/mukolityki + β_2 -mimetyki + bromek ipratropium – bromek ipratropium antagonizuje działanie leków mukolitycznych i mukokinetycznych	Ambroksol/mukolityki + β_2 -mimetyki

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

Tabela 3. Najistotniejsze czynniki, jakie należy uwzględnić podczas polifarmakoterapii

Problem mogący wystąpić podczas polifarmakoterapii	Co robić w praktyce?
Niewłaściwy lek, niewłaściwe dawkowanie	Wybór leku musi uwzględniać zarówno wskazania, jak i przeciwwskazania do jego stosowania, wiek pacjenta i szczególne populacje, takie jak kobiety ciężarne i karmiące. Wskazania do przyjmowania leku oraz jego dawkowanie muszą być zgodne z aktualną wiedzą medyczną, a nie z charakterystyką produktu leczniczego, która jest jednym z wielu, ale nie jedynym źródłem informacji o leku. Ponadto dawkowanie musi uwzględniać osobnicze cechy pacjenta, np. otyłość, zaburzenia funkcji wątroby, nerek, a także inne jednocześnie stosowane leki
Kojarzenie leków w politerapii	Kojarząc leki w farmakoterapii, chcemy uzyskać efekt addycyjny lub synergiczny. Zawsze należy kojarzyć leki o odmiennych profilach farmakodynamicznych, tak aby efekty ich działania się dodawały czy potencjalizowały. W leczeniu bólu czy gorączki nie należy stosować leków naprzemiennie, gdyż mówimy wówczas o indyferencji, która zawsze jest mniej efektywna niż działania addycyjne czy synergiczne, np. w terapii bólu czy gorączki NLPZ i paracetamol podajemy razem, a nie naprzemiennie

Tabela 3. Najistotniejsze czynniki, jakie należy uwzględnić podczas polifarmakoterapii cd.

Problem mogący wystąpić podczas polifarmakoterapii	Co robić w praktyce?
Interakcje na etapie wchłaniania	Najistotniejsze w praktyce są interakcje z lekami z grupy antacida, inhibitorami pompy protonowej, lekami propulsywnymi oraz lekami, które mogą powodować dyspulsję. Dotyczy to zwłaszcza leków o obwodowym działaniu cholinolitycznym, jak neuroleptyki fenotiazynowe, hioscyna, hydroksyzyna, oraz rozkurczowym, jak spazmolityki muskulotropowe, np. drotaweryna
Interakcje na etapie metabolizmu	Konieczność przewidywania interakcji farmakokinetycznych, szczególnie w sytuacji, gdy interakcje mogą doprowadzić do ciężkich działań niepożądanych
Interakcje na etapie eliminacji	Ważną interakcją na tym etapie może być przyspieszenie eliminacji leków wydalanych drogą nerkową na skutek jednoczesnego zastosowania furosemidu w dawkach frakcjonowanych. Z uwagi na profil farmakokinetyczny furosemid może znacznie przyspieszać eliminację leków, dlatego ważne jest zachowanie odpowiedniej przerwy między podaniem furosemidu i innych leków wydalanych przez nerki
Sumowanie działań niepożądanych leków stosowanych w polifarmakoterapii	W przypadku przyjmowania przez chorego równocześnie kilku leków zawsze należy zwracać uwagę na to, żeby nie sumowały się działania niepożądane, których konsekwencją może być choroba polekowa, np. krwawienie, zaburzenia rytmu serca, uszkodzenie wątroby, nerek itp.
Czynniki ryzyka wystąpienia działań niepożądanych a farmakoterapia	Przed przepisaniem leku trzeba rozważyć, czy u pacjenta nie współistnieją czynniki ryzyka zależne zarówno od niego samego, jak i stosowanych innych leków, mogące zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych farmakoterapii
Leki zbędne	W przypadku przewlekłej polifarmakoterapii podczas kolejnej wizyty pacjenta zawsze należy się zastanowić, czy wszystkie przyjmowane przez niego dotychczas leki są niezbędne. Możliwość odstawienia nawet 1 leku obniża ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji jednocześnie stosowanych leków
Kaskada przepisywania leków	Jeśli u pacjenta stosującego farmakoterapię pojawiają się nowe objawy chorobowe, zawsze trzeba rozważyć, czy nie są one konsekwencją tej farmakoterapii. Nie należy leczyć działań niepożądanych jednego leku drugim, nie dokonując korekt w zakresie dotychczasowego leczenia farmakologicznego
Interakcje farmakokinetyczne w polifarmakoterapii	Zawsze trzeba pamiętać o możliwych interakcjach, jeżeli łączymy leki, które są aktywnie metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450, z inhibitorami bądź induktorami tych izoenzymów

POWSZECHNE NIEKORZYSTNE INTERAKCJE LEKÓW W PRAKTYCE LEKARSKIEJ – BŁAHY PROBLEM CZY ISTOTNE ZAGROŻENIE?

Zalecając już 2 leki, powinniśmy się zastanowić, czy nie wchodzi one w niekorzystne interakcje i czy możemy zrobić coś, aby zminimalizować ryzyko tych interakcji w farmakoterapii. Jak wskazują statystyki, nawet co czwarty pacjent >65 r.ż. może być hospitalizowany nie dlatego, że jest chory, ale dlatego, że zaordynowane mu leczenie powoduje działania niepożądane, często właśnie w mechanizmie niekorzystnych interakcji, które wprost kierują go na oddział szpitalny.

Warto przyjrzeć się interakcjom, które na pierwszy rzut oka mogą wydawać się błahie, jednak ze względu na swoją powszechność stają się coraz większym problemem w praktyce. Za przykład niech posłużą tak często przepisywane pacjentom leki z grupy inhibitorów pompy protonowej (PPI – proton pump inhibitor). Niestety, rzadko pamiętamy, że leki te mogą znacząco pogorszyć wchłanianie z przewodu pokarmowego innych równocześnie przyjmowanych przez chorego leków oraz unicestwić suplementację niektórych jonów. Wynika to wprost z ich farmakodynamicznego mechanizmu działania. PPI istotnie zmniejszają wchłanianie jonów żelaza, wapnia oraz magnezu. Bisfosfoniany takie jak alendronian i rizedronian nie mają szansy, aby wchłaniać się z przewodu pokarmowego, jeżeli są podawane łącznie z PPI. PPI stosowane u pacjentów przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) z jednej strony indukują gastroprotekcję, z drugiej – hamują wchłanianie NLPZ, które są słabymi kwasami (z wyjątkiem nabumetonu). Leki z grupy PPI powinno się stosować tylko w tych populacjach, które odnoszą z tego bezsprzeczną korzyść, a czas przyjmowania tych leków powinien być możliwie jak najkrótszy.

Ponadto wokół sposobu podawania PPI narosło wiele mitów. Jeden z nich mówi o przyjmowaniu PPI zawsze przed posiłkiem. Tymczasem z profilu farmakokinetycznego PPI wynika, że omeprazol, ezomeprazol i lansoprazol trzeba zażywać ok. 30 min przed jedzeniem, podczas gdy pantoprazol, rabeprazol i dekslansoprazol nie muszą być dawkiwane w korelacji z przyjmowanym przez pacjenta posiłkiem.

Innym powszechnie stosowanym w praktyce lekarskiej lekiem jest metoklopramid. Zgodnie z opublikowanymi komunikatami bezpieczeństwa może on być przyjmowany maksymalnie przez 5 dni, ponieważ istnieje ryzyko wystąpienia zaburzeń pozapiramidowych. Ze względu na mechanizm działania metoklopramidu i coraz częściej stosowanego w praktyce klinicznej itoprydu leków tych nie należy łączyć z produktami leczniczymi o działaniu cholinolitycznym. Konsekwencją tej interakcji jest zmniejszenie skuteczności leków propulsywnych oraz zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych. W praktyce lekarskiej z powszechnie ordynowanych leków, które wykazują istotny efekt cholinolityczny, wymienić należy hioscynę, hydroksyzynę, klemastynę, cetyryzynę, dimetyнден, leki złożone używane w leczeniu objawowym przeziębienia i grypy zawierające substancje o działaniu cholinolitycznym oraz neuroleptyki fenotiazynowe, nadal często stosowane niezgodnie ze wskazaniami, np. w zaburzeniach snu u pacjentów w podeszłym wieku. Działanie cholinolityczne wykazują także niektóre leki przeciwdepresyjne, takie jak amitryptylina, doksepina, mianseryna oraz opipramol, o czym warto pamiętać, jeśli ordynuje się terapię skojarzoną. Interakcje te dotyczą także coraz rzadziej stosowanego cyzaprydu.

Coraz większego znaczenia w praktyce nabierają interakcje leków z pokarmami. Zażywanie leku w niewłaściwym odstępie czasowym od posiłku może skutkować nie tylko zmniejszeniem skuteczności klinicznej, ale także wzrostem ryzyka pojawienia się działań niepożądanych. To z kolei uruchamia kaskadę przepisywania leków („leczenie leku lekiem”). W tabeli 4 zebrano najważniejsze z praktycznego punktu widzenia informacje dotyczące interakcji między pokarmami i lekami.

Pacjenci przyjmujący NLPZ powinni zażywać je przed posiłkiem, gdyż pokarm może znacząco zmniejszać ich biodostępność i przedłużać okres latencji działania przeciwbólowego. Oczywiście w takim przypadku trzeba się liczyć z działaniem drażniącym na błonę śluzową przewodu pokarmowego. Na rynku farmaceutycznym są wręcz dostępne NLPZ (np. deksketoprofen) w postaci granulatu doustnego, zalecanego do stosowania na

Tabela 4. Najważniejsze interakcje lek–pokarm, znacząco wpływające na skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej farmakoterapii

Nazwa produktu leczniczego	Wpływ posiłku na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku
Gabapentyna	Zaleca się zażywanie gabapentyny z posiłkami bogatobiałkowymi, które zwiększają jej biodostępność
Ranitydyna	Może być zażywana niezależnie od posiłku
Lewodopa	Należy przyjmować przed posiłkiem
Diazepam	Wskazane zażywanie 2 h przed posiłkiem lub 2 h po nim, niezależnie od posiłku można przyjmować alprazolam i lorazepam
Winpocetyna	Należy przyjmować w trakcie posiłku ze względu na ryzyko wystąpienia nudności
Peryndopryl	Zaleca się przyjmowanie przed posiłkiem
Lerkanidypina	Zaleca się przyjmowanie przed posiłkiem
Cylostazol	Zaleca się przyjmowanie przed posiłkiem
Rywaroksaban	Ważne, aby lek przyjmować z posiłkami
Spironolakton	Należy przyjmować z posiłkiem
Butamirat	Zaleca się przyjmowanie przed posiłkiem
Lewodropropizyna	Należy przyjmować między posiłkami
Bilastyna	Należy przyjmować godzinę przed posiłkiem lub 2 h po nim
Lewotyroksyna	Należy przyjmować 30 min przed posiłkiem lub 3 h po ostatnim posiłku
Cyprofloksacyna	Należy przyjmować w czasie posiłku lub po nim
Norfloksacyna	Należy przyjmować godzinę przed posiłkiem lub 2 h po nim
Furagina	Przyjmować z posiłkiem zawierającym produkty białkowe, gdyż zwiększa to biodostępność leku
Metronidazol	Należy przyjmować godzinę przed posiłkiem lub 2 h po nim

„pusty żołądek”, ponieważ zawarty w nim trometamol ogranicza drażniące działanie leku na przewód pokarmowy.

DEPRESKRYPCJA

W praktyce klinicznej wskazane jest promowanie depreskrypcji, która stanowi jeden z elementów leczenia i ma na celu racjonalizację terapii. Powinna ona uwzględniać zarówno wskazania do stosowania leków, jak i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, które mogą się wiązać m.in. z procesami starzenia czy pojawianiem się nowych chorób. Szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku należy unikać leków obciążonych znacznym ryzykiem działań niepożądanych, które to z kolei mogą pogorszyć funkcjonowanie i jakość życia. Trzeba pamiętać zwłaszcza o lekach wykazujących działanie cholinolityczne, indukujących hipotonię, w tym ortostatyczną, czy lekach mogących wydłużać odstęp QT i wywoływać zaburzenia rytmu serca. U pacjenta poddawanego polifarmakoterapii powinno się niezwykle ostrożnie stosować suplementy diety, leki roślinne czy leki wykorzystywane w medycynie alternatywnej, istnieje bowiem znaczne ryzyko wystąpienia interakcji, które mogą się zakończyć nawet zgonem. Obecnie należy promować oligofarmakoterapię, co w praktyce oznacza stosowanie tylko tych leków, które są niezbędne.

10 ZASAD RACJONALNEJ FARMAKOTERAPII

1. Jeśli konieczne jest włączenie kolejnego leku, oceń bezpieczeństwo jego stosowania w konkretnej populacji i rozważ, czy nie wystąpią niekorzystne interakcje z innymi jednocześnie przyjmowanymi lekami.
2. Gdy wystąpią działania niepożądane lub gdy pacjent zgłasza się z nowymi objawami, przeanalizuj, czy nie jest to konsekwencja stosowanego leczenia farmakologicznego.
3. W przypadku terapii przewlekłej zawsze rozważ, czy wciąż istnieją wskazania do przyjmowania dotychczas zaleconych leków i czy nie pojawiły się przeciwwskazania do przyjmowania dotychczas zaleconych leków.
4. Jeżeli wystąpią działania niepożądane, upewnij się, jaki lek przyjmuje pacjent (nazwa handlowa): czy na pewno ten, którego zaordynowałeś. Substancje pomocnicze także mogą bowiem indukować działania niepożądane.
5. Unikaj leków obciążonych znacznym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w określonej populacji pacjentów.
6. Pamiętaj, że zmiana w zakresie wydolności narządów (wątroba, nerki, serce) może modyfikować skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej politerapii.
7. Zawsze pytaj pacjenta o przyjmowane leki wydawane bez recepty i suplementy diety – to one mogą być kluczem do obserwowanych powikłań.
8. Nie kojarz leków, które mają podobny profil działań niepożądanych. Może bowiem dojść do działania addytywnego, a nawet synergicznego w tym zakresie.
9. Nie obawiaj się dokonywać depreskrypcji, jednak nie zapominaj o tym, że nie wszystkie leki da się natychmiast odstawić – niektóre z nich mogą indukować objawy z odstawienia, które bywają nawet niebezpieczne dla życia.

10. Nie zapisuj bezrefleksyjnie leków z grupy PPI. U 60–70% przyjmujących je pacjentów nie ma wskazań do stosowania tych leków. Mogą one zmieniać skuteczność i bezpieczeństwo innych jednocześnie zażywanych leków oraz być przyczyną działań niepożądanych o różnym obrazie klinicznym. Jest to szczególnie istotne u pacjentów >65 r.ż.

Piśmiennictwo

1. Bazire S. Psychotropic Drug Directory 2018. Dorsington: Lloyd-Reinhold Communications; 2018.
2. Grassi L, Riba M. Psychopharmacology in Oncology and Palliative Care. Berlin: Springer; 2014.
3. Hansten PD, Horn JR. Top 100 Drug Interactions 2017. Freeland: H&H Publications; 2017.
4. Hochadel MA. Mosby's Drug Reference for Health Professions. St. Louis: Elsevier; 2016.
5. Kostka-Trąbka E, Woroń J. Interakcje leków w praktyce klinicznej. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2011.
6. Litt JZ, Shear NH. Drug Eruption & Reaction Manual. Boca Raton: CRC Press; 2017.
7. Preston CL. Stockley's Drug Interactions 2015. London: Pharmaceutical Press; 2014.
8. Schatzberg AF, Nemeroff CB. Textbook of Psychopharmacology. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2019.
9. Woroń J. Korzystne i niekorzystne interakcje leków stosowanych w farmakoterapii bólu. Warszawa: Medical Education; 2018.