

## SŁOWO WSTĘPNE



**dr hab. n. med.  
Marcin Wełnicki**



**dr hab. n. med.  
Iwona Gorczyca-Głowacka,  
prof. UJK**

Szanowni Państwo!

Medycyna XXI wieku rozwija się szalenie dynamicznie. Nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne implikują kolejne aktualizacje wytycznych i standardów farmakoterapii wielu schorzeń. Chcąc leczyć naszych pacjentów zgodnie z aktualnym stanem wiedzy, wpadamy czasem w pułapkę wielolekowości. Im starszy jest nasz pacjent, tym bogatsza jest jego kolekcja schorzeń współistniejących. Tymczasem im więcej leków pacjent przyjmuje, tym większa możliwość wystąpienia interakcji lekowych. Niektóre z nich są zjawiskiem korzystnym, wykorzystujemy je w optymalizacji efektów naszego leczenia, a addycja lub synergizm działania wybranych częścieczek stały się fundamentem terapii skojarzonej, zwłaszcza tej opartej na preparatach SPC (single pill combination). Inne interakcje, niegdyś powszechnie uznawane za przeciwwskazanie do jednoczesnego stosowania pewnych grup leków (jak chociażby przeciwstawne co do zasady działanie  $\beta$ -mimetyków i  $\beta$ -adrenolityków), z biegiem lat ujawniły swój nieoczywisty i często zupełnie nieoczekiwany charakter kliniczny. Pojawiają się wreszcie zupełnie nowe częścieczki, a my wracamy w pewnym sensie do nauk podstawowych i pytamy o ich mechanizm działania, biodostępność, metabolizm i wydalanie oraz o to, w jakim stopniu na te parametry i na ostateczny efekt leczenia mają wpływ inne, jednocześnie przyjmowane przez pacjenta substancje. Być może to właśnie niekorzystna interakcja jest przyczyną obserwowanej toksyczności lub braku oczekiwanego efektu terapeutycznego?

Ponieważ jesteśmy przekonani, że podobnie jak my Państwo również często zadają sobie tego typu pytania, postanowiliśmy zaprosić przedstawicieli różnych specjalizacji medycyny do podzielenia się z nami i z Państwem swoimi doświadczeniami i wiedzą oraz do skomentowania aktualnych wytycznych w zakresie wybranych grup jednostek chorobowych. Punktem wyjścia do naszych dyskusji są interakcje leków kardiologicznych z tymi najczęściej stosowanymi przez nefrologów, pulmonologów, diabetologów, gastroenterologów, psychiatrów, a także onkologów i lekarzy rodzinnych. Rozważania na temat wybranych przez nas zagadnień rozpoczynamy jednak od przypomnienia pewnych podstawowych informacji z zakresu farmakologii klinicznej. Nie wyczerpujemy oczywiście wszystkich możliwych zagadnień, mamy jednak nadzieję, że w naszej monografii znajdą Państwo wiele interesujących informacji teoretycznych wraz z konkretną receptą, jak tę wiedzę wykorzystać w codziennej praktyce, tak aby redukując liczbę leków tam, gdzie tylko jest to możliwe, optymalizować efekty kliniczne terapii i możliwie skutecznie unikać niekorzystnych interakcji.

Życzymy ciekawej i satysfakcjonującej lektury!

**dr hab. n. med. Marcin Wełnicki**  
**dr hab. n. med. Iwona Gorczyca-Głowacka, prof. UJK**

# MEDYCYNA

## po Dyplomie

- 4**    **Mechanizmy interakcji i ich potencjalne znaczenie kliniczne**  
*dr hab. n. med. Marcin Wełnicki, dr hab. n. med. Iwona Gorczyca-Głowacka, prof. UJK*
- 10**   **Pacjent kardiologiczny z infekcją. Interakcje leków kardiologicznych z przeciwbakteryjnymi i przeciwwirusowymi**  
*lek. Maria Łukasiewicz, dr hab. n. med. Iwona Gorczyca-Głowacka, prof. UJK*
- 16**   **Interakcje leków kardiologicznych z przeciwhiperqlikemicznymi**  
*dr hab. n. med. Alina Kuryłowicz, dr hab. n. med. Marcin Wełnicki*
- 24**   **Interakcje leków kardiologicznych z lekami pulmonologicznymi**  
*dr hab. n. med. Marcin Wełnicki, lek. Rafał Sokołowski*
- 30**   **Interakcje leków kardiologicznych oraz leków przeciwbólowych i stosowanych w leczeniu chorób neurologicznych**  
*dr hab. n. med. Maciej Niewada, dr hab. n. med. Iwona Gorczyca-Głowacka, prof. UJK*
- 35**   **Interakcje leków kardiologicznych z lekami przeciwdepresyjnymi i przeciwpsychotycznymi**  
*dr hab. n. med. Anna Antosik-Wójcińska, prof. WMCM UKSW, dr hab. n. med. Iwona Gorczyca-Głowacka, prof. UJK*
- 42**   **Interakcje leków kardiologicznych z lekami gastrologicznymi**  
*prof. dr hab. n. med. Krzysztof Tomasiewicz, dr hab. n. med. Mariusz Tomaniak, lek. Karolina Gumieźna*
- 50**   **Interakcje leków kardiologicznych z lekami nefrologicznymi**  
*dr n. med. Anna Adamska-Wełnicka, dr hab. n. med. Marcin Barylski, prof. UM w Łodzi*
- 59**   **Interakcje leków kardiologicznych i cytostatyków – wybrane zagadnienia**  
*dr n. med. Aleksandra Semeniuk-Wojtaś, dr hab. n. med. Marcin Wełnicki*

# Mechanizmy interakcji i ich potencjalne znaczenie kliniczne

- Charakterystyka etapów, przez które przechodzi lek w organizmie człowieka (akronim ADME)
- Interakcje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne leków
- Przykłady leków będących substratami, inhibitorami oraz induktorami 3 izoform CYP450, których znaczenie dla metabolizmu leków wydaje się najważniejsze z praktycznego punktu widzenia



**dr hab. n. med.  
Marcin Wełnicki<sup>1</sup>**



**dr hab. n. med.  
Iwona Gorczyca-Głowacka,  
prof. UJK<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Katedra Psychiatrii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

## Interakcje lekowe – pojęcie ogólne

Zjawisko interakcji lekowych rozumiemy jako wpływ jednego leku na końcowy efekt działania innego, jednocześnie stosowanego. Ogólnie rzecz ujmując, końcowy efekt może wynikać ze zmiany stężenia jednego z leków lub ze zmiany jego siły działania (ryc. 1).

Tak rozumiane interakcje można podzielić również w zależności od etapu, na którym do nich dochodzi. Na etapie tworzenia leku mogą zajść interakcje farmaceutyczne. W niniejszym opracowaniu nie będziemy się nimi szerzej zajmować, warto jednak pamiętać, że może do nich dojść nie tylko w związku z zastosowaniem niewłaściwych substancji pomocniczych czy podłoży, lecz także na skutek niewłaściwego połączenia leków we wlewach kroplowych czy wadliwego przechowywania leku. Interakcje farmaceutyczne zachodzą jednak poza organizmem pacjenta.

W naszym opracowaniu skupiamy się na interakcjach zachodzących w organizmie pacjenta, które mogą mieć charakter interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych.

- Istotą interakcji farmakokinetycznych jest zmiana stężenia leku – zaburzeniu ulegają więc losy jednego z leków w organizmie. Losy leku w organizmie opisane są przez następujące etapy: wchłanianie, dystrybucję, metabolizm oraz eliminację/wydalanie.
- Istotą interakcji farmakodynamicznych jest z kolei wpływ jednego leku na etap wiązania się drugiego leku z docelowymi receptorami. Interakcje farmakodynamiczne zachodzą bez zmiany stężenia leku.

## Losy leku w organizmie – przypomnienie wybranych zagadnień

Losy leku w organizmie opisane są najczęściej w konwencji czterech etapów określanych akronimem ADME:

- **A**bsorpcja (wchłanianie) leku z miejsca jego podania
- **D**ystrybucja leku w organizmie
- **M**etabolizm
- **E**liminacja (wydalanie).

Przez absorpcję rozumiemy przejście leku z miejsca jego podania do osocza (wyjątkową sytuację stanowi dożylnie podanie leku, w przypadku którego ten etap jest pomijany; samo podanie leku spełnia definicję absorpcji). Część leku, by została zaabsorbowana, musi pokonać barierę komórkową. Zasada ta obowiązuje zarówno w przypadku wchłaniania podanego doustnie leku przez błonę śluzową przewodu pokarmowego, jak również w przypadku przekraczania innej dowolnej bariery komórkowej: bariery krew–mózg, łożyska etc. Przekroczenie bariery komórkowej wiąże się z koniecznością przekroczenia błony lipidowej. W przypadku leków proces ten odbywa się najczęściej na zasadzie dyfuzji biernej lub transportu aktywnego z użyciem nośnika substancji rozpuszczonej (SLC – solute carrier).

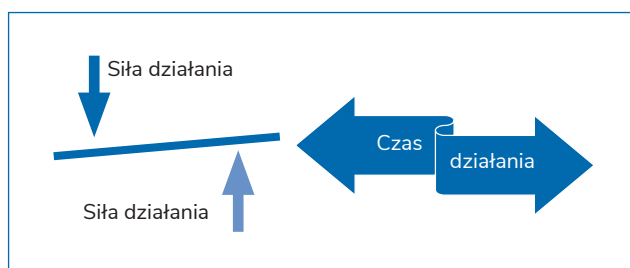
W kontekście dyfuzji biernej najważniejszą cechą cząsteczki leku jest jej lipofilność (rozpuszczalność w tłuszczach). Warto pamiętać, że wiele leków z chemicznego punktu widzenia to słabe kwasy lub słabe zasady, a więc ich stopień

jonizacji zależy od pH otoczenia (środowiska, w którym się znajdują – np. soku żołądkowego czy moczu pierwotnego). Cząsteczki zjonizowane są bardzo słabo rozpuszczalne w tłuszczach i w zasadzie mogą przechodzić przez błony komórkowe tylko na drodze transportu aktywnego.

W transporcie aktywnym cząsteczek leków pośredniczą z kolei SLC, przede wszystkim przenośniki kationów organicznych (OCT – organic cation transporter) oraz transportery anionów organicznych (OAT – organic anion transporter). Dla potencjalnych interakcji farmakokinetycznych istotna jest ekspresja tych transporterów w obrębie bariery krew–mózg, w przewodzie pokarmowym, w kanalikach nerkowych, drogach żółciowych czy w łożysku. Drugą ważną klasą przenośników jest nadrodzina ABC, a w niej przede wszystkim glikoproteina P (P-gp – permeability glycoprotein).

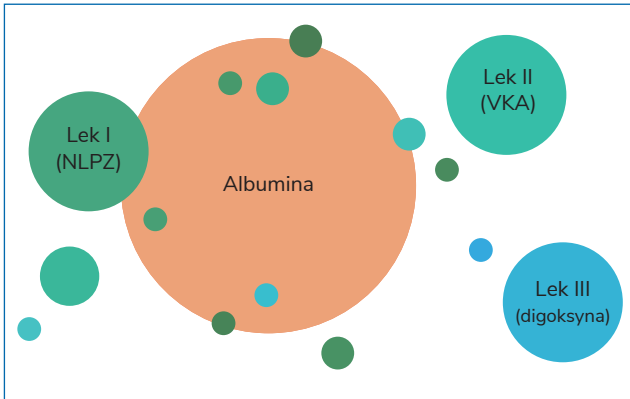
Należy zaznaczyć, że aktywność SLC oraz P-gp jest uwarunkowana genetycznie, a polimorfizm genów kodujących te przenośniki odpowiada częściowo za genetycznie uwarunkowaną zmienność odpowiedzi organizmu na te same leki. Międzyosobnicze różnice w aktywności przenośników mogą wpływać na proces dystrybucji leków, a przez to oddziaływać na efekt leczenia, a także być przyczyną wystąpienia działań niepożądanych.

Kolejny istotny proces wpływający na losy leku w organizmie to stopień jego wiązania z białkami. Głównym białkiem wiążącym leki w osoczu jest albumina. Warto pamiętać, że farmakologicznie aktywna jest tylko frakcja wolna leku. Niewielkie różnice w wiązaniu z białkami mogą więc znacznie zmieniać stężenie wolnej frakcji, a przez to istotnie wpływać na działanie leku. Stopień wiązania leku z białkami zależy od ich stężenia, stężenia wolnej frakcji leku oraz jego powinowactwa do miejsca wiązania. Każda cząsteczka albuminy ma dwa miejsca wiązania leku. Przy prawidłowym stężeniu albumin w osoczu całkowite osoczkowe stężenie leku konieczne do wywołania efektu klinicznego jest znacznie niższe niż pojemność wiązania albumin. Różne leki mogą konkurować o miejsca wiązania z albuminami, uważa się jednak, że w codziennej praktyce zdecydowana większość leków stosowana w dawkach terapeutycznych zajmuje jedynie pewien odsetek dostępnych punktów uchwytu. Istnieją jednak leki potocznie określane mianem silnych wypieraczy, należą do nich wera-pamil, amiodaron czy niesteroidowe leki przeciwzapalne. Co do zasady wyparcie leku z wiązania z białkami i czasowe zwiększenie stężenia frakcji wolnej powinno skutkować



Rycina 1. Efekt interakcji rozumianej jako wpływ jednego leku na efekt końcowy działania innego, jednocześnie stosowanego

zwiększonym wydalaniem (patrz niżej) i w efekcie, na drodze równowagi, utrzymaniem się stałego stężenia frakcji wolnej (aktywnej) pomimo zmniejszenia całkowitego stężenia leku w organizmie. Im bardziej złożony jest schemat farmakoterapii (im więcej leków stosujemy jednocześnie) oraz im bardziej zaburzone są podstawowe procesy fizjologiczne pacjenta (w konsekwencji wielochorobowości), tym większe jest ryzyko istotnych interakcji farmakokinetycznych, również na etapie wiązania leków z białkami. Może to się okazać szczególnie



Rycina 2. Przykład interakcji leków na poziomie wiązania z białkami. Lek I wytrąca lek II lub III z wiązania z białkiem, tym samym zwiększając stężenie jego wolnej frakcji, a zatem również siłę jego działania

NLPZ – niesteroidowy lek przeciwzapalny; VKA – antagonisty witaminy K

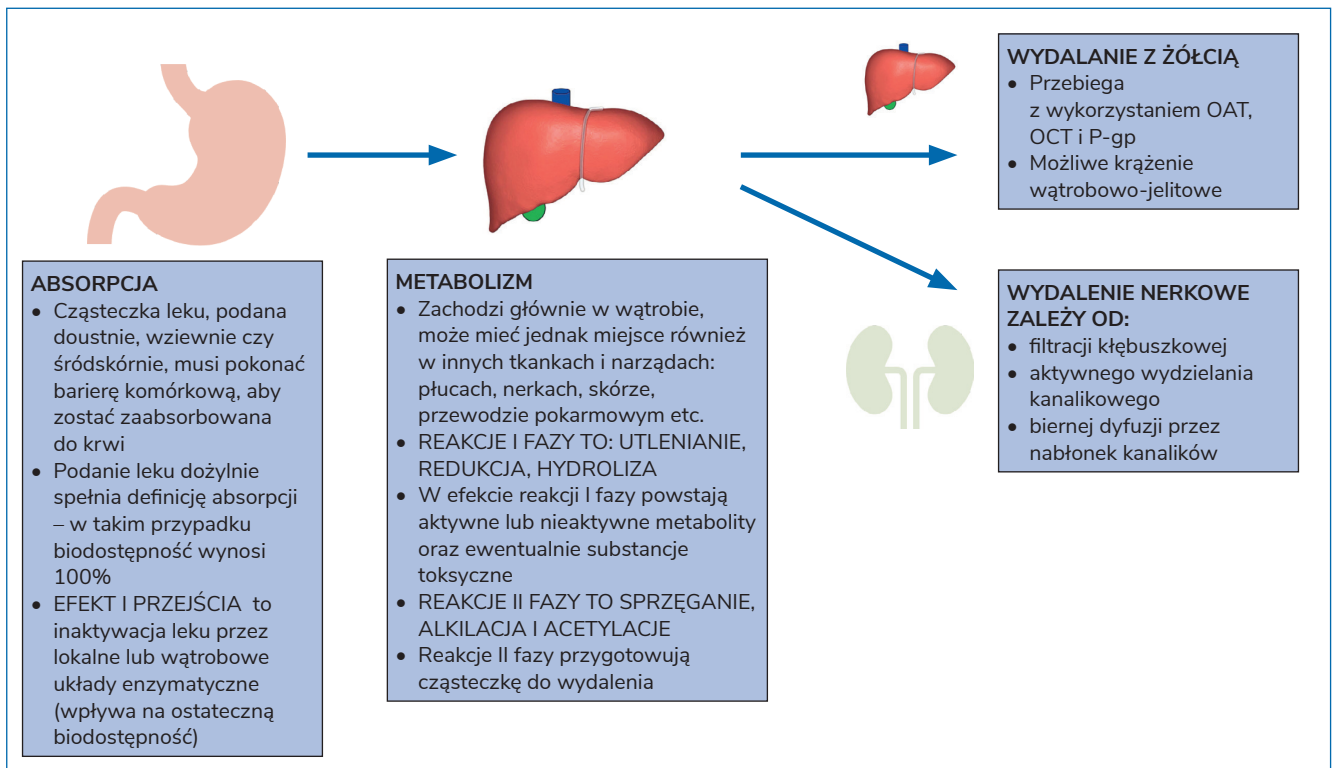
istotne w przypadku leków charakteryzujących się wąskim przedziałem terapeutycznym – a więc tych, w przypadku których różnica pomiędzy stężeniem terapeutycznym a toksycznym jest niewielka (ryc. 2).

## Przechodzenie leku z osocza do innych tkanek

Kumulacja leków w tkance tłuszczowej lub innych tkankach wydaje się mieć marginalne znaczenie w przypadku zdecydowanej większości leków. Są jednak pewne wyjątki, a nawet wówczas kwestia akumulacji dotyczy raczej przewlekłego niż doraźnego stosowania leków. Z leków kardiologicznych warto wspomnieć o amiodaronie, który przyjmowany długotrwale i w dużych dawkach może się kumulować w wątrobie oraz płucach, powodując uszkodzenie tych narządów.

W naszej codziennej praktyce lekarskiej większość leków stosujemy w formie preparatów doustnych, ewentualnie wziewnych. Na rycinie 3 schematycznie przedstawiono możliwe drogi podania leku, etap wchłaniania i dystrybucji oraz eliminacji.

Leki podawane w formie doustnej wchłaniają się zwykle w ciągu 1-3 godzin, a procent przyjętej dawki, który dostaje się ostatecznie do krążenia ogólnego, określamy jako biodostępność. Na biodostępność leku podanego w formie doustnej wpływa nie tylko sam proces wchłaniania, zależny od szybkości pasażu jelitowego, pH w żołądku i jelicie, wielkości i postaci leku, ukrwienia przewodu pokarmowego czy



Rycina 3. Schemat zależności pomiędzy drogą podania, absorpcją i dystrybucją oraz eliminacją leków

OAT – transportery anionów organicznych; OCT – przenośniki kationów organicznych; P-gp – glikoproteina P

parametrów fizykochemicznych cząsteczki, lecz także tzw. efekt pierwszego przejścia. Efekt ten, zwany również klirensem przedukładowym, wynika z inaktywacji leku przez lokalne lub wątrobowe układy enzymatyczne.

Ostatnim etapem, któremu leki podlegają w naszym organizmie, jest proces eliminacji. Prowadzi ona do nieodwracalnego usunięcia leku z organizmu. Lek może zostać wydany z organizmu w postaci niezmienionej lub wcześniej zmetabolizowanej. Procesy metabolizmu leków w organizmie zachodzą w dwóch fazach:

- reakcje I fazy obejmują oksydację, redukcję i hydrolizę. W toku tych reakcji mogą się tworzyć aktywne metabolity, w tym substancje toksyczne. W tych reakcjach często kluczową rolę odgrywają układy monooksygenaz (cytochromów). Te reakcje zachodzą głównie w wątrobie. Aktywność układów cytochromów wykazuje zmienność międzysobniczą, wynika to między innymi z polimorfizmu genetycznego. Do tej zmienności przywiązuje się coraz większe znaczenie w kontekście indywidualizacji schematów terapeutycznych. Hamowanie lub aktywacja układów cytochromów może być przyczyną interakcji pomiędzy stosowanymi jednocześnie lekami – analizując efekt tej interakcji, należy uwzględnić, który lek jest induktorem/inhibitorem cytochromu, który stanowi dla danego cytochromu substrat i czy interakcja prowadzi do przyspieszonej eliminacji leku z ustroju, czy też może do jego kumulacji (lub kumulacji aktywnych metabolitów)
- reakcje II fazy to reakcje koniugacji (sprzęgania) prowadzące do powstania nieaktywnych produktów i ułatwiających wydalenie leku.

Wydalenie leków lub ich metabolitów do żółci odbywa się z wykorzystaniem OCT, OAT i P-gp, opisanych już wcześniej. W niektórych przypadkach w ramach krążenia wątrobowo-jelitowego wydany wraz z żółcią lek ulega dalszym procesom w jelitach, a ponownie uwolniona cząsteczka czynna znów jest absorbowana.

Wydalenie leków i ich metabolitów za pomocą nerek, wraz z moczem, zależy z kolei od 3 głównych czynników:

- filtracji kłębuszkowej
- aktywnego wydzielenia kanalikowego
- dyfuzji biernej przez nabłonek kanalikowy.

Filtracji kłębuszkowej ulega większość leków, poza makrocząsteczkowymi. Filtrację przechodzi jednak tylko frakcja wolna, nie cząsteczki związane z albuminami. W transporcie aktywnym kluczowa jest rola OAT i OCT. W tym przypadku klirens leku osiąga dużą wartość, nawet jeśli w istotnym odsetku wiąże się on z albuminami. W przeciwieństwie do filtracji kłębuszkowej transportowi aktywnemu nie towarzyszy transport wody. Przenośnik (OCT lub OAT) pobiera cząsteczkę leku z fazy wolnej, zmniejszając stężenie fazy wolnej w osoczu i powodując w efekcie dysocjację leków z fazy związanej z białkami. W przypadku filtracji kłębuszkowej równowaga pomiędzy stężeniami fazy wolnej a związanej pozostaje zachowana ze względu na jednocześnie izoosmotyczne przesunięcia zarówno wody, jak i substancji rozpuszczonych. Nie dochodzi do wzmożonej dysocjacji leku z wiązań z białkami, co w przypadku tych wykazujących wysoki stopień

wiązania ogranicza eliminację leku w tym mechanizmie. W transporcie aktywnym jednak, w związku z mechanizmem opisanym powyżej, przenośniki mają ostatecznie dostęp do 100% stężenia leku.

Konkurencja o przenośnik może być kolejnym mechanizmem występowania interakcji farmakokinetycznych.

W chwili gdy lek lub jego metabolit znajdzie się już w moczu pierwotnym, o jego dalszych losach w dużej mierze decyduje kwestia rozpuszczalności w tłuszczach. Lek rozpuszczalny w tłuszczach podlega wchłanianiu zwrotnemu zgodnie z gradientem stężeń. Cząsteczki spolaryzowane z kolei zostaną wydane z moczem. Stopień jonizacji ponownie zależy od pH środowiska – lek zasadowy będzie szybciej wydany w kwaśnym moczu, podczas gdy lek kwaśny szybciej w zasadowym.

Warto w tym miejscu wrócić do potencjalnych interakcji na poziomie dystrybucji leków – konkurencji o wiązanie z białkami. Jeśli dany lek A jednocześnie wypiera lek B z wiązania z albuminami i hamuje wydalanie leku B na poziomie sekrecji kanalikowej, może dojść do istotnego klinicznie zwiększenia stężenia leku B. Do leków stanowiących silne wypieracze, a jednocześnie mogących hamować sekrecję kanalikową, należą amiodaron i werapamil.

## Hamowanie i indukowanie układów enzymatycznych wątroby

Układy cytochromów mają kluczowe znaczenie w metabolizmie wielu leków. Dany lek może być na drodze metabolizmu aktywowany lub unieczynniony i przygotowywany do wydalania. Dany lek może być substratem dla konkretnego cytochromu, a jednocześnie stanowić również substancję hamującą lub aktywującą działanie tego układu. Jeśli dana substancja jest jednocześnie substratem i induktorem danego enzymu, z czasem może wystąpić tolerancja farmakokinetyczna. Warto też mieć świadomość, że nie każda teoretycznie możliwa interakcja na poziomie cytochromów ma udowodnione znaczenie kliniczne. W codziennej praktyce zwracamy zwykle szczególną uwagę na te leki, które zostały opisane jako silne induktory lub inhibitory układów cytochromów.

Spośród wielu opisanych izoenzymów cytochromów P450 istotne z punktu widzenia metabolizmu leków wydają się CYP1, CYP2 i CYP3. Wśród tych trzech grup najistotniejsze z kolei zdają się izoformy CYP3A4, CYP2D6 i CYP2C9. Wybrane substraty, induktory oraz inhibitory tych izoform przedstawiono w tabeli 1. Silne inhibitory to takie, które powodują przynajmniej pięciokrotny wzrost wartości AUC lub redukcję klirensu leku o przynajmniej 80%. Inhibitory o sile umiarkowanej mogą powodować wzrost AUC ponad 2-5 razy i zredukować klirens o 50-80%. W przypadku induktorów określenie „silny” oznacza redukcję ekspozycji na substrat o przynajmniej 80%, umiarkowany – w zakresie 50-80%.

## Interakcje farmakodynamiczne

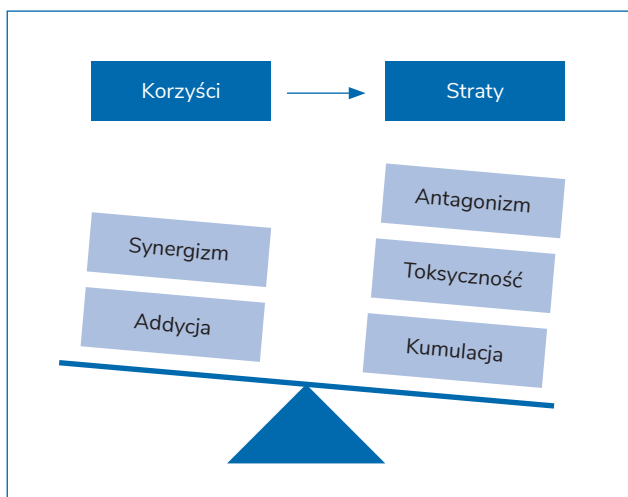
Do interakcji o naturze farmakodynamicznej dochodzi bez zmiany stężenia leków. Ich istotą jest działanie dwóch lub



Tabela 1. Wybrane leki stanowiące odpowiednio substraty, inhibitory oraz induktory 3 izoform CYP450, których znaczenie dla metabolizmu leków wydaje się najistotniejsze z praktycznego punktu widzenia

Substraty		
CYP3A4	CYP2D6	CYP2C9
<b>Substraty (przykłady)</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Amlodypina</li> <li>Apiksaban</li> <li>Atorwastatyna</li> <li>Cilostazol</li> <li>Diltiazem</li> <li>Eplerenon</li> <li>Klopidogrel</li> <li>Lowastatyna</li> <li>Nifedypina</li> <li>Omeprazol</li> <li>Propranolol</li> <li>Roflumilast</li> <li>Rywaroksaban</li> <li>Sildenafil</li> <li>Symwastatyna</li> <li>Tykagrelol</li> <li>Werapamil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Karwedylol</li> <li>Klonidyna</li> <li>Flekainid</li> <li>Metoprolol</li> <li>Nebiwolol</li> <li>Metoklopramid</li> <li>Propafenon</li> <li>Propranolol</li> <li>Torasemid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Celekoksyb</li> <li>Diklofenak</li> <li>Klopidogrel</li> <li>Fluwastatyna</li> <li>Glimepiryd</li> <li>Glipizyd</li> <li>Irbesartan</li> <li>Losartan</li> <li>Olodaterol</li> <li>Fenytoina</li> <li>Rozyglitazon</li> <li>S-warfaryna</li> </ul>
<b>Induktory (zwiększają stężenie substratu)</b>		
<p>Silne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Karbamazepina</li> <li>Ryfampicyna</li> </ul> <p>O umiarkowanej sile działania</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Efawirenz</li> <li>Fenytoina</li> <li>Fenobarbital</li> <li>Okskarbazepina</li> </ul>	Brak	<p>O umiarkowanej sile działania</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Karbamazepina</li> <li>Ryfampicyna</li> </ul>
<b>Inhibitory silne i o umiarkowanej sile działania (zwiększają stężenie substratu)</b>		
<p>Silne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indynawir</li> <li>Itrakonazol</li> <li>Ketokonazol</li> <li>Klarytromycyna</li> <li>Nelfinawir</li> <li>Rytonawir</li> </ul> <p>O umiarkowanej sile działania</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Amlodypina (3a5)</li> <li>Cyprofloksacylna</li> <li>Flukonazol</li> <li>Sok grejpfrutowy</li> <li>Werapamil</li> </ul>	<p>Silne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bupropion</li> <li>Fluoksetyna</li> <li>Paroksetyna</li> </ul> <p>Słabe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Amiodaron</li> </ul>	<p>O umiarkowanej sile działania</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Amiodaron</li> <li>Metronidazol</li> </ul>

Na podstawie: Flockhart DA, Thacker D, McDonald C, et al. The Flockhart Cytochrome P450 Drug-Drug Interaction Table. Division of Clinical Pharmacology, Indiana University School of Medicine (Updated 2021). <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/>



Rycina 4. Potencjalne efekty interakcji leków. Interpretacja wyniku interakcji jako korzystnego lub niekorzystnego może zależeć od sytuacji klinicznej i nie zawsze jest jednoznaczna (komentarz w tekście)

więcej cząsteczek na ten sam receptor albo enzym (interakcje receptorowe/enzymatyczne) lub wywieranie za pomocą różnych receptorów lub enzymów wpływu na te same funkcje organizmu (interakcje czynnościowe). Dwa lub więcej leków na skutek interakcji tego typu może nasilać lub niwelować swoje efekty działania – wynikiem może więc być działanie synergistyczne lub antagonistyczne (ryc. 4).

Synergizm działania leków hipotensyjnych o różnym punkcie uchwytu jest uzasadnieniem dla stosowania preparatów złożonych. Wynikiem interakcji czynnościowej w tym przypadku jest skuteczna kontrola wartości ciśnienia tętniczego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny i sartanów, mimo wyraźnego efektu hipotensyjnego, wiązało się jednak z większym ryzykiem działań niekorzystnych (hiperkaliemia, pogorszenie funkcji nerek) niż korzyściami. Jednoczesne stosowanie leków przeciwpłytkowych i przeciwkrzepliwych zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych, niemniej w przypadku wielu sytuacji klinicznych zysk netto w postaci redukcji ryzyka incydentów naczyniowo-sercowych i naczyniowo-mózgowych przeważa wyraźnie za stosowaniem takiego skojarzenia. Jednoczesne podawanie  $\beta$ -adrenolityków i werapamilu będzie w istotny sposób upośledzać czynność skurczową mięśnia sercowego, efekty kliniczne jednoczesnego stosowania kardioselektywnych  $\beta$ -adrenolityków i wziętych  $\beta$ -mimetyków okazały się jednak nie tak oczywiste, jak przez wiele lat sądziliśmy. W dobie powszechnej wielolekowości kwestię potencjalnych interakcji stosowanych leków powinniśmy więc rozpatrywać zawsze indywidualnie i w kontekście sytuacji klinicznej pacjenta, która może dynamicznie zmieniać się w czasie.

## Podsumowanie

W przypadku wielu schorzeń politerapia to dzisiaj standard. Im starszy jest pacjent, tym większym problemem staje się