

COLLEGIUM MEDICUM UNIwersYTETU JAGIELLOŃSKIEGO
Wydział Farmaceutyczny

JAROSŁAW WOROŃ

**SKUTECZNOŚĆ FARMAKOTERAPII A INTERAKCJE
WYBRANYCH GRUP LEKÓW**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor: Prof. dr hab. med. Elżbieta Kostka-Trąbka

Z Zakładu Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Kierownik Katedry: Prof. dr hab. med. Ryszard Gryglewski

Bibl. Medyczna CM UJ



1816036165

KRAKÓW 2003

*Promotorowi Pani Prof. dr hab. med. Elżbiecie Kostka-Trąbka
dziękuję za bezcenną pomoc oraz uwagi otrzymane podczas pisania tej pracy*

*Wyrażam serdeczne podziękowania
Kierownikom Katedry Farmakologii CM UJ w Krakowie
Panu Prof.dr hab.med. Ryszardowi Gryglewskiemu
i Pani Prof. dr hab.med.Lilii Grodzińskiej
za umożliwienie wykonania tej pracy*

SPIS TREŚCI

1. CZĘŚĆ OGÓLNA	
1.1. Wstęp	5
1.2. Cel pracy i metodyka	6
1.3. Izoenzymy cytochromu P450 a problem interakcji leków	8
1.4. Czynniki ryzyka wystąpienia interakcji pomiędzy równocześnie stosowanymi lekami	16
2. CZĘŚĆ SZCZEGÓŁOWA	
2.1. Interakcje leków stosowanych w farmakoterapii chorób wewnętrznych	18
2.1.1. Interakcje leków stosowanych w farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego	18
2.1.2. Wnioski kliniczne	27
2.1.3. Interakcje leków stosowanych w farmakoterapii chorób układu oddechowego	28
2.1.4. Wnioski kliniczne	30
2.1.5. Interakcje leków przeciwhistaminowych i przeciwleukotrienowych	31
2.1.6. Wnioski kliniczne	34
2.1.7. Interakcje leków stosowanych w farmakoterapii chorób przewodu pokarmowego	35
2.1.8. Wnioski kliniczne	41
2.1.9. Interakcje leków stosowanych w farmakoterapii cukrzycy i chorób gruczołów wydzielania wewnętrznego	42
2.1.10. Wnioski kliniczne	48
2.1.11. Interakcje leków stosowanych w leczeniu hiperlipidemii i otyłości	49
2.1.12. Wnioski kliniczne	52
2.1.13. Interakcje leków przeciwplatek i przeciwzakrzepowych	53
2.1.14. Wnioski kliniczne	57
2.1.15. Interakcje leków spazmolitycznych	58
2.2. Znaczenie interakcji leków w leczeniu najczęstszych schorzeń neurologicznych	59
2.2.1. Wnioski kliniczne	66
2.3. Interakcje leków przeciwpadaczkowych	67
2.3.1. Wnioski kliniczne	72
2.4. Interakcje leków stosowanych w psychiatrii i leczeniu uzależnień	73
2.4.1. Wnioski kliniczne	80
2.5. Interakcje leków stosowanych w urologii i leczeniu impotencji	81
2.5.1. Wnioski kliniczne	85
2.6. Interakcje leków w dermatologii	86
2.6.1. Wnioski kliniczne	89
2.7. Interakcje leków stosowanych w chemioterapii nowotworów	90
2.7.1. Wnioski kliniczne	93
2.8. Farmakoterapia bólu a problem interakcji leków	94
2.8.1. Wnioski kliniczne	103
2.9. Interakcje leków przeciwbakteryjnych	104
2.9.1. Wnioski kliniczne	107
3. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	108

1.1. WSTĘP

Jednym z najważniejszych problemów współczesnej farmakoterapii są niekorzystne interakcje pomiędzy równocześnie stosowanymi w politerapii lekami.

W 2001 roku w samych Stanach Zjednoczonych na skutek interakcji pomiędzy lekami zmarło około 7000 osób co sprawia, że obecnie poszukuje się możliwości ograniczenia działań niepożądanych powstałych w wyniku kojarzenia leków.

W ostatnich latach z rynku farmaceutycznego zostało wycofanych kilka leków, które pomimo swojej wysokiej skuteczności powodowały ciężkie a nierzadko śmiertelne następstwa jeżeli zostały skojarzone z innymi lekami, które hamując ich metabolizm indukowały znaczne nasilenie ich toksyczności wynikające ze wzrostu stężenia w osoczu.

Z tego powodu nie stosujemy dziś astemizolu, terfenadyny, ceriwastatyny, mibefradilu i grepafloksacyny a stosowanie cisapridu zostało znacznie ograniczone.

Dlatego warto przeanalizować wpływ wzajemnego oddziaływania leków na skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej farmakoterapii.

1.2. Cel pracy i metodyka

Jak wskazano we wstępie w erze powszechnej politerapii interakcje leków mogą stać się kluczowym problemem farmakoterapii XXI wieku.

W chwili kiedy przystępowałem do pisania pracy doktorskiej brak było opracowań, które mogłyby wspomóc lekarza oraz farmaceutę w dążeniu do zapewnienia pacjentowi najbardziej skutecznej i bezpiecznej farmakoterapii w oparciu o wiedzę z zakresu działań niepożądanych leków a także niekorzystnych interakcji pomiędzy nimi. Nierzadko choroba polekowa ma o wiele bardziej zgubny wpływ na zdrowie a także życie pacjenta niż schorzenie z powodu którego lek został zastosowany. Podczas zdobywania specjalizacji z zakresu farmakologii, a także podczas mojej pracy w Komitecie Terapeutycznym Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie zauważyłem, że polekowe działania niepożądane są istotnym wyzwaniem w codziennej praktyce klinicznej oraz codziennej pracy farmaceuty.

Jedną z przyczyn takiej sytuacji jest brak odpowiedniej literatury omawiającej te zagadnienia oraz fakt, że podczas konferencji, zjazdów, kongresów a także szkoleń podyplomowych wiele miejsca poświęca się zagadnieniom skuteczności terapii, farmakoekonomiki pomijając problem

działań niepożądanych. Niewiele mówi się także o kosztach jakie ponoszą refundatorzy leków z powodu polipragmazji.

Podstawą działań prewencyjnych w ograniczeniu ryzyka występowania niepożądanych interakcji leków jest posiadanie rzetelnej wiedzy z zakresu czynników ryzyka ich wystąpienia oraz znajomości interakcji najczęściej spotykanych w praktyce klinicznej.

W obecnej chwili działania te nie obejmują tylko lekarzy ale również farmaceutów, którzy realizując w praktyce założenia opieki farmaceutycznej muszą stać się nie tylko dla pacjenta ale również dla lekarza partnerem do merytorycznej dyskusji w tym temacie. Apteka staje się ostatnim miejscem w którym pacjent przedstawiający do realizacji recepty od różnych lekarzy, którzy nie zawsze mogą mieć świadomość jakie leki oprócz przepisanych przez nich stosuje mogą nieświadomie indukować niekorzystne interakcje.

Osobnym problemem jest również zjawisko samoleczenia w którym farmaceuta odgrywa kluczową rolę ponieważ w trakcie porady farmaceutycznej musi przeprowadzić wywiad, którego celem nie powinno być tylko doradzenie pojedynczego leku ale także zminimalizowanie ryzyka

niekorzystnych interakcji pomiędzy dostępnym bez recepty lekiem a innymi lekami, które pacjent równocześnie stosuje.

Obowiązujące Prawo Farmaceutyczne wyposaża aptekarzy w narzędzie, którego dotychczas nie posiadali. Mają możliwość wystawiania recepty farmaceutycznej. Oprócz uprawnień, które za sobą niesie recepta farmaceutyczna jest ona równocześnie zobowiązaniem do poszerzania swojej wiedzy nie tylko w zakresie wskazań do stosowania leków i ich mechanizmów działania ale także przeciwwskazań oraz interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Brak aktualnych publikacji na temat wpływu interakcji leków na bezpieczeństwo i skuteczność stosowanej farmakoterapii skłoniły mnie do opracowania tego zagadnienia z podziałem na grupy terapeutyczne co ułatwia korzystanie z takiej formy informacji. Opracowanie to ma charakter opisowy co pozwala czytelnikowi zorientować się nie tylko w zakresie interakcjach interesującego go leku oraz pozwala na określenie ryzyka wystąpienia interakcji w całej grupie terapeutycznej co ułatwia dobór najodpowiedniejszego leku w danej sytuacji klinicznej szczególnie wtedy gdy pacjent stosuje politerapię .

W mojej pracy doktorskiej postanowiłem na podstawie :

1. literatury z zakresu farmakoepidemiologii do roku 2003 włącznie

2. publikacji z zakresu niekorzystnych interakcji pomiędzy lekami
 3. informacji ze światowych ośrodków monitorujących bezpieczeństwo farmakoterapii , także tych publikowanych w Reactions, Drug Safety, SCRIP, Drug and Therapeutic Bulletin, International Drug Therapy Newsletter, Adverse Drug Reaction Bulletin
 4. moich wcześniej opublikowanych prac z zakresu działań niepożądanych i niekorzystnych interakcji pomiędzy lekami, które były prezentowane podczas zjazdów, kongresów i konferencji naukowych a także były drukowane w różnych periodykach medycznych i farmaceutycznych (Problemy Terapii Monitorowanej, Polski Merkuriusz Lekarski, Postępy Farmakoterapii, Postępy Dermatologii, Przegląd Lekarski, Lek w Polsce)
 5. mojej działalności zawodowej, która obejmuje monitorowanie działań niepożądanych oraz niekorzystnych interakcji leków w oddziałach klinicznych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
- przybliżyć problem tego jakże ważnego z punktu widzenia praktycznego zagadnienia.

1.3. Izoenzymy cytochromu P450 a problem interakcji leków

Izoenzymy cytochromu P450 początkowo były utożsamiane z grupą enzymów biorących udział w utrzymaniu integralności błony komórkowej poprzez ich udział w metabolizmie steroidów. Jednak obecnie postrzegamy je jako rodzinę enzymów oksydaz biorących udział w utlenianiu endogennych i egzogennych substancji przygotowując je do wydalenia z organizmu.

Oprócz metabolizmu leków, każdy z izoenzymów uczestniczy w metabolizmie składników pokarmowych, nikotyny i innych związków organicznych dostających się różnymi drogami do naszego organizmu.

Obecnie udało się zidentyfikować ponad 40 izoenzymów cytochromu P450, jednak dla metabolizmu leków i związanego z nim ryzyka interakcji najistotniejsze znaczenie ma 6 izoenzymów, które biorą udział w metabolizmie przeszło 90% leków. Są to izoenzymy 1A2, 3A4, 2C9, 2C19, 2D6 oraz 2E1 [1].

Aktywność tych izoenzymów jest uwarunkowana genetycznie, stąd różnice genotypowe powodujące występowanie populacji pacjentów o różnej szybkości metabolizmu leków.

Poważne skutki dla bezpieczeństwa farmakoterapii może mieć zastosowanie leków charakteryzujących się wąskim indeksem terapeutycznym u osób z gene-

tycznie uwarunkowanym wolnym metabolizmem. U pacjentów tych obserwujemy znaczny wzrost ryzyka wystąpienia kumulacji i działania toksycznego.

Wskazuje to również na konieczność przeprowadzenia dokładnego wywiadu z pacjentem czy w przeszłości nie występowały u niego niepożądane reakcje na leki. Ma to szczególnie istotne znaczenie w przypadku pacjentów stosujących leki o wąskim indeksie terapeutycznym [2, 3].

W aktywności izoenzymów cytochromu P450 istotne znaczenie odgrywa płeć. Z danych eksperymentalnych wynika, że aktywność CYP3A4 jest o około 20% wyższa u kobiet niż u mężczyzn [4]. Wynika z tego mniejsze ryzyko wystąpienia interakcji farmakokinetycznych związanych z inhibicją CYP3A4 u kobiet niż u mężczyzn. Z kolei u mężczyzn obserwuje się wyższą aktywność CYP1A2 [5].

U kobiet do zmiany aktywności izoenzymów cytochromu P450 może dochodzić podczas cyklu miesięczkowego, w ciąży oraz w okresie menopauzy.

Aktywność izoenzymów rodziny 3A może zmieniać się podczas całego życia. I tak u płodów i noworodków występuje głównie izoenzym 3A7, który w pierwszym tygodniu po urodzeniu jest zastępowany przez CYP3A4 [6]. Zmiany w ekspresji izoenzymów

cytochromu P450 podczas życia płodowego oraz w pierwszych miesiącach po urodzeniu przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Zmiany aktywności izoenzymów cytochromu P450 podczas życia płodowego i podczas pierwszych miesięcy po porodzie	
OKRES	IZOENZYM
1 trymestr ciąży	3A7, 1A1
2 trymestr ciąży	3A5, 2E1, 2D6
Poród	2D6, 2C9, 2C19
Pierwsze 4 tygodnie życia	3A4
3 – 4 miesiąc po porodzie	1A2

Jak wspomniano wcześniej najistotniejsze znaczenie dla możliwości wystąpienia interakcji farmakokinetycznych pomiędzy równocześnie stosowanymi lekami ma 6 izoenzymów. Są to:

Izoenzym 2D6

Na udział tego izoenzymu w zjawisku interakcji leków zwrócił uwagę w 1988 roku Vaughan, który zaobserwował wzrost stężenia w osoczu dezipraminy i nortryptyliny u pacjenta otrzymującego równocześnie fluoksetynę [7].

Izoenzym CYP2D6 bierze udział w I fazie metabolizmu leków katalizując reakcje hydroksylacji, demetylacji oraz dealkilacji leków. Jego aktywność pogarsza się wraz z wiekiem [8].

Występuje on w licznych tkankach, w tym także w mózgu, jednak dla zjawiska interakcji leków największe znaczenie ma jego lokalizacja w wątrobie.

Gen kodujący ten izoenzym zlokalizowany jest na chromosomie 22. Możemy obserwować 3 populacje osób o różnej aktywności CYP2D6. Są to:

1. osoby wolno metabolizujące – występujące głównie wśród rasy kaukaskiej;
2. osoby szybko metabolizujące;
3. osoby ultraszybko metabolizujące – stanowią 1% populacji Europy.

Leki metabolizowane przy udziale CYP2D6 przedstawiono w tabeli 2, a leki hamujące jego aktywność w tabeli 3.

Tabela 2. Leki metabolizowane przez CYP2D6
Neuroleptyki
Klozapina
Haloperidol
Perfenazyna
Tiorydazyna
Risperidon
Leki przeciwdepresyjne
Amitryptylina
Klomipramina
Dezipramina
Imipramina
Nortryptylina
Fluoksetyna
Maprotylina
Mirtazapina
Paroksetyna
Sertralina
Trazodon
Wenlafaksyna
Leki przeciwbólowe
Kodeina
Hydrokodon
Metadon
Tramadol
Leki kardiologiczne
Diltiazem
Enkainid
Flekainid
Meksyletyna
Nifedypina
Nisoldypina
Propafenon
Propranolol
Inne leki
Dekstrometorfan
Donepezil
Ondansetron
Takryna
Tamoksyfen

Tabela 3. Leki hamujące aktywność CYP2D
Leki przeciwpsychotyczne
Flufenazyna
Haloperidol
Perfenazyna
Tiorydazyna
Leki przeciwdepresyjne
Fluoksetyna
Fluwoksamina
Norfluoksetyna
Paroksetyna
Sertralina
Inne leki
Cymetydyna
Lansoprazol
Ritonawir
Chinidyna
Terbinafina
Kwas walproinowy
Johimbina

Izoenzym CYP3A4

Jest najważniejszym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie leków.

Jego aktywność stanowi 25 – 30% aktywności wszystkich izoenzymów zlokalizowanych w wątrobie i ponad połowę aktywności w ścianie jelita [9].

CYP3A4 uczestniczy w 1 fazie metabolizmu leków indukując hydroksylację, demetylację i dealkylację leków.

Dzieci i młodzież wykazują większą aktywność CYP3A4 niż osoby dorosłe.

Izoenzym ten jest bardziej aktywny u kobiet niż u mężczyzn [5].

CYP3A4 nie wykazuje istotnego dla wystąpienia interakcji farmakokinetycznych polimorfizmu.

Gen lub geny kodujące jego aktywność zlokalizowane są na chromosomie 7.

Leki metabolizowane przez CYP3A4 przedstawiono w tabeli 4, leki hamujące jego aktywność w tabeli 5, a induktory CYP3A4 w tabeli 6.

Tabela 4. Leki metabolizowane przez CYP3A4
Leki przeciwdepresyjne
Amitryptylina
Citalopram
Klomipramina
Fluoksetyna
Mirtazapina
Nefazodon
Paroksetyna
Reboksetyna
Sertralina
Trazodon
Wenlafaksyna
Leki przeciwpsychotyczne
Klozapina
Haloperidol
Pimozyd
Benzodwuzepiny
Diazepam
Nitrazepam
Alprazolam
Estazolam
Midazolam
Triazolam
Niebenzodwuzepinowe leki nasenne
Zaleplon
Zolpidem

Leki przeciwbólowe
Alfentanyl
Fentanyl
Kodeina
Metadon
Sufentanyl
Tramadol
Chemioterapeutyki
Ciprofloksacyna
Rifabutyna
Rifampicyna
Sparfloksacyna
Leki przeciwpadaczkowe
Karbamazepina
Tiagabina
Kwas walproinowy
Leki antyarytmiczne
Amiodaron
Lidokaina
Propafenon
Chinidyna
Antagoniści wapnia
Amlodypina
Felodypina
Diltiazem
Nikardypina
Nifedypina
Nimodypina
Nitrendypina
Werapamil
Statyny
Atorwastatyna
Lowastatyna
Simwastatyna
Leki przeciwhistaminowe
Astemizol
Ebastyna
Loratadyna
Terfenadyna

Leki immunosupresyjne
Cyklosporyna
Rapamycyna
Takrolimus
Leki przeciwparkinsonowskie
Bromokryptyna
Pergolid
Ropinirol
Antybiotyki makrolidowe
Azytromycyna
Klarytromycyna
Erytromycyna
Dirytromycyna
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy
Delawirdyna
Efawirenz
Newirapina
Leki przeciwnowotworowe
Busulfan
Cyklofosfamid
Daunorubicyna
Docetaksel
Etopozyd
Ifosfamid
Paklitaksel
Tamoksyfen
Toremifen
Tenipozyd
Winblastyna
Winkrystyna
Windezyna
Winorelbina
Inhibitory proteaz
Amprenawir
Indinawir
Lopinawir
Nelfinawir
Ritonawir
Sakwinawir

Inhibitory pompy protonowej
Lansoprazol
Omeprazol
Pantoprazol
Rabeprazol
Sterydy
Kortyzol
Deksametazon
Etynyloestradiol
Prednizon
Progesteron
Testosteron
Inne
Buspiron
Donepezil
Paracetamol
Karwedilol
Cilostazol
Cisaprid
Ergotamina
Ketokonazol
Metoprolol
Ondansetron
Sildenafil
Wesnarinon

Tabela 5. Leki hamujące aktywność CYP3A
Leki przeciwdepresyjne
Citalopram
Fluoksetyna
Norfluoksetyna
Paroksetyna
Sertralina
Nefazodon
Chemioterapeutyki
Ciprofloksacyna
Norfloksacyna
Sparfloksacyna
Klarytromycyna
Erytromycyna
Azolowe leki przeciwgrzybicze
Flukonazol
Itrakonazol
Ketokonazol
Nienukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy
Delawirdyna
Efawirenz

Inne
Anastrazol
Bromokryptyna
Chlorchina
Cymetydyna
Cisaprid
Cyklosporyna
Diltiazem
Metadon
Metyloprednizon
Nifedypina
Tamoksyfen
Kwas walproinowy
Werapamil
Zafirlukast
Sok grejpfrutowy

Tabela 6. Leki indukujące aktywność CYP3A
Karbamazepina
Okskarbazepina
Fenobarbital
Fenytoina
Prymidon
Cisplatyna
Cyklofosfamid
Deksametazon
Efawirenz
Ifosfamid
Metyloprednizolon
Modafinil
Prednizon
Wyciąg z dziurawca

Izoenzym 1A2

Bierze udział w I fazie metabolizmu leków katalizując reakcje hydroksylacji i demetylacji leków.

Występuje głównie w wątrobie stanowiąc 10 – 15% aktywności izoenzymów cytochromu P450.

Polimorfizm występuje tylko u azjatów i w rasie kaukaskiej. Nie ma znaczenia w populacji europejskiej.

Gen kodujący CYP1A2 znajduje się na chromosomie 15.

Tabela 7. Leki metabolizowane przez CYP1A2
Leki przeciwdepresyjne
Amitryptylina
Klomipramina
Fluwoksamina
Imipramina
Mirtazapina
Leki przeciwpsychotyczne
Klozapina
Haloperidol
Olanzapina
Inne leki
Dakarbazyna
Flutamid
Grepafloksacyna
Meksyletyna
Ondansetron
Pentoksyfilina
Fenacetyna
Propranolol
Ropinirol
Takryna
Teofilina
Toremifen
Werapamil
R-Warfaryna

Tabela 8. Leki hamujące aktywność CYP1A
Chinolony i fluorochinolony
Ciprofloksacyna
Enoksacyna
Grepafloksacyna
Norfloksacyna
Ofloksacyna
Sparfloksacyna
Inne leki
Fluwoksamina
Anastrazol
Cymetadyna
Flutamid
Lidokaina
Meksyletyna
Propafenon
Ranitydyna
Ropinirol
Takryna
Tokainid
Zafirlukast
Sok grejpfrutowy

Tabela 9. Leki indukujące aktywność CYP1A
Karbamazepina
Kofeina
Lansoprazol
Moricizina
Omeprazol
Rifampicyna

Izoenzym 2C9

Izoenzym 2C9 uczestniczy w reakcjach hydrosylacji, demetylacji i dealkilacji leków. W wątrobie stanowi 20% aktywności metabolicznej enzymów.

Gen dla tego izoenzymu zlokalizowany jest na chromosomie 10 [10].

Tabela 10. Leki metabolizowane przez CYP2C9
Blokery receptora dla angiotensyny II
Losartan
Walsartan
Doustne leki hipoglikemizujące
Glipizyd
Gliburyd
Rosiglitazon
Tolbutamid
Niesteroidowe leki przeciwzapalne
Celekoksyb
Diklofenak
Ibuprofen
Indometacyna
Kwas mefenamowy
Naproksen
Piroksykam
Inne leki
Karmustyna
Paklitaksel
Fenytoina
Tamoksyfen
Torasemid
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
S-Warfaryna
Zafirlukast

Tabela 11. Leki hamujące aktywność CYP2C
Leki przeciwdepresyjne
Fluoksetyna
Fluwoksamina
Paroksetyna
Sertralina
Inne leki
Amiodaron
Anastrozol
Cymetydyna
Klopidogrel
Efawirenz
Flukonazol
Izoniazyd
Ranitydyna
Ritonawir
Zafirlukast

Tabela 12. Leki indukujące aktywność CYP2C
Cyklofosfamid
Ifosfamid
Fenytoina
Rifabutyna
Rifampicyna
Kwas walproinowy

Izoenzym 2C19

CYP2C19 uczestniczy w reakcjach hydroksylacji, demetylacji i dealkilacji.

Zlokalizowany jest głównie w wątrobie. Istnieją 2 fenotypy aktywności CYP2C19. W populacji można wyróżnić osoby szybko i wolnometabolizujące

Tabela 13. Leki metabolizowane przez CYP2C19
Leki przeciwdepresyjne
Amitryptylina
Klomipramina
Citalopram
Imipramina
Moklobemid
Inhibitory pompy protonowej
Lansoprazol
Omeprazol
Pantoprazol
Rabeprazol
Inne leki
Cilostazol
Cyklofosfamid
Diazepam
Ifosfamid
Propranolol
Tenipozyd

Tabela 14. Leki hamujące aktywność CYP2C1
Leki przeciwdepresyjne
Fluoksetyna
Fluwoksamina
Paroksetyna
Inne leki
Felbamat
Ketokonazol
Lansoprazol
Omeprazol
Ranitydyna
Ritonawir
Tiklopidyna

Tabela 15. Leki indukujące aktywność CYP2C1
Fenytoina
Rifapentyna
Kwas walproinowy

Izoenzym 2E1

Izoenzym ten bierze udział nie tylko w metabolizmie leków, ale także kancerogenów. Bierze udział w reakcjach utleniania i redukcji leków.

Gen kodujący aktywność tego izoenzymu jest zlokalizowany na chromosomie 10.

Izoenzym ten wykazuje polimorfizm, który jest jednak bez znaczenia dla jego aktywności metabolicznej.

Większą jego aktywność obserwuje się u ludzi otyłych [11].

Tabela 15. Leki metabolizowane przez CYP2E1
Anestetyki ogólne
Eufluran
Halotan
Izofluran
Inne leki
Paracetamol
Werapamil

Tabela 16. Leki hamujące aktywność CYP2E
Disulfiram
Izoniazyd

Tabela 17. Leki indukujące aktywność CYP2E
Izoniazyd
Retinoidy

Jak wynika z przytoczonych informacji znajomość leków metabolizowanych, hamujących oraz indukujących aktywność izoenzymów cytochromu P450 pozwala u pacjentów stosujących polifarmakoterapię tak dobrać stosowane preparaty, aby nie dochodziło do niekorzystnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy równocześnie stosowanymi lekami.

Piśmiennictwo

1. Gueng rich F. P.: *Role of cytochrome P450 enzymes in drug – drug interactions*. Ach Pharmacol; 43, 7, 1999.
2. Hakola J., Tanaka E., Pelkoneno: *Development expresion of cytochrome P450 enzymes in human liver*. Pharmacol Toxicol; 82, 209, 1998.
3. Jankel C. A., Fitterman L. K.: *Epidemiology of drug – drug interactions as a cause of hospital admissions*. Drug Safety; 9, 51, 1993.
4. Harris R. Z., Benet L. Z.: *Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics*. Drugs; 50, 222, 1995.
5. Tanaka E.: *Gender – related differences in pharmacokinetics and their clinical significance*. I Clin Pharm Ther; 24, 339, 1999.
6. Wildt S. N., Kearns G. L., Leeder J. S.: *Glucuronidation in humans: pharmacogenetic and developmental aspects*. Clin Pharmacokinetics; 36, 439, 1990.
7. Vaughan D. A.: *Interaction of fluoxetine with tricyclic antidepressant*. Am J Psychiat; 145, 1478, 1988.
8. Shulman R. W., Ozdemit S. O.: *Psychotropic medications and cytochrome P450 2D6: pharmacologic consideration in the elderly*. Can I Psychiatry; 42, 45, 1997.
9. Zheng QY et al.: *Characterization of human small intestinal cytochromes P450*. Drug Metab Dispos; 27, 804, 1999.
10. Inone K. et al.: *Fluorescence in situ hybridization analysis of chromosomal localization of three human cytochrome P450 2C genes at 10 q 24.1*; Ipn I Hum Genet; 39, 337, 1994.
11. Kotylar M., Carson S. W.: *Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system*. Int I Clin Pharmacol Therapeut 37, 8, 1999.

1.4. Czynniki ryzyka wystąpienia interakcji pomiędzy równocześnie stosowanymi lekami

Z praktycznego punktu widzenia należy zaznaczyć, że nie wszyscy pacjenci w sposób jednakowy są narażeni na wystąpienie niekorzystnych interakcji pomiędzy lekami. Stąd też bardzo ważne jest zdefiniowanie czynników ryzyka, które w szczególności sposób będą nasilały ryzyko powstania polekowych działań niepożądanych. Należą do nich :

1. POLIFARMAKOTERAPIA I POLIPRAGMAZJA

We współczesnej farmakoterapii istnieje nierzadko konieczność stosowania u jednego pacjenta równocześnie kilku leków. Jest to z jednej strony związane z wieloczynnikową patogenezą wielu schorzeń. Z drugiej strony politerapia ze względu na synergizm działania jej składników umożliwia stosowanie mniejszych dawek leków, a zatem zmniejsza się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych tej farmakoterapii. Drugą złą stroną polifarmakoterapii jest zjawisko polipragmazji czyli stosowania kilku leków o podobnym profilu farmakologicznym nierzadko rywalizujących o miejsca wiązania z receptorem.

Konsekwencją tego jest brak synergizmu działania oraz wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Powszechne w warunkach polskich jest jednoczesne łączenie 2 a nawet większej ilości niesteroidowych leków przeciwzapalnych u jednego pacjenta.

Działanie takie w żadnym przypadku nie poprawia skuteczności leczenia ale na pewno zwiększa ryzyko wystąpienia gastro i nefropatii polekowej.

Równie powszechne jest łączenie leków wykazujących antagonistyczny efekt w stosunku do receptora H1, co także nie polepsza efektu terapeutycznego zwiększa natomiast częstość działań niepożądanych.

Coraz większym ryzykiem powstania polipragmazji obdarzone są preparaty stosowane w objawowym leczeniu przeziębienia i grypy.

Jest to związane z tym, że pod różnymi nazwami handlowymi kryją się preparaty zawierające podobne składniki czynne.

Są to najczęściej paracetamol, lek przeciwhistaminowy oraz składnik działający agonistycznie w stosunku do naczyniowego receptora alfa 1.

Nieświadomy zagrożenia pacjent może dla rzekomo lepszego i szybszego efektu leczniczego przyjąć jednocześnie kilka preparatów o różnych nazwach handlowych ale o podobnym składzie.

W nawiązaniu do tego należy pokreślić, że skuteczna politerapia to tylko taka gdy równocześnie stosujemy leki o mechanizmach działania wzajemnie uzupełniających się.

2. LECZENIE PACJENTÓW PRZEZ KILKU LEKARZY WZAJAMNIE NIE KONSULTUJĄCYCH STOSOWANEJ FARMAKOTERAPII

Istnieje zatem ryzyko, że stosowane leki będą mogły wchodzić pomiędzy sobą w niekorzystne interakcje

3. CHOROBY WĄTROBY I NEREK przebiegające z pogorszeniem ich wydolności

4. ZJAWISKO SAMOLECZENIA

Samoleczenie jest obecnie bardzo propagowaną metodą terapii. Pozwala ono na ograniczenie kosztów konsultacji lekarskich w przypadkach banalnych dolegliwości. Nie należy jednak bagatelizować możliwości indukowania przez pacjenta niekorzystnych interakcji leków.

Niektóre leki dostępne w aptekach w sprzedaży odstępnej mogą wchodzić w niekorzystne interakcje z innymi lekami. I tak ibuprofen, naproksen i diklofenak dostępne bez recepty są aktywnie metabolizowane przez CYP2C9, natomiast paracetamol przez CYP1A2. Zastosowanie tych leków przez pacjentów przyjmujących inne będące inhibitorami aktywności metabolicznej CYP2C9 i CYP1A2 może skutkować zwiększeniem toksyczności leczenia.

Trudno nie wspomnieć, że ibuprofen, naproksen i diklofenak w znacznym stopniu (ponad 90%) wiążą się z białkami krwi co może powodować wypieranie z tych połączeń innych równocześnie stosowanych preparatów.

Ryzyko indukowania interakcji z innymi lekami dotyczy także preparatów ziołowych, które w rozu-

mieniu nie tylko potocznie są traktowane przez chorych jako zupełnie bezpieczne i beztrudnie przez nich stosowane.

Tymczasem wyciągi z dziurawca zawierające hyperycynę mogą indukować izoenzym CYP3A4 i przyspieszać metabolizm leków będących substratami dla tego izoenzymu. Wyciągi z czosnku z kolei hamują aktywność CYP3A4 zwiększając toksyczność leków metabolizowanych przez ten izoenzym.

5. WIEK CHOREGO

Na działania niepożądane leków o wiele bardziej narażone są niemowlęta i osoby starsze ze względu na niepełną sprawność układów metabolizujących oraz wydalających leki. Nie bez znaczenia jest także fakt zmian mentalnych jakie obserwujemy u osób starszych. Mogą one skutkować pomyłkowym przyjęciem zbyt dużej ilości leków co staje się przyczyną zwiększenia ilości działań niepożądanych.

6. OTYŁOŚĆ

Procesy patofizjologiczne zachodzące w otyłości mogą zmieniać dystrybucję i eliminację leków

7. DYSBAKTERIOZA PRZEWODU POKARMOWEGO

Poantybiotykowe zmiany flory bakteryjnej mogą stać się przyczyną ograniczenia skuteczności niektórych leków.

Interakcja pomiędzy antybiotykami i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi w sytuacji gdy dochodzi do eradykacji komensalnej flory bakteryjnej odgrywającej istotną rolę w krążeniu wątrobowo-jelitowym estrogenów, zmniejsza skuteczność doustnej antykoncepcji.

Eradykacja przez antybiotyki Eubacterium prowadzi do nasilenia działania digoksyny, która jest w jelicie rozkładana przez Eubacterium.

2.1. Interakcje leków stosowanych w farmakoterapii chorób wewnętrznych

2.1.1. Interakcje leków stosowanych w farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego

Zachorowalność i umieralność z powodu chorób układu krążenia plasuje się w polskich warunkach na jednym z pierwszych miejsc.

Wśród wielu przyczyn, które mogą być powodem tego stanu rzeczy wymienia się także małą skuteczność farmakoterapii stosowanej w chorobach serca i naczyń. Jedną z najczęściej stwierdzanych chorób jest nadciśnienie tętnicze, którego leczenie pozostawia wiele do życzenia. Według polskich badań skuteczność terapii hipotensyjnej prowadzonej przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej wynosi jedynie 8,8% (1).

Przyczyną takiej sytuacji może być niewłaściwy dobór leków, niewłaściwe ich dawkowanie, oraz to, co podkreśla się coraz częściej, czyli niekorzystne interakcje pomiędzy lekami hipotensyjnymi a innymi równocześnie stosowanymi lekami. [1, 2]

Należy pamiętać, że wszystkie leki hipotensyjne obniżają ciśnienie, ale nie wszystkie zmniejszają zapadalność na choroby układu krążenia i śmiertelność z ich powodu.

Sama zatem kontrola ciśnienia nie jest wyznacznikiem wpływu leku na parametry oceny końcowej skuteczności terapii.

Ocenę wpływu poszczególnych leków na końcowe parametry poddane obserwacji dostarczają duże

randomizowane badania kliniczne, które najczęściej w swoim protokole nie oceniają wpływu niekorzystnych interakcji pomiędzy lekami hipotensyjnymi i innymi równocześnie stosowanymi lekami na końcowe parametry ich skuteczności klinicznej.

A zatem należy pamiętać, że jeżeli w wyniku zastosowania 2 lub więcej leków, które wchodzi pomiędzy sobą w niekorzystne interakcje nie pogarsza się znacząco kontrola ciśnienia, to nie oznacza to wcale, że interakcje te nie mają wpływu na zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu, zawału serca, niewydolności krążenia oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W tabeli 1 przedstawiono przykładowe badania kliniczne wraz z ich końcowymi punktami skuteczności.

Badanie	Ilość uczestniczących pacjentów	Rodzaj nadciśnienia	Leki	Punkt końcowy
ALLHAT	24335	skurczowe i rozkurczowe	moczopędny vs antagonistą wapnia vs ACEI vs α -adrenolityki	wszystkie zawały serca
CAPP	10985	Rozkurczowe	β -adrenolityk vs lek moczopędny vs ACEI	wszystkie udary, zawały, zgony krążeniowe
NORDIL	10881	rozkurczowe	β -adrenolityk vs lek moczopędny vs antagonistą wapnia	zgony z powodu udaru, zawału, inne zgony krążeniowe

U ponad połowy chorych z nadciśnieniem tętniczym warunkiem jego obniżenia do wartości poniżej 140/90 mm Hg jest zastosowanie skojarzonej terapii nadciśnienia.

Całkowita reakcja hipotensyjna na lek stosowany w monoterapii jest niewielka i wynosi 7 – 13 mm Hg dla ciśnienia skurczowego i 4 – 8 mm Hg dla rozkurczowego. Wynika to ze złożonej patogenezы nadciśnienia oraz z faktu, że efektywność leków może zmniejszać się pod wpływem odruchowych mechanizmów wyrównawczych. Ważnym jest także to, że większość leków hipotensyjnych po zwiększeniu ich dawki nie wykazuje znaczącego wzrostu skuteczności terapeutycznej, natomiast niewspółmiernie wzrasta wraz z dawką ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. [3, 4]

Aby kombinacja leków hipotensyjnych była skuteczna powinna spełniać następujące warunki:

1. leki powinny charakteryzować się uzupełniającymi się mechanizmami działania,
2. skuteczność leków użytych w politerapii powinna być wyższa niż poszczególnych składników,
3. w wyniku politerapii powinno uzyskać się efekt synergiczny lub addycyjny,
4. leki użyte w politerapii powinny wzajemnie redukować swoje objawy niepożądane,
5. nie powinno łączyć się leków o podobnych mechanizmach działania i o podobnych działaniach niepożądanych
6. skuteczna skojarzona terapia hipotensyjna powinna dawać skuteczniejszą protekcję narządową.

W terapii hipotensyjnej nie należy łączyć leków moczopędnych z antagonistami wapnia z uwagi na fakt, że skuteczność antagonistów wapnia jest większa u chorych przewodnionych.

W farmakoterapii nadciśnienia tętniczego wykorzystywanych jest wiele grup leków, których interakcje przedstawiono poniżej.

INTERAKCJE LEKÓW MOCZOPĘDNYCH

Interakcje indapamidu (Indapen, Indapren, Tertensif SR)

Indapamid zwiększa stężenie litu w surowicy poprzez zmniejszenie jego wydalania nerkowego.

Hipokaliemia polekowa może podwyższać ryzyko wystąpienia arytmii typu torsade de pointes w przypadku łącznego zastosowania indapamidu z lekami mającymi zdolność do wydłużania odstępu QT.

Środki przeczyszczające zwiększają ryzyko wystąpienia arytmii po indapamidzie.

Baklofen nasila jego efekt hipotensyjny.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i neuroleptyki zwiększają ryzyko wystąpienia hipotensji u pacjentów leczonych indapamidem.

Kortykosterydy podane systemowo zmniejszają efekt moczopędny leku.

Interakcje spironolaktonu (Spironol, Verospiron)

Spironolakton zwiększa stężenie digoksyny w surowicy.

Spironolakton zmniejsza odpowiedź naczyniową na noradrenalinę.

Zastosowany z inhibitorami konwertazy angiotensyny zwiększa ryzyko hiperkaliemii.

Interakcje furosemidu i torsemidu

Diuretyki pętlowe mogą nasilać oto- i nefrotoksyczność aminoglikozydów, cefalosporyn trzeciej generacji, NLPZ, cispłatyny.

Zastosowane z innymi diuretykami, za wyjątkiem diuretyków oszczędzających potas, sympatykomimetykami, reboksetyną oraz glikokortykosterydami podanymi systemowo, zwiększają ryzyko wystąpienia hipokaliemii.

U pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, podanie furosemidu może powodować ostrą hipotensję jako efekt pierwszej dawki, szczególnie u pacjentów z niewydolnością krążenia.

Diuretyki pętlowe zastosowane z karbamazepiną mogą być przyczyną wystąpienia hiponatremii.

U pacjentów z upośledzoną funkcją nerek diuretyki pętlowe podane z metforminą zwiększają ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej.

Na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przy stosowaniu diuretyków narażeni są szczególnie pacjenci z cukrzycą i chorobą niedokrwienną serca. [5]

Skuteczność terapii lekami moczopędnymi, w szczególności diuretykami pętlowymi, może zmniejszyć łączne ich podanie z NLPZ. Interakcja ta związana jest bezpośrednio z mechanizmem działania diuretyków pętlowych, które stymulują wytwarzanie prostaglandyn, które z kolei poprzez rozszerzenie naczyń zwiększają przepływ nerkowy, diurezę oraz działają poprzez bezpośrednie zahamowanie transportu elektrolitów w części wstępującej pętli Henlego.

Najsilniej wytwarzanie prostaglandyn stymuluje furosemid, w mniejszym stopniu bumetanid i torsemid i dlatego najbardziej zagrożone ryzykiem wystąpienia interakcji są osoby przyjmujące NLPZ i furosemid.

Należy przypomnieć, że NLPZ nie zmniejszają efektu diuretycznego tiazydów, ale mogą zmniejszać ich efekt hipotensyjny. Łączne podanie NLPZ z inhibitorami konwertazy angiotensyny i diuretykami pętlowymi zwiększa ryzyko wystąpienia nefrotoksyczności.

Interakcje chlortalidonu (Hygroton)

NLPZ zmniejszają efekt diuretyczny chlortalidonu.

Leki antycholinergiczne zmniejszają biodostępność chlortalidonu z przewodu pokarmowego poprzez zahamowanie perystaltyki.

Biodostępność chlortalidonu zmniejsza także cholestyramina i kolestipol.

Podany u pacjentów leczonych cyklosporyną zwiększa ryzyko wystąpienia hiperurykemii.

Interakcje inhibitorów konwertazy angiotensyny (IKA)

Należy unikać łącznego stosowania IKA z NLPZ. Mechanizm tej interakcji związany się z inhibicją syntezy naczyniorozszerzających prostaglandyn,

którą odbywa się przy udziale COX-1 hamowanej przez NLPZ. [6, 7, 8]

Należy podkreślić, że nie wszystkie NLPZ w równym stopniu osłabiają działanie IKA. Silniejszy wpływ wykazuje indometacyna i naproksen, słabiej działają ibuprofen i sulindak.

Wybiórcze inhibitory COX-2 wykazują minimalny efekt osłabiający działanie IKA.

Dodatkowo należy brać pod uwagę podczas stosowania tych 2 grup leków możliwość wystąpienia bradykardii powstałej w wyniku hiperkaliemii.

Na powikłanie to szczególnie narażeni są pacjenci z upośledzoną funkcją nerek.

IKA nasilają reakcje hipotensyjną przy połączeniu z diuretykami, antagonistami wapnia oraz alfa i beta adrenolitykami.

Małe dawki aspiryny stosowane profilaktycznie (75 – 100 mg/dobę) nie zmniejszają efektu działania IKA.

IKA połączone z lekami moczopędnymi, oprócz wzmocnienia efektu hipotensyjnego, mogą być przyczyną pogorszenia funkcji nerek. W przypadkach tych podanie leku moczopędnego powoduje natriurezę, to z kolei skutkuje zmniejszeniem przepływu nerkowego w sytuacji, gdy mechanizmy regulacyjne są zablokowane przez IKA.

IKA podane z preparatami złota powodują zwiększenie częstości występowania objawów niepożądanych (nudności, rumień skóry, hipotonia, uczucie ogólnego rozbicia). [9]

Podanie anestetyków wziewnych u pacjentów stosujących IKA zwiększa ryzyko wystąpienia hipotensji.

IKA antagonizują działanie podanych czynników hematopoetycznych oraz mogą prowadzić do wzrostu ryzyka hiperkaliemii w takich połączeniach.

Ostrożność należy zachować u pacjentów przyjmujących łącznie digoksynę i IKA. Dotyczy to pacjentów z zaawansowaną niewydolnością krążenia (III i powyżej stopień wg NYHA), u których przesączanie kłębuszkowe jest zależne od stężenia angiotensyny II.

IKA pogarszają w takim przypadku czynność nerek, zmniejszają wydalanie digoksyny i zwiększają jej stężenie w surowicy. [10]

IKA podnoszą stężenie soli litu w surowicy, nasilając jego toksyczność.

Należy zachować ostrożność u chorych stosujących insulinę i/lub doustne leki przeciwcukrzycowe. Łączne ich zastosowanie z IKA może powodować hipoglikemię, szczególnie w pierwszych tygodniach leczenia.

Należy ostrożnie podawać IKA z diuretykami oszczędzającymi potas ze względu na ryzyko wystąpienia hiperkaliemii. Efekt ten jest dawkozależny.

Interakcje chinaprilu

Leki z grupy antacida zmniejszają absorpcję chinaprilu z przewodu pokarmowego o 28 – 37%.

Interakcje enalaprilu

Propranolol redukuje biodostępność enalaprilu.. Stosowany łącznie z neuroleptykami zwiększa ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej.

Allopurinol, cyklofosfamid, prokainamid stosowany u chorych leczonych enalaprilem zwiększa ryzyko wystąpienia leukopenii.

Cyklosporyna zwiększa ryzyko wystąpienia hiperkaliemii.

Interakcje fozynoprylu

Leki z grupy antacida zmniejszają biodostępność fozynoprylu z przewodu pokarmowego.

Interakcje kaptoprilu

Interakcje perindoprilu

Leki z grupy antacida zmniejszają biodostępność perindoprilu z przewodu pokarmowego.

Perindopril nasila efekt hipotensyjny anestetyków ogólnych.

Nauroleptyki ze składową alfa 1 adrenolityczną zwiększają ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej.

Interakcje ramiprilu

Należy zachować ostrożność przy kojarzeniu ramiprilu z alfa 1 adrenolitykami ze względu na wzrost ryzyka wystąpienia hipotonii ortostatycznej.

Ramipril w 78% wiąże się z białkami krwi, natomiast ramiprilat w 56%, co zwiększa ryzyko wypierania z połączeń z białkami innych leków.

Interakcje trandolaprilu

Leki z grupy antacida redukują biodostępność leku z przewodu pokarmowego.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz neuroleptyki podane łącznie z trandolaprilem zwiększają ryzyko wystąpienia hipotensji.

INTERAKCJE ANTAGONISTÓW RECEPTORA AT1

Interakcje losartanu (Cozaar, Xartan)

Losartan jest metabolizowany przez CYP2C9 i inhibitory tego enzymu mogą zwiększać poziom leku we krwi, zwiększając ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (zawroty głowy, hipotonia).

Diuretyki oszczędzające potas zastosowane łącznie z losartanem zwiększają ryzyko wystąpienia hiperkaliemii.

NLPZ zmniejszają efekt hipotensyjny losartanu.

Interakcje walsartanu (Diovan)

Walsartan podobnie do losartanu jest metabolizowany przez CYP2C9 i konsekwencje interakcji z inhibitorami tego izoenzymu są podobne jak w przypadku losartanu.

Diuretyki oszczędzające potas podane łącznie z walsartanem mogą zwiększać ryzyko wystąpienia hiperkaliemii.

Glibenklamid zmniejsza biodostępność walsartanu z przewodu pokarmowego.

Interakcje irbesartanu (Aprovel)

Irbesartan jest metabolizowany w nieznacznym stopniu przez CYP2C9, jednak nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji irbesartanu z innymi lekami wpływającymi na aktywność CYP2C9.

Zastosowany z diuretykami oszczędzającymi potas zwiększa ryzyko wystąpienia hiperkaliemii.

Interakcje kandesartanu

Kandesartan należy ostrożnie stosować z diuretykami oszczędzającymi potas z uwagi na ryzyko wystąpienia hiperkaliemii.

Interakcje telmisartanu (Micardis)

Telmisartan podwyższa stężenie digoksyny w surowicy nawet do 30%. W przypadkach łącznego stosowania obu leków wskazana jest kontrola stężenia digoksyny w surowicy.

Interakcje eprosartanu (Teveten)

Eprosartan nie wchodzi w istotne klinicznie interakcje z innymi lekami.

INTERAKCJE LEKÓW DZIAŁAJĄCYCH NA RECEPTOR ALFA-2 ADRENERGICZNY I RECEPTOR IMIDAZOLOWY

Interakcje klonidyny (Iporel)

Klonidyna nasila hipotensyjny efekt diuretyków i leków rozszerzających naczynia.

Efekt hipotensyjny klonidyny zmniejszają TLPD i NLPZ.

Stosowana łącznie z digoksyną i lekami beta adrenolitycznymi zwiększa ryzyko wystąpienia bradykardii i bloku serca.

Klonidyna nasila efekt działania leków nasennych i uspokajających.

Interakcje moksonidyny (Cynt, Physiotens)

Moksonidyna zwiększa efekt działania leków nasennych i uspokajających.

U pacjentów leczonych łącznie lekami beta adrenolitycznymi (LBA) należy najpierw odstawić LBA, gdyż w przeciwnym przypadku może dojść do wzrostu ciśnienia tętniczego krwi w wyniku efektu z odbicia.

Interakcje rilmenidyny (Tenaxum)

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne osłabiają działanie rilmenidyny.

INTERAKCJE LEKÓW BLOKUJĄCYCH RECEPTOR ALFA-1 ADRENERGICZNY

Interakcje doksazosyny (Cardura, Doxar, Doxanorm, Doxaratio, Kamiren)

Doksazosyna nie wchodzi w istotne klinicznie interakcje z innymi lekami.

Interakcje prazosyny (Minipress, Polpresin)

Przy stosowaniu prazosyny z chloropromazyną i amitryptyliną może dochodzić do nadmiernego pobudzenia.

Werapamil zwiększa stężenie prazosyny w surowicy nasilając jej efekt hipotensyjny.

NLPZ zmniejszają efekt wazodilatacyjny prazosyny.

Interakcje terazosyny (Hytrin, Kornam)

Łączne stosowanie werapamilu z terazosyną może prowadzić do znacznej hipotensji.

INTERAKCJE INNYCH LEKÓW HIPOTENSYJNYCH

Interakcje alfa-metyldopy (Dopegyt, Dopanol, Methyldopa) (LMD)

LMD zastosowana z inhibitorami MAO zwiększa ryzyko wystąpienia przelomu nadciśnieniowego.

TLPD zmniejszają efekt działania LMD.

Zastosowana łącznie z digoksyną zwiększa ryzyko wystąpienia bradykardii i bloku serca.

Anestetyki ogólne nasilają efekt hipotensyjny LMD.

Preparaty żelaza hamują wchłanianie LMD z przewodu pokarmowego co ma szczególne znaczenie u kobiet ciężarnych leczonych z powodu nadciśnienia ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia rzucawki wynikające ze zmniejszenia efektu hipotensyjnego.

Należy zachować ostrożność przy kojarzeniu LMD z lekami beta adrenolitycznymi.

Interakcje dihydralazyny

Dihydralazyna nasila działanie innych leków hipotensyjnych zwiększając ryzyko wystąpienia hipotonii.

Dihydralazyna nasila efekt nasenny barbituranów.

TLPD, anestetyki ogólne potęgują efekt hipotensyjny dihydralazyny.

Z kolei efedryna i jej pochodne zmniejszają jej efekt działania.

Interakcje rezerpiny

Rezerpina osłabia działanie leków przeciwpadaczkowych.

Zwiększa efekt depresyjny na OUN leków uspokajających, nasennych, neuroleptyków, etanolu.

Nasila efekt kardiodepresyjny chinidyny.

Rezerpina zastosowana łącznie z digoksyną zwiększa ryzyko bradykardii.

Zwiększa efekt działania lewodopy.

INTERAKCJE LEKÓW BETA ADRENOLITYCZNYCH

Interakcje metoprololu

Metoprolol jest metabolizowany przez CYP3A4, dlatego też inhibitory tego izoenzymu mogą zwiększać jego stężenie w osoczu, zwiększając ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (bradykardia, hipotonia).

Metoprolol może upośledzać wydalanie lignokainy.

Interakcje propranololu

Propranolol jest metabolizowany przez 3 izoenzymy cytochromu P450 – CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2. Stąd też ryzyko wystąpienia interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami jest wysokie.

Należy ostrożnie kojarzyć propranolol z antagonistami jonów wapnia (głównie z grupy pochodnych 1,4-dihydropirydyny) ze względu na ryzyko hipotensji.

Propranolol zwiększa stężenie w osoczu lidokainy.

W przypadku łącznego podania propranololu i chloropramazyny dochodzi do zwiększenia stężenia obydwu leków.

Interakcje labetalolu

Hydralazyna, allopurinol i cymetydyna zwiększają biodostępność labetalolu.

Werapamil i diltiazem nasilają efekt inotropowo ujemny propranololu.

Podanie propranololu u pacjentów przyjmujących TLPD może zwiększyć ryzyko wystąpienia tremoru.

Nie należy kojarzyć propranololu z alkaloidami sporyszu ze względu na możliwość wystąpienia reakcji wazospastycznej.

Interakcje karwedilolu

Efekt hipotensyjny karwedilolu może być nasilony przez leki blokujące izoenzym CYP2D6 (amiodaron, cymetydyna, fluoksetyna, paroksetyna, chinidyna). W przypadku łącznego podania z cymetydyną, flukonazolem, itrakonazolem, fluoksetyną i omeprazolem wzrasta ryzyko wystąpienia bradykardii.

Karwedilol zwiększa stężenie digoksyny w surowicy krwi.

Należy ostrożnie kojarzyć karwedilol z werapamilem i diltiazemem ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń przewodzenia.

Z lekami znieczulenia ogólnego karwedilol wykazuje synergiczny efekt inotropowo ujemny.

Interakcje blokerów kanału wapniowego

Ryzyko wystąpienia interakcji blokerów kanału wapniowego z innymi równocześnie stosowanymi lekami jest wysokie. Wynika to z tego, że większość z nich jest aktywnie metabolizowana przez izoenzymy cytochromu P450 a niektóre dodatkowo obdarzone są zdolnością do hamowania aktywności CYP (diltiazem, werapamil, nifedypina).

Lek	CYP1A2	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
Amlodypina				X
Diltiazem		X		X
Felodypina				X
Nifedypina		X		X
Nikardypina				X
Nimodypina				X
Nitrendypina				X
Werapamil	X		X	X

Interakcje amlodypiny

Sok grejpfrutowy zwiększa stężenie amlodypiny w surowicy krwi.

Interakcje diltiazemu

Diltiazem wykazuje efekt synergiczny z lekami wywołującymi bradykardię (beta adrenolityki, digoksyna, leki przeciwarytmiczne).

Antagoniści receptora H₂ zwiększają poziom diltiazemu w surowicy krwi.

Z alfa 1 adrenolitykami może powodować hipotonię.

Diltiazem posiada zdolność blokowania CYP3A4 i zwiększa w znacznym stopniu toksyczność cisapridu.

Hamuje także metabolizm triazolowych pochodnych benzodiazepin nasilając ich efekt hamujący na OUN.

Interakcje felodypiny

U pacjentów stosujących felodypinę należy ostrożnie stosować cymetydynę, erytromycynę, klaritromycynę, ketokonazol i itrakonazol ze względu na wzrost ryzyka działań niepożądanych.

Sok grejpfrutowy zwiększa biodostępność felodypiny.

Interakcje isradypiny

Isradypina zwiększa biodostępność propranololu.

Leki przeciwpadaczkowe zmniejszają stężenie isradypiny w surowicy krwi.

Sok grejpfrutowy zwiększa biodostępność isradypiny z przewodu pokarmowego.

Interakcje nifedypiny

Nifedypina podana z digoksyną zmniejsza jej klirens.

Cisaprid zwiększa stężenie nifedypiny w surowicy.

Sok grejpfrutowy zwiększa biodostępność nifedypiny z przewodu pokarmowego.

Interakcje werapamilu

Werapamil hamuje metabolizm triazolowych pochodnych benzodiazepin co skutkuje nasileniem ich hamującego wpływu na OUN.

Werapamil zwiększa stężenie digoksyny w surowicy krwi.

Połączenie werapamilu z lekami beta adrenolitycznymi, lekami przeciwartymicznymi i anestetykami wziewnymi może prowadzić do bradykardii, a nawet bloku serca.

Werapamil podnosi osoczowe stężenie teofiliny nasilając jej toksyczność.

Ma także zdolność do nasilenia działania leków wywołujących blok płytki nerwowo-mięśniowej.

INTERAKCJE LEKÓW PRZECIWARTYMICZNYCH

Interakcje adenozyiny (Adenocor, Adenosin)

Metyloksantyny ze względu na działanie na receptory adenozynowe inaktywują efekt działania adenozyiny (istnieje konieczność zwiększenia dawki adenozyiny).

Dipyridamol hamuje transport wewnątrzkomórkowy adenozyiny i w znacznym stopniu nasila efekt jej działania.

U pacjentów leczonych karbamazepiną zwiększa się ryzyko wystąpienia bloku serca.

Interakcje ajmaliny (Gilurytmał)

Estrogeny i testosteron zastosowane łącznie z ajmaliną hamują odływ żółci.

Ajmalina nasila działanie środków zwiotczających.

Interakcje amiodaronu (Cordarone, Amiokordin)

Amiodaron nasila przeciwzkrzepowe działanie warfaryny.

Zwiększa także stężenie digoksyny w surowicy krwi, nasilając jej toksyczność.

Amiodaron ma zdolność do hamowania aktywności CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 i dlatego może zwiększać stężenie a także toksyczność leków metabolizowanych przez te izoenzymy.

Amiodaron nasila działanie proarytmiczne chinidyny, fenytoiny i prokainamidu.

Podany łącznie z lekami beta adrenolitycznymi, diltiazemem i werapamilem zwiększa ryzyko wystąpienia bradykardii.

Zastosowany łącznie z fentanylem powoduje spadek ciśnienia krwi i bradykardię.

Interakcje bretylium (Bretylate)

Bretylium podane łącznie z naparstnicą nasila jej toksyczność.

Nasila działanie przeciwzkrzepowe pochodnych kumaryny.

Interakcje chinidyny (Chinidinum sulfuricum)

Chinidyna jest metabolizowana przez CYP3A4 i leki hamujące aktywność tego izoenzymu nasilając jej toksyczność.

Ma także zdolność do hamowania aktywności CYP2D6.

Sukralfat hamuje wchłanianie chinidyny z przewodu pokarmowego.

Chinidyna zwiększa efekt przeciwzkrzepowy doustnych antykoagulantów, oraz nasila działanie leków beta adrenolitycznych i środków zwiotczających oraz trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.

Amiodaron zwiększa stężenie chinidyny w surowicy nasilając jej toksyczność.

Toksyczność chinidyny mogą także nasilać nefazodon, erytromycyna i klarytromycyna oraz ketokonazol i ritonawir. Leków tych należy unikać u pacjentów stosujących chinidynę.

U pacjentów stosujących meksyletynę, enkainid i propafenon podanie chinidyny powoduje zahamowanie ich metabolizmu co skutkuje nasileniem ich

toksyczności – bradykardia, niewydolność krążenia.

Interakcje dizopiramidu (Disocor)

Dizopiramid stosowany z lekami beta adrenolitycznymi i lekami antyarytmicznymi klasy pierwszej dizopiramid zwiększa ryzyko depresji mięśnia sercowego.

Dizopiramid jest metabolizowany przez CYP3A4 i jego inhibitory mogą nasilać toksyczność leku.

Interakcje flekainidu (Tambocor)

Amiodaron, dizopiramid, werapamil i propranolol nasilają efekt działania flekainidu co zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Interakcje ibutilidu (Corvert)

Dizopiramid, chinidyna, prokainamid, amiodaron i sotalol nasilają efekt proarytmiczny ibutilidu. Wskazany jest minimum 4 godzinny okres przerwy od zakończenia infuzji ibutilidu do podania wyżej wymienionych leków.

Zastosowany z lekami posiadającymi zdolność do wydłużania odstępu QT zwiększa ryzyko wystąpienia arytmii typu torsade de pointes.

Nasila toksyczność digoksyny.

Interakcje meksyletyny (Mexitil, Mexicord)

Meksyletyna jest metabolizowana przez CYP2D6 oraz posiada zdolność do hamowania aktywności CYP1A2.

Leki z grupy antacida zmniejszają a metoklopramid zwiększa wchłanianie meksyletyny z przewodu pokarmowego.

Meksyletyna zwiększa stężenie teofiliny w surowicy krwi nasilając jej toksyczność.

Interakcje moricizyny (Ethmozine)

Moricizyna zastosowana łącznie z digoksyną zwiększa ryzyko wystąpienia bloku serca.

Moricizyna zwiększa klirens teofiliny i skraca jej okres półtrwania.

Interakcje prokainamidu

Prokainamid nasila działanie leków hipotensyjnych, cholinolityków i leków zwiotczających.

U pacjentów leczonych aminoglikozydami podanie prokainamidu może powodować wystąpienie bloku polaryzacyjnego.

Interakcje propafenonu (Rytmonorm)

Propafenon jest metabolizowany przez CYP2D6.

Zastosowany łącznie z anestetykami lokalnymi powoduje wzrost ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych ze strony OUN (łęk, ataksja, bezsenność, bóle głowy).

Chinidyna powoduje wzrost stężenia propafenonu w surowicy krwi.

Propafenon zwiększa nefrotoksyczność cyklosporyny oraz nasila toksyczność digoksyny.

Interakcje sotalolu (Sotalol, Sotahexal, Sotalex, Biosotal)

Sotalol podany łącznie z amiodaronem powoduje długo trwającą bradykardię i hipotonię.

Zastosowany łącznie z werapamilem i ditiazemem zwiększa ryzyko nadmiernego zwolnienia przewodzenia w węzle SA oraz wystąpienia hipotonii.

Należy zachować ostrożność przy łącznym stosowaniu sotalolu z lekami wydłużającymi odstęp QT ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca.

Digoksyna nasila proarytmiczne działanie sotalolu.

Sotalol nasila działanie doustnych leków hipoglikemizujących.

Interakcje digoksyny

Leki powodujące hipokaliemię (diuretyki, glikokortykosterydy podane systemowo) powodują wzrost wrażliwości na działanie digoksyny.

Leki zwiększające i zmniejszające stężenie digoksyny w surowicy przedstawiono w tabeli 2.

Leki zwiększające stężenie digoksyny w surowicy nasilające jej toksyczność	Leki zmniejszające stężenie digoksyny w surowicy
Amiodaron Kaptopril Flekainid Prazosyna Propafenon Chinidyna Spironalakton Erytromycyna Klarytromycyna	Antacida Cholestyramina Kolestipol Sulfasalazyna Metoclopramid Wyciąg z dziurawca

Interakcje nitratów

Nitraty podane z innymi lekami wazodilatacyjnymi, fenotiazynami, sildenafilem i wardenafilem mogą prowadzić do wystąpienia hipotonii a stopień jej nasilenia jest zależny od dawek zastosowanych leków.

Jak widać z przedstawionych informacji interakcje leków mogą w znacznym stopniu zmieniać końcowy efekt działania leków stosowanych w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego, a co za tym idzie zmieniać rokowania w licznych chorobach układu krążenia.

2.1.2. Wnioski kliniczne:

Z przedstawionych informacji wynika jednoznacznie, że interakcje leków mogą mieć istotny wpływ na skuteczność farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego. Należy zatem tak dobierać leki stosowane w politerapii aby zminimalizować ryzyko niekorzystnych efektów stosowania kilku leków jednocześnie.

Podając pacjentowi diuretyki oszczędzające potas należy ostrożnie stosować równocześnie inhibitory konwertazy angiotensyny (IKA), szczególnie w sytuacji gdy dobową dawkę diuretyku przekracza 50mg spironolaktonu. U pacjentów tych należy wykonywać oznaczenia stężenia potasu w surowicy w obawie przed wystąpieniem polekowej hipokaliemii.

U pacjentów leczonych diuretykami pętlowymi a także IKA należy wystrzegać się łącznego podawania z NLPZ z grupy nieselektywnych inhibitorów cyklooksygenazy (COX). Jeżeli istnieje jednak bezwzględna konieczność stosowania NLPZ powinniśmy wybierać preferencyjne (meloksykam, nimesulid) bądź selektywne inhibitory COX-2 starając się je podawać jak najkrócej. Interakcja ta może w szczególności dotyczyć chorych przewlekłe leczonych z powodu bólu towarzyszącego chorobie zwyrodnieniowej. Ból ten charakteryzuje się niewielką komponentą zapalną toteż lekiem z wyboru w takich przypadkach powinien być paracetamol, który nie redukuje skuteczności IKA i diuretyków pętlowych. W sytuacji niewystarczającej skuteczności samego paracetamolu można stosować dodatkowo słabe opioidy (kodeina, tramadol), które również nie wchodzi w niekorzystne interakcje z lekami stosowanymi w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego.

W sytuacji gdy pacjent musi stosować nieselektywny NLPZ i diuretyk pętlowy należy wybrać torsemid, którego działanie moczopędne jest mniej podatne na blokowanie przez NLPZ.

U chorych leczonych diuretykami pętlowymi w przypadku wystąpienia infekcji wymagającej antybiotykoterapii ostrożnie należy stosować aminoglikozydy i cefalosporyny III generacji z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia nefro i ototoksyczności obydwu leków. W takich przypadkach staramy się zastąpić je innymi antybiotykami nie potęgującymi toksyczności diuretyków a wybór powinien być zgodny z antybiogramem.

Stosując IKA nie należy jednocześnie podawać leków z grupy antacida gdyż w wielu przypadkach hamują wchłanianie tych właśnie leków. Wskazane jest zachowanie 2 godzinnego odstępu pomiędzy podaniem obydwu leków.

W przypadku leczenia ciężarnej z nadciśnieniem tętniczym LMD jeżeli zaistnieje równocześnie konieczność podania z powodu niedokrwistości soli żelaza powinno się dokładniej monitorować wartości ciśnienia ze względu na upośledzenie wchłaniania przez sole żelaza LMD. W uzasadnionych przypadkach powinno się dokonać zamiany LMD na inny lek hipotensyjny bezpieczny w okresie ciąży.

Chorzy stosujący leki beta adrenolityczne powinni być z dużą ostrożnością leczeni innymi lekami, które ze względu na powinowactwo do kanałów potasowych mogą powodować wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, gdyż większa to ryzyko wystąpienia arytmii typu torsade de pointes.

Podobne ograniczenia dotyczą pacjentów leczonych werapamilem oraz lekami przeciwozrytmicznymi, które mogą być przyczyną wystąpienia bradykardii.

U pacjentów leczonych nitrataми u których istnieje konieczność podania leków z powodu impotencji erekcyjnej powinno się wybierać w miejsce sildenafilu i wardenafilu apomorfinę, która nie wchodzi w niekorzystne interakcje z nitrataми.

Piśmiennictwo:

1. Grzybowski A., *Suteczność terapii hipotensyjnej*, Puls Medycyny, 12(39), 2002, 9 – 11.
2. Yeun J., *Initial antihypertensive therapy*. Postgraduate Medicine, 110, 5, 2001, 39.
3. Schachter M., *Combination therapy and hypertension*, Martin Dunitz, London 2002.
4. Moser M., *Current recommendations for the treatment of hypertension, are they still valid 2*, J. Hypertension, 2002, 20, 53 – 510.
5. Davier D. M., *Davies Textboool od Adverse Drug Reactions*, Chapman & Hall, 1998, London.
6. Beilin L. J., *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensive drug*, J. of Hypertension, 2002, 20, 849.
7. Praca zbiorowa, *Nadciśnienie tętnicze*, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2000, 281.
8. Leeuw P. W., *Nonsteridol anti-inflammatory drugs and hypertension*, Drugs, 1996, 51, 179.
9. Healey L. A., Beskes M. B., *Nitritocid reactions and ACEI*, N Engl. J. Med., 1989, 321, 763.
10. Mignat C., Inger T., *ACEI, drug interactions of clinical significance*.
11. Toussaint C., *Interference of different ACE, with diuretic, action of furosemide and hydrochlorotiazide*, Klin Wochenscher, 1989, 67, 1138.

2.1.3. Interakcje leków stosowanych w farmakoterapii chorób układu oddechowego

Współczesna farmakoterapia chorób układu oddechowego dysponuje wieloma grupami coraz skuteczniejszych leków stosowanych zarówno w przewlekłych schorzeniach układu oddechowego (astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc, mukowiscidoza) jak i w ostrych stanach zapalnych górnych i dolnych dróg oddechowych mających najczęściej podłoże infekcyjne.

Aby leki stosowane w pneumonologii mogły wykazywać skuteczność, nie powodując niekorzystnych dla pacjenta objawów ubocznych, należy unikać niekorzystnych interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Interakcje leków wykrztuśnych mukolitycznych i mukokinetycznych

Interakcje ambroksolu (Aflegan, Ambroheksal, Ambroksol, Ambrosol, Bronchopront, Deflegmin, Flavamed, Mucosolvan, Mukobron)

Ambroksolu nie należy stosować łącznie z lekami hamującymi odruch kaszlowy i cholinolitykami ze względu na osłabienie działania leku.

Interakcje bromheksyny (Bisolvon, Bromhexin, Flegamina)

Bromheksyny nie należy kojarzyć z lekami przeciwkaszlowymi i cholinolitykami.

Interakcje acetylocysteiny (Acetylocysteina, ACC, Acypront, Fluimucil, Tussicom)

Acetylocysteiny nie należy podawać w jednym czasie z penicylinami półsyntetycznymi, erytromycyną, tetracykliną i cefuroksymem. Pomiędzy ich podaniem należy zachować minimum 2 godzinną przerwę.

Stosowanie acetylocysteiny z lekami przeciwkaszlowymi może powodować zaleganie w układzie oddechowym rozrzedzonej wydzieliny [3].

Acetylocysteina nasila działanie nitrogliceryny.

Interakcje karbocysteiny (Cimolan, Mukopront, Mukolina)

Efekt farmakologiczny karbocysteiny zmniejszają cholinolityki, preparatu nie należy stosować łącznie z lekami przeciwkaszlowymi.

Interakcje gwajfenezyny (wchodzi w skład preparatów Guajazyl, Robitussin, Coldrex Broncho)

Gwajfenezyny nie należy stosować równocześnie z lekami przeciwkaszlowymi.

Interakcje leków przeciwkaszlowych

Interakcje kodeiny i dekstrometafanu zostały omówione w rozdziale dotyczącym interakcji leków przeciwbólowych.

Butamirat (Sinecod) nie wchodzi w interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Interakcje leków antyleukotrienowych

Interakcje montelukastu, zafirlukastu i ziletonu omówiono w rozdziale dotyczącym interakcji leków stosowanych w alergologii.

Interakcje leków stosowanych w leczeniu mukowiscidozy

Alfa dornaza (Pulmozyme) nie wchodzi w niekorzystne interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Interakcje kromonów

Kromoglikan dwusodowy (Cromogen, Cropoz) oraz nedokromil sodu (Tilade) nie wchodzi w interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Interakcje leków rozszerzających oskrzela

Interakcje fenoterolu (Fenoterol, Berotec) i bromku ipratropium (Atrovent), obydwa leki wchodzi w skład preparatu Berodual

Fenoterolu i bromku ipratropium nie należy stosować z lekami beta adrenolitycznymi (LBA). Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących leki zmniejszające stężenie potasu w surowicy.

Równoczesne podanie z lekami hamującymi syntezę prostaglandyn i steroidami zwiększa ryzyko wystąpienia obrzęku płuc.

Interakcje salbutamolu (Salbutamol, Salbamol EB, Salbuvent, Steri – Neb Salamol, Ventolin)

Salbutamol należy ostrożnie stosować u pacjentów zażywających trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) oraz leki mogące powodować zmniejszenie stężenia potasu w surowicy.

Nie należy kojarzyć z LBA.

Interakcje formoterolu (Foradil, Oxis)

Formoterolu nie należy stosować z niewybiórczymi LBA.

Należy zachować ostrożność u pacjentów równocześnie stosujących TLPD i inhibitory MAO.

Formoterol zwiększa ryzyko wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu u chorych leczonych prokainamidem, chinidyną, dizopiramidem, neuroleptykami i innymi lekami mającymi zdolność do wydłużania QT.

Interakcje salmeterolu (Serevent)

Salmeterolu nie należy stosować z niewybiórczymi LBA.

Ostrożnie należy podawać u osób leczonych TLPD i inhibitorami MAO.

Interakcje leków stosowanych w leczeniu objawowym nieżytów nosa

Interakcje norefedryny, pseudoefedryny i fenylefryny, które wchodzi w skład preparatów Sudafed, Clarinase, Disophrol, Actifed, Cirrus, Rhinopront, Gripex, Nurofen Antigrip, Tabcin, Grypolek

Norefedryny, pseudoefedryny i fenylefryny nie należy stosować łącznie z lekami blokującymi receptory alfa 1.

Wszystkie wymienione powyżej leki nasilają działanie sympatykomimetyków, a ich działanie nasilają TLPD i beta sympatykolytyki.

Oslabiają działanie metylodopy i rezerpiny.

U pacjentów leczonych digoksyną wzrasta częstość występowania zaburzeń rytmu serca.

Interakcje Teofiliny (Afonilum, Euphyllin, Theovent, Theoplus, Theospirex, Theophyllinum)

Teofilina wykazuje efekt terapeutyczny, gdy jej stężenie w surowicy krwi wynosi 5 – 20 ug/ml. W

przypadku, gdy przekracza 20 ug/ml zwiększa się jej toksyczność i wzrasta częstotliwość występowania działań niepożądanych, takich jak [4]:

- nudności
- wymioty
- bóle głowy
- drżenie
- drgawki
- zaburzenia rytmu serca.

Najczęstszą przyczyną wzrostu toksyczności teofiliny jest zahamowanie jej metabolizmu przez inne równocześnie stosowane leki, które mają zdolność do inhibicji aktywności izoenzymu 1A2 cytochromu P450 uczestniczącego w metabolizmie teofiliny.

Trzeba w tym miejscu zaznaczyć, że metabolizm teofiliny jest wrażliwy zarówno na inhibicję jak i indukcję [5].

Do najczęściej stosowanych w codziennej praktyce leków mogących hamować aktywność CYP 1A2 należą:

- chinolony i fluorochinolony (głównie ciprofloksacyna i enoksacyna), ale także norfloksacyna i ofloksacyna
- fluwoksamina
- cymetydyna
- ranitydyna
- flutamid
- meksyletyna
- propafenon
- tokainid
- zafirlukast.

Nie należy także popijać teofiliny sokiem grejpsfrutowym [6, 7, 8].

Mówiąc o interakcjach teofiliny nie można zapomnieć, że niektóre leki, pokarmy oraz palenie papierosów może poprzez indukcję CYP 1A2 zmniejszyć skuteczność teofiliny obniżając jej stężenie w surowicy. Efektu tego należy spodziewać się u pacjentów stosujących:

- omeprazol i w mniejszym stopniu lansoprazol
- karbamazepinę
- rifampicynę

oraz u osób spożywających żywność z rusztu, brokuły, kalafior i kapustę brukselkę oraz nałogowo palących papierosy [9].

2.1.4. Wnioski kliniczne:

U pacjentów stosujących leki wykrztuśne, mukolityczne i mukokinetyczne należy wystrzegać się stosowania leków cholinolitycznych lub posiadających komponentę cholinolityczną z uwagi na możliwość ograniczenia ich skuteczności terapeutycznej. W przypadku konieczności podania cholinolityków działających spazmolitycznie na narządy gładkomięśniowe (butylobromek hioscyny, oksyfenonium) powinno zastępować je spazmolitykami muskulotropowymi (drotaweryna, mebeweryna, alweryna).

Podobnie należy postąpić przy terapii lekami przeciwhistaminowymi, kiedy leki I generacji posiadające wyrazne działanie cholinolityczne powinno zastąpić się lekami generacji II, które praktycznie pozbawione są działania antymuskarynowego.

U pacjentów stosujących politerapię gdy zajdzie potrzeba leczenia przeciwkaszlowego wskazany jest butamirat, który nie wchodzi w niekorzystne interakcje z innymi lekami w przeciwieństwie do kodeiny i dekstrometorfanu.

Pacjenci leczeni teofiliną powinni wystrzegać się łącznego stosowania innych leków, które mają zdolność hamowania metabolizmu teofiliny.

A zatem nie powinno się stosować ciprofloksacyny i enoksacyny zastępując je innymi chemioterapeutykami nie hamującymi metabolizmu teofiliny.

Zamiast cymetydyny i ranitydyny można stosować famotydynę.

Flutamid możemy zastąpić bikalutamidem, a w przypadku konieczności leczenia lekami antyleukotrienowymi lekiem z wyboru powinien być montelukast, który nie zaburza metabolizmu teofiliny.

Nie należy także zapominać, że niektóre leki mogą w mechanizmie indukcji metabolizmu wątrobowego mogą zmniejszać skuteczność terapeutyczną teofiliny. Tak działa omeprazol i w mniejszym stopniu lansoprazol, które gdy wskazany jest inhibitor pompy protonowej powinny być zastąpione pantoprazolem.

Piśmiennictwo:

1. Van Boxtel C. J. i wsp.; *Drug Benefits and Risk*. Wiley, New York 2001.
2. Edwards R. I.; *Drug Safety*. Adis, Auckland 2000.
3. *Clinician's Handbook of Prescription Drug*. McGraw – Hill, New York 2001.
4. Armour D, Cairns C.; *Medines in the Elderly*. PP, London 2002.
5. De Vane C. L. i wsp.; *Fluvoxamine – induced theophylline toxicity*. Am J Psychiat; 1997, 154, 1317 – 1318.
6. Batty K. T. I wsp.; *The effect of ciprofloxacin on theophylline pharmacokinetics in healthy subjects*. Br J Clin Pharmacol, 1995, 39, 305 – 311.
7. Katial R. K. i wsp.; *A drug interaction between zafirlukast and theophylline*. Arch Intern Med, 1998, 158, 1713 – 1715.
8. Spinber S. A. i wsp.; *Propafenone – theophylline interaction*. Pharmacotherapy, 1993, 13, 68 – 71.
9. Zevin S., Benowitz N. L.; *Drug interactions with tobacco smoking: an update*. Clin Pharmacokinet, 1999, 36, 425 – 438.

2.1.5. Interakcje leków przeciwhistaminowych i przeciwleukotrienowych

Leki przeciwhistaminowe (LP) stosowane są w wielu schorzeniach, w których potwierdzono przy czynowy udział histaminy (tabela 1).

Tabela 1. Schorzenia, w których zastosowanie terapeutyczne znajdują leki przeciwhistaminowe

1. Alergiczne zapalenie jamy ustnej, gardła, krtani, zatok, ucha środkowego
2. Alergiczne choroby skóry
3. Alergiczne choroby narządu wzroku
4. Alergia i nietolerancja pokarmowa
5. Ostre reakcje alergiczne
6. Astma oskrzelowa

LP dzielimy na 2 generacje, a kryterium tego podziału jest wybiórczość ich działania receptorowego i różnice w parametrach farmakokinetycznych.

Leki przeciwhistaminowe

Pierwsza generacja	Druga generacja
Cyproheptadyna	Azelastyna
Dimetynden	Akrywastyna
Hydroksyzyna	Cetyryzyna
Klemastyna	Lewocetyryzyna
Prometazyna	Emedastyna
	Feksofenadyna
	Loratadyna
	Dezloratadyna

LP drugiej generacji charakteryzują się mniejszą częstotliwością występowania działań niepożądanych w porównaniu do leków pierwszej generacji. Nie należy zapomnieć, że astemizol i terfenadyna zostały wycofane z użycia ze względu na możliwość występowania groźnych dla życia i niejednokrotnie śmiertelnych zaburzeń rytmu serca pojawiających się w sytuacji zahamowania metabolizmu astemizolu i terfenadyny w wyniku niekorzystnych interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Na kardi toksyczność terfenadyny zwrócił uwagę w 1990 roku Monahan [1] i od tej pory rozpoczęto poszukiwanie przyczyn, które mogły indukować występowanie arytmii komorowych.

Jak później wykazano w wyniku interakcji terfenadyny i astemizolu z innymi lekami dochodzi do wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG, co jest ściśle skorelowane z wpływem tych leków na kanały potasowe mięśnia sercowego. Skutkiem działania LP na kanały potasowe jest znaczny wzrost ryzyka wystąpienia arytmii typu torsade de pointes [2].

Działanie arytmogenne niektórych LP (terfenadyna, astemizol, ebastyna) może ujawnić się szczególnie u osób z wrodzonym wydłużeniem QT, leczonych równocześnie lekami, które także mają zdolność do wydłużania QT oraz lekami wywołującymi zaburzenie jonowe w postaci hipokaliemii, hipomagnezemię np. diuretyki, glikokortykosterydy.

Zahamowanie w wyniku interakcji metabolizmu LP może zwiększać ryzyko działań niepożądanych, które przedstawiono w tabeli 2 [3].

Tabela 2. Najczęstsze objawy niepożądane pojawiające się po zastosowaniu LP pierwszej i drugiej generacji

Leki pierwszej generacji	Leki drugiej generacji	
nadmierna sedacja zaburzenia koncentracji nudności wymioty pobudzenie apetytu i przyrost masy ciała objawy dysuryczne zaburzenia rytmu serca kontaktowe zapalenie skóry agranulocytoza	bóle głowy suchość w ustach	sedacja uczucie znużenia nudności wymioty

Ostrożność przy stosowaniu LP należy zachować szczególnie u pacjentów stosujących duże dawki preparatów o długim działaniu, a także u pacjentów przyjmujących równolegle leki antyarytmiczne. Dla tych właśnie pacjentów szczególnie wskazane są preparaty, które nie ulegają metabolizmowi przy udziale izoenzymów cytochromu P450 (cetyryzyna, dezloratadyna) [4].

Interakcje cyproheptadyny (Peritol, Protadyna)

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) potęgują cholinolityczne działanie cyproheptadyny.

Cyproheptadyna potęguje efekt leków działających depresyjnie na OUN.

Interakcje dimetyndenu (Fenistil)

Dimetynden nasila działanie leków powodujących depresję OUN.

Leki antycholinergiczne i TLPD nasilają objawy cholinolityczne po zastosowaniu dimetyndenu.

Dimetynden osłabia działanie leków mukolitycznych i mukokinetycznych.

Interakcje hydroksyzyny (Hydroxyzinum, Atarax)

Hydroksyzyna wykazuje synergizm działania z lekami wpływającymi depresyjnie na OUN.

Nasila działanie cholinolityków.

Interakcje klemastyny (Clemastin)

Klemastyna nasila działanie amin katecholowych, TLPD, środków nasennych, uspokajających i anksjolityków.

Zmniejsza skuteczność fenytoiny oraz doustnych leków przeciwwzakrzepowych.

Nasila efekt cholinolityczny innych równocześnie podanych leków wykazujących takie działanie.

Interakcje prometazyny (Diphergan, Promethazine, Polfergan)

Prometazyna oprócz działania przeciwhistaminowego, wykazuje efekt cholinolityczny, dopaminolityczny, alfa 1 adrenolityczny oraz antyserotoninowy.

W związku z tym może ograniczać efekt działania leków wykrztuśnych, mukolitycznych i mukokinetycznych, antagonizuje działanie efedryny i jej pochodnych, silnie wiąże się z białkami krwi (93%) i może wypierać z tych połączeń inne leki nasilając ich toksyczność.

Prometazyna zmniejsza efekt działania doustnych leków hipoglikemizujących.

Nasila natomiast depresyjny wpływ na OUN innych równocześnie stosowanych leków.

Jak wskazuje praktyka, prometazyna jest często stosowana w farmakoterapii chorób infekcyjnych dróg oddechowych pomimo, że takie postępowanie nie ma uzasadnienia.

Równocześnie zapomina się o możliwości wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem prometazyny, szczególnie u dzieci do drugiego roku życia, u których jest ona przeciwwskazana.

Wskazaniami do stosowania prometazyny są skórne odczyny alergiczne z towarzyszącym świądem, odczyny poprzetoczeniowe i obrzęk naczynioruchowy u pacjentów powyżej 2 roku życia.

W oficjalnych materiałach informacyjnych dotyczących leku, podane jest ostrzeżenie, że prometazyny nie należy stosować w kaszlu i zakażeniach dróg oddechowych, a zatem w przypadkach, gdzie jak wskazuje praktyka, prometazyna jest najczęściej stosowana.

Znaczny efekt cholinolityczny leku prowadzi do zahamowania wydzielania oskrzelowego, zagęszczenia wydzieliny i niekorzystnego wpływu na klirens śluzowo-rzęskowy.

Prometazyna może powodować także objawy niepożądane ze strony OUN – senność, zawroty i bóle głowy, zaburzenia koncentracji, niewyraźne widzenie, ataksję, osłabienie mięśniowe.

Prometazyna może spowodować paradoksalne pobudzenie OUN z halucynacjami, drgawkami i objawami encefalopatii.

U dzieci z gorączką mogą wystąpić po zastosowaniu leku zaburzenia pozapiramidowe oraz może dochodzić do występowania bezdechów sennych. Publikacje analizujące przyczyny nagłych zgonów niemowląt i małych dzieci klasyfikują stosowanie prometazyny jako istotny czynnik ryzyka występowania tych zgonów [5, 6].

Interakcje ketotifenu (Ketotifen, Ketof, Zaditen)

Ketotifen nasila efekt wszystkich grup leków działających depresyjnie na OUN.

Stosowany łącznie z lekami hipoglikemizującymi może być przyczyną odwracalnej trombocytopenii.

Interakcje fenspirydu (Eurespal)

Fenspiryd oprócz efektu przeciwzapalnego, antybronchokonstrykcyjnego i przeciwhistaminowego wykazuje także efekt alfa 1 adrenolityczny.

Może zatem antagonizować działanie obkurczające naczynia efedryny i jej pochodnych oraz fenylefryny.

Interakcje azelastyny (Allergodil)

Azelastyna nasila działanie leków wpływających depresyjnie na OUN.

Przy łącznym stosowaniu z cymetydyną możliwe jest wystąpienie objawów cholinolitycznych oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Interakcje cetyryzyny (Allertec, Amertil, Letizen, Virlix, Zyrtec)

Cetyryzyna nie jest metabolizowana przez izoenzymy cytochromu P450.

Zastosowana łącznie z lekami antycholinergicznymi może zwiększać częstość występowania ich objawów niepożądanych.

Interakcje lewocetyryzyny (Xyzal)

Lewocetyryzyna nie wchodzi w istotne klinicznie interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Interakcje ebastyny (Kestine)

Ebastyna jest metabolizowana przez CYP3A4 i w przypadku zahamowania jej metabolizmu może dochodzić do wzrostu kardiotoksyczności leku i zwiększenia ryzyka wystąpienia arytmii torsade de pointes.

Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania ebastyny z innymi lekami mającymi zdolności wydłużania QT oraz lekami, które mogą być przyczyną wystąpienia hipokaliemii.

Interakcje feksofenadyny (Telfast)

Antacida zmniejszają biodostępność feksofenadyny z przewodu pokarmowego, stąd też zaleca się, aby odstęp pomiędzy podaniem leków wyniósł minimum 2 godziny.

Interakcje loratadyny (Claritine, Flonidan, Loratine, Loratadyna, Rotadin)

Loratadyna jest metabolizowana przy udziale CYP 3A4 i CYP 2D6.

Zahamowanie jej metabolizmu nie skutkuje wydłużeniem QT. Może jednak powodować senność, suchość w jamie ustnej oraz wzrost mielotoksyczności.

Interakcje dezloratadyny (Aerius)

Dezloratadyna jest jednym z 12 czynnych metabolitów loratadyny.

Dezloratadyna nie wchodzi w istotne klinicznie interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami [7].

Interakcje mizolastyny (Mizollen)

Mizolastyna zwiększa stężenie w osoczu digoksyny i teofiliny w przypadku łącznego podania.

Nasila także uczucie senności u pacjentów stosujących benzodwiazepiny.

INTERAKCJE LEKÓW ANTYLEUKOTRIENOWYCH

Interakcje montelukastu (Singulair)

Montelukast jest w niewielkim stopniu metabolizowany przez CYP 3A4 i CYP 2C9.

Nie wchodzi w istotne klinicznie interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami [8].

Interakcje zafirlukastu (Accolate)

Zafirlukast jest metabolizowany przez CYP2C9 oraz ma zdolność hamowania aktywności CYP2C9 i CYP3A4, zwiększając toksyczność leków metabolizowanych przez te izoenzymy.

Leki hamujące aktywność CYP 2C9 mogą hamować metabolizm zafirlukastu. Zwiększają ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych (nudności, wymioty, bóle w nadbrzuszu, wzrost aktywności enzymów wątrobowych).

Makrolidy i teofilina zmniejszają nawet o 40% stężenie zafirlukastu w surowicy.

W przypadku łącznego stosowania z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi dochodzi do wydłużenia czasu protrombinowego.

Interakcje zileutonu (Zyflo)

Zileuton jest metabolizowany przez CYP 1A2, CYP 2C9 i CYP 3A4.

Ma on zdolność do hamowania CYP1A2 i CYP3A4 zwiększając toksyczność głównie propanololu, teofiliny i warfaryny- może nawet dochodzić do podwojenia ich stężeń w surowicy- konieczna redukcja dawki.

Może także zwiększać częstość występowania działań niepożądanych leków metabolizowanych przez CYP 3A4.

2.1.6. Wnioski kliniczne:

U pacjentów przyjmujących leki przeciwhistaminowe I generacji nie wolno zapominać o tym, że są one obdarzone znacznym działaniem cholinolitycznym co może zmniejszać działanie niektórych grup leków (mukolityki, leki mukokinetyczne i wykrztuśne) oraz nasilać działania niepożądane trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. W takich przypadkach leki I generacji należy zastępować lekami generacji II.

Nie należy zapominać, że niektóre leki obdarzone komponentą przeciwhistaminową (fenspiryd, prometazyna) posiadają dodatkowo efekt alfa 1 adrenolityczny i wykazują antagonizm farmakodynamiczny w stosunku do preparatów pobudzających receptor alfa 1, które obecnie dość popularne są w leczeniu nieżytów nosa.

Ebastyna, lek przeciwhistaminowy II generacji ma zdolność do wydłużania odstępu QT w zapisie EKG. Jest ona metabolizowana przez izoenzym CYP3A4 i dlatego inne równocześnie stosowane leki, które hamują aktywność tego izoenzymu lub mogą być przyczyną wystąpienia bradykardii

nasilają w znacznym stopniu ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca.

U pacjentów stosujących leki antyleukotrienowe powinniśmy pamiętać, że zafirlukast może hamować metabolizm innych leków dokonujący się przy udziale izoenzymów CYP2C9, CYP3A4 i dlatego w przypadku politerapii z użyciem preparatów metabolizowanych przez wymienione izoenzymy zafirlukast powinien być zastępowany montelukastem.

Piśmiennictwo:

1. Monahan B. P. i wsp.: *Torsade de pointes occurring in association with terfenadine use*; *JAMA*, 1990, 264, 2788 – 2790.
2. Desanger J. P., Horsmans Y.: *Pharmacokinetic – pharmacodynamic relationship of H₁-antihistamines*; *Clin Pharmacokinet*, 1995, 28, 419 – 432.
3. Litt Z. J.: *Drug Eruptions and Interactions*; Parthenon Publishing, New York 1999.
4. Horak F., Stubner V. P.: *Comparative Tolerability of Second Generation Antihistamines*; *Drug Safety*, 1999, 20, 385 – 40.
5. Woron J.: *Ostrożnie z prometazyną*; *Szpital w pigułce*, 2002, 7 – 8, 8.
6. Gajewska-Meszoros S.: *Stosowanie prometazyny u dzieci; Wątpliwa korzyść, znaczne ryzyko*, *Terapia i Leki*, 2001, 4, 42.
7. DuBuske M. L.: *Pharmacology of Desloratadine*; *Drugs*, 2002, 22, 1 – 11.
8. Depre M. i wsp.: *Effect of multiple doses of montelukast, a cys LT₁ receptor antagonist, on digoxin pharmacokinetics in healthy volunteers*, *J Clin Pharmacol* 1999, 39, 941 – 944.

2.1.7. Interakcje leków stosowanych w farmakoterapii chorób przewodu pokarmowego

Interakcje leków stosowanych w leczeniu choroby refluksowej i choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy

Antacida

Leki zobojętniające działają neutralizująco na kwas solny i podnoszą pH soku żołądkowego. Zawierają one w swoim składzie związki glinu, magnezu, węglan wapnia i hydrotalcit.

Podczas stosowania tej grupy leków należy pamiętać, że podnoszą one pH żołądka do wartości 4 a czas działania wynosi 20 – 30 minut, gdy pacjent przyjmuje lek na pusty żołądek i 2 – 3 godzin w przypadku podania leku przed posiłkiem lub w jego trakcie.

Znajomość czasu działania leków z grupy antacida ma bardzo ważne znaczenie dla możliwości zapobiegania występowania niekorzystnych interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Stosowanie leków zobojętniających wymaga zachowania odpowiedniego odstępu czasowego, który pozwala na zminimalizowanie ryzyka wzajemnych niekorzystnych oddziaływań pomiędzy lekami.

Mechanizm interakcji tej grupy leków z innymi może być związany ze:

1. zmianą stopnia jonizacji – leki mające charakter słabych kwasów są silnie zjonizowane i wchłaniają się gorzej, zaś leki o charakterze zasadowym wchłaniają się lepiej, gdy pH w żołądku wzrasta;
2. zmianą rozpuszczalności leków, których wchłanianie warunkuje niskie pH;
3. zwiększeniem wchłaniania leków, np. penicylin, które są rozkładane przez niskie pH w soku żołądkowym. Podniesienie pH w żołądku przez antacida hamuje proces rozkładu leków;
4. leki zobojętniające zmieniają motorykę żołądka i zmieniają ilość leku, która ulega wchłanianiu;
5. leki zobojętniające zawierające w swoim składzie sole magnezu i glinu zwiększają pH moczu i upośledzają wchłanianie zwrotne niektórych leków w nerkach.

Najczęściej występujące w praktyce interakcje leków zobojętniających z innymi lekami przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1.

Interakcje leków zobojętniających z innymi równocześnie stosowanymi lekami

Lek lub grupa leków	Wynik interakcji
H ₂ blokery	Zmniejszenie wchłaniania H ₂ blokerów
Benzodwuzepiny	Opóźnienie wchłaniania benzodwuzepin
Leki beta adrenolityczne	Antacida zawierające sole magnezu i glinu zwiększają biodostępność leków beta adrenolitycznych
Fluorochinolony i chinolony	Znaczne zmniejszenie dostępności biologicznej
Digoksyna	Zmniejszenie wchłaniania
Neuroleptyki	Zmniejszenie wchłaniania
Inhibitory konwertazy angiotensyny	Zmniejszenie wchłaniania
Niesteroidowe leki przeciwzapalne o charakterze słabych kwasów	Zmniejszenie wchłaniania
Preparaty żelaza	Zmniejszenie wchłaniania
Tetracykliny	Zmniejszenie wchłaniania
Tiklopidyna	Zmniejszenie wchłaniania
Azolowe leki przeciwgrzybicze	Zmniejszenie wchłaniania
Doustne leki przeciwzakrzepowe	Zwiększenie wchłaniania
Penicyliny	Zwiększenie wchłaniania
Pentoksyfilina	Zwiększenie wchłaniania

Inhibitory pompy protonowej

Interakcje omeprazolu (Bioprozol, Losec, Polprozol, Prazol, Groprozol, Gasec, Exter)

Omeprazol jest substratem dla izoenzymów CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4.

Może indukować izoenzym CYP1A2 oraz hamować aktywność CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4

zmniejszając skuteczność i tolerancję leków metabolizowanych przez te izoenzymy.

Sukralfat może zmniejszać wchłanianie omeprazolu z przewodu pokarmowego.

Z punktu widzenia problematyki interakcji leków należy uznać omeprazol za najbardziej niebezpieczny inhibitor pompy protonowej z uwagi na to, że jest metabolizowany przez izoenzymy cytochromu P450 oraz, że ma zdolność zarówno indukcji jak i inhibicji licznych izoenzymów.

Interakcje esomeprazolu

Esomeprazol może wchodzić w interakcje z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19 hamując ich metabolizm.

Nie wpływa na aktywność CYP3A4 [1].

Interakcje lanzoprazolu (Lanzul)

Lanzoprazol ulega hydroksylacji pierścienia benzenowego przy udziale CYP2C19 i w mniejszym stopniu CYP3A4.

Ma zdolność indukcji izoenzymu CYP1A2 i przez to w znacznym stopniu może zmniejszać skuteczność terapeutyczną teofiliny [2].

Wchłanianie lanzoprazolu z przewodu pokarmowego zmniejsza sukralfat.

Interakcje pantoprazolu (Controloc)

Pantoprazol ulega demetylacji przy udziale CYP3A4 i CYP2C19.

Pantoprazol w przeciwieństwie do omeprazolu i lanzoprazolu nie indukuje CYP1A2 i dlatego może być lekiem preferowanym u pacjentów leczonych teofiliną i innymi lekami metabolizowanymi przez CYP1A2.

Dotychczas nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji pantoprazolu z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Interakcje rabeprazolu (Aciphex)

Rabeprazol jest metabolizowany przez CYP2C19 i CYP3A4.

Nie wpływa znacząco na farmakokinetykę leków metabolizowanych przy udziale izoenzymów cytochromu P450.

Zmniejsza wchłanianie z przewodu pokarmowego azolowych leków przeciwgrzybiczych i digoksyny.

Rabeprazol może wydłużać odstęp QT w zapisie EKG, zwiększając ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu u pacjentów leczonych równocześnie innymi lekami mogącymi wydłużać QT lub powodującymi hipokaliemię.

Wszystkie inhibitory pompy protonowej (IPP) podnoszą pH w żołądku i mogą zmniejszać wchłanianie z przewodu pokarmowego leków mających charakter słabych kwasów.

Jak widać z przedstawionych informacji, ryzyko wystąpienia interakcji pomiędzy IPP i innymi równocześnie stosowanymi lekami nie jest jednakowe dla wszystkich preparatów.

A zatem przed przepisaniem pacjentowi leku z grupy IPP należy w każdym przypadku z osobna ocenić ryzyko niekorzystnych oddziaływań pomiędzy lekami i wybrać taki preparat, który charakteryzuje się minimalnym ryzykiem wystąpienia niepożądanych reakcji polekowych.

Blokery receptora H₂

Wpływ H₂ blokerów na izoenzymy cytochromu P450 przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Wpływ H₂ blokerów na izoenzymy cytochromu P450

Lek	Izoenzym hamowany przez lek
Cymetydyna	CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9
Famotydyna	Nie hamuje CYP
Nizatydyna	Nie hamuje CYP
Ranitydyna	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19

Jak wynika z badań klinicznych największe ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji pomiędzy lekami jest związane ze stosowaniem cymetydyny a najmniejsze ze stosowaniem famotydyny i nizatydyny.

Cymetydyna może zwiększać toksyczność niesteroidowych leków przeciwzapalnych metabolizowanych przy udziale CYP2C9 – diklofenaku, naproksenu, ibuprofenu.

Cymetydyny nie należy kojarzyć z warfaryną, teofiliną, olanzapiną i lekami beta adrenolitycznymi z uwagi na wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Interakcje sukralfatu (Ulgastran, Venter)

Sukralfat osłabia działanie fenytoiny, digoksyny, doustnych leków przeciwzkrzepowych oraz azolowych leków przeciwgrzybiczych.

Zmniejsza wchłanianie z przewodu pokarmowego fluorochinolonów, H₂ blokerów, tetracyklin, aminofilin i cefalosporyn.

Leki antycholinergiczne nasilają ryzyko wystąpienia zaparć u pacjentów leczonych sukralfatem.

Interakcje cytrynianu bizmutowego (Cytribin, Ventrisol)

Leki z grupy antacida osłabiają działanie cytrynianu bizmutowego.

Preparat zmniejsza wchłanianie tetracyklin i fluorochinolonów z przewodu pokarmowego.

Interakcje mizoprostolu (Cytotec)

Leki zubożniające ograniczają skuteczność mizoprostolu.

Lek należy podawać po minimum 2 godzinach od podania antacida.

LEKI STOSOWANE W ZABURZENIACH PERYSTALTYKI PRZEWODU POKARMOWEGO

Interakcje trimebutyny (Debridat, Tribux)

Stosowanie trimebutyny u pacjentów stosujących zotepinę potęguje efekt cholinolityczny.

Interakcje metoklopramidu (Metoclopramidum)

Metoklopramid zwiększa wchłanianie w żołądku tetracyklin, lewodopy, paracetamolu i cyklosporyny, a zmniejsza wchłanianie digoksyny.

Metoklopramid potęguje efekt depresyjny na OUN benzodwiazepin, neuroleptyków, leków nasennych i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.

Opiaty i leki cholinolityczne redukują skuteczność terapeutyczną metoklopramidu.

Metoklopramid przedłuża blok wywołany przez blokery płytki nerwowo-mięśniowej.

W związku z metabolizmem metoklopramid przy udziale CYP1A2 i CYP2D6 leki blokujące te izoenzymy mogą podnosić stężenie metoklopramidu w surowicy, zwiększając ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych, dyskinez a także zaburzeń rytmu serca.

Interakcje domperidonu

Leki zwiększające pH w żołądku zmniejszają wchłanianie domperidonu z przewodu pokarmowego.

Interakcje cisapridu (Coordinax, Gasprid) [3]

Całkowita biodostępność cisapridu po podaniu doustnym wynosi 35 – 40%. Lek w 98% wiąże się z białkami krwi i ulega metabolizmowi w reakcji oksydatywnej N-dealkilacji do norcisapridu. Przemiana cisapridu do norcisapridu odbywa się przy udziale izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450. Stężenie terapeutyczne cisapridu w surowicy krwi wynosi 60 – 80 ug/l.

W 1986 roku opisano przypadki tachykardii u pacjentów otrzymujących cisaprid, a następnie w 1992 roku ukazało się 7 doniesień o wystąpieniu zaburzeń rytmu serca występujących po zastosowaniu cisapridu.

Ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca w przypadku stosowania samego cisapridu występuje, gdy jest on stosowany w dawkach większych niż 10 mg co 6 godzin u dorosłych i większych niż 0,8 mg/kg m. c./dobę u dzieci.

W wyniku zahamowania metabolizmu poprzez równoczesne stosowanie leków będących inhibitorami CYP3A4 może dojść do wydłużenia odstępu QT i wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu torsade de pointes.

Arytmia może także pojawić się w przypadku stosowania cisapridu z lekami, które nie blokują aktywności CYP3A4, ale mogą wydłużać odstęp QT w zapisie EKG, np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, leki przeciwartmienne.

Cisaprid wykazuje podobieństwo strukturalne do prokainamidu i posiada zdolność do pobudzania receptorów 5HT₄ zlokalizowanych w przedsionkach. Może także blokować kanały potasowe oraz posiada właściwości charakterystyczne dla leków przeciwartmiennej klasy III – wydłużając repolaryzację.

Leki, które w połączeniu z cisapridem mogą być przyczyną wystąpienia zaburzeń rytmu serca przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Leki hamujące metabolizm cisapridu, zwiększające ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca

Anestetyki	Azolowe leki przeciwwgrzybicze
Enfluran	Flukonazol
Izofluran	Ketokonazol
Halotan	Itrakonazol
Leki antyarytmiczne	Leki antyleukotrienowe
Chinidyna	Zileuton
Dizopiramid	Neuroleptyki
Prokainamid	Fenotiazyny
Sotalol	Risperidon
Ibutylid	Leki antyretrowirusowe
Adenozyna	Amprenawir
Leki przeciwbakteryjne	Indinawir
Erytromycyna	Nelfinawir
Quainaprystyna	Ritonawir
Klarytromycyna	Sakwinawir
Kotrimoksazol	Dalawirydyna
Leki przeciwdepresyjne	Antagoniści wapnia
Fluoksetyna	Diltiazem
Fluwoksamina	Werapamil
Nefazodon	Inne leki
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	Cymetydyna
	Doksarubicyna
	Daunorubicyna

Cisaprid należy ostrożnie kojarzyć z diuretykami ze względu na ryzyko hipokaliemii i wzrost częstości występowania zaburzeń rytmu serca.

Nie należy stosować cisapridu u pacjentów leczonych wazopresyną z uwagi na możliwość wydłużenia odstępu QT i wystąpienia niedokrwienia mięśnia sercowego.

Należy unikać popijania cisapridu sokiem grejpfrutowym i tonikiem (zawiera chininę) ze względu na możliwość blokowania aktywności CYP 3A4 zlokalizowanego w jelitach.

INTERAKCJE LEKÓW PRZECIWBIEGUNKOWYCH

Interakcje loperamidu (Loperamid, Immodium)

Loperamid nie wchodzi w niekorzystne interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Interakcje difenoksylationu (Reasec)

Difenoksylationu potęguje działanie leków wpływających depresyjnie na OUN.

W przypadku łącznego podania z inhibitorami MAO może dojść do wystąpienia przełomu nadciśnieniowego.

Interakcje nifuroksazydu (Nifuroksazyd, Ercefuryl)

Nifuroksazyd nie wchodzi w interakcje z innymi lekami.

Podczas stosowania nifuroksazydu nie należy spożywać alkoholu.

Interakcje smektynu dwuoktanościennego (Smecta)

Smecta może zmniejszać wchłanianie innych leków z przewodu pokarmowego i dlatego nie należy podawać ich jednocześnie ze smektynem.

Interakcje leków przeczyszczających

Długotrwałe stosowanie bisakodylu i preparatów zawierających glikozydy antrachinonowe (preparaty z senesu, rzewienia, kruszyny i aloesu) może powodować zmniejszenie stężenia potasu w surowicy, a to może spowodować nasilenie efektu działania glikozydów nasercowych. Leki z grupy antacida zmniejszają skuteczność leków przeczyszczających.

Interakcje dokusanu sodowego (Laxol, Laxopol)

Dokusan może przyspieszać pasaż jelitowy dostarczając leków przeciwwkrzepowych, zmniejszając ich skuteczność. Podczas dłuższego stosowania istnieje ryzyko wystąpienia hipokaliemii, co nakazuje ostrożność podczas łącznego podania z glikozydami nasercowymi, diuretykami i glikokostykosterydami stosowanymi systemowo.

Interakcje laktulozy (Lactulosum, Duphalac, Normalac, Normase)

Leki z grupy antacida zmniejszają skuteczność działania laktulozy.

INTERAKCJE LEKÓW STOSOWANYCH W STANACH ZAPALNYCH JELIT

Interakcje sulfasalazyny (Sulfasalazin, Salazopyrin)

Sulfasalazyna zmniejsza wchłanianie z przewodu pokarmowego digoksyny i kwasu foliowego.

Sulfalazyina upośledza metabolizm wątrobowy pochodnych sulfonilomocznika i zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii, co powoduje konieczność redukcji dawki pochodnych sulfonilomocznika.

Interakcje mesalazyiny (Asacol, Pentasa)

Mesalazyina zmniejsza wchłanianie digoksyny z przewodu pokarmowego.

Interakcje balsalazydu (Colazal)

Balsalazyd zwiększa stężenie w surowicy krwi leków, które są aktywnie wydzielane przez nerki, np. metotreksat [4].

Interakcje budesonidu (Entocort)

Inhibitory CYP3A4 mogą zwiększać stężenie budesonidu w surowicy, zwiększając ryzyko działań niepożądanych.

Interakcje infliksimabu (Remicade)

U pacjentów leczonych infliksimabem nie należy stosować żywych szczepionek.

INTERAKCJE LEKÓW STOSOWANYCH W LECZENIU KRWAWIEŃ Z PRZEWODU POKARMOWEGO

Interakcje terlipresyny (Remestyp)

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, karbamazepina i heparyna nasilają efekt działania terlipresyny.

Interakcje somatostatyny (Somatostatin, Stilamin)

U chorych na cukrzycę somatostatyna zmniejsza zapotrzebowanie na insulinę i doustne leki przeciwcukrzycowe, stwarzając konieczność redukcji dawki leków przeciwcukrzycowych. Somatostatyna wydłuża czas działania leków nasennych.

INTERAKCJE LEKÓW STOSOWANYCH W LECZENIU WIRUSOWYCH ZAPALEŃ WĄTROBY

Interakcje interferonu alfa (Roferon A, Intron A)

Interferon alfa redukuje klirens teofiliny poprzez blokowanie aktywności cytochromu P450.

Zablokowanie metabolizmu teofiliny zwiększa jej stężenie w osoczu i nasila toksyczność.

Interferon alfa może potęgować efekt neurotoksyczny, miotoksyczny i kardiotoxyczny innych równocześnie stosowanych leków [5].

Interakcje lamiwudyny (Zeffix, Epivir)

Kotrimoksazol zmienia farmakokinetykę lamiwudyny, zwiększając ryzyko występowania bólów głowy, nudności, wymiotów oraz objawów złego samopoczucia.

Interakcje rybawiryny (Rebetron)

Rybawiryna osłabia działanie pochodnych nukleozydowych stosowanych w leczeniu AIDS.

Lek ma długi okres półtrwania (około 60 dni), toteż interakcje mogą występować długo po odstawieniu leku.

INTERAKCJE LEKÓW STOSOWANYCH W SCHORZENIACH WĄTROBY I DRÓG ŻÓLCIOWYCH

Preparaty ornityny (Hepa Merz, Hepatil), timonacyku (Hepacom, Heparegen), fosfolipidów (Essentiale forte) oraz hydroksymetyloamid kwasu nikotynowego (Cholamid) nie wchodzi w interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Interakcje hymechronomu (Cholestil)

Morfina osłabia działanie hymechronomu. Hymechronom i metoklopramid antagonizują wzajemnie swoje działanie.

Interakcje argininy (Arginina)

Nie należy podawać argininy łącznie z diuretykami oszczędzającymi potas ze względu na wzrost ryzyka hiperkaliemii.

Interakcje kwasu chenodeoksycholowego (Chenofalk)

Żywyce jonowymienne i leki z grupy antacida wiążą się z kwasem chenodeoksycholowym osłabiając jego działanie.

Interakcje kwasu ursodeoksycholowego (KU) (Biliepar, Ursofalk, Ursopol, Ursocam)

KU zwiększa wchłanianie cyklosporyny z przewodu pokarmowego.

Estrogeny i fibraty zwiększają wątrobowe wydzielanie cholesterolu i przez to zmniejszają skuteczność terapeutyczną KU.

Podobnie aktywność KU zmniejszają żywice jonowymienne oraz leki z grupy antacida zawierające w swoim składzie glin.

INTERAKCJE LEKÓW STOSOWANYCH W NIEWYDOLNOŚCI ZEWNĄTRZWDZIELNICZEJ TRZUSTKI

Interakcje pankreatyny (Neo Pancreatinum, Combizym, Kreon, Lipancrea, Panzytrat)

Pankreatyna zmniejsza wchłanianie kwasu foliowego z przewodu pokarmowego

2.1.8. Wnioski kliniczne:

Pacjentów stosujących leki zobojętniające, sukralfat a także smektyn należy informować o bezwzględnej konieczności zachowania optymalnej 2-3 godzinnej przerwy pomiędzy zastosowaniem tych leków i innych równocześnie stosowanych. Zalecenie to zmniejsza ryzyko utrudnienia wchłaniania leków z przewodu pokarmowego i przekłada się w sposób bezpośredni na ich skuteczność kliniczną.

W przypadku konieczności zastosowania inhibitora pompy protonowej u pacjentów przyjmujących równocześnie leki aktywnie metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450 powinno unikać się stosowania omeprazolu, który posiada zdolność do hamowania aktywności CYP. Bardziej odpowiednimi preparatami u tych pacjentów będą pantoprazol lub lansoprazol.

Omeprazol i lansoprazol w przeciwieństwie do pantoprazolu zmniejszają skuteczność terapeutyczną teofiliny poprzez indukcję jej metabolizmu, który odbywa się przy udziale CYP1A2.

Podobnego wyboru musimy dokonywać stosując H₂ blokery. Najmniejszym ryzykiem wystąpienia

niekorzystnych interakcji z innymi preparatami w tej grupie leków charakteryzują się famotydyna i nizatydyna, które powinny być stosowane w miejsce cymetydyny i ranitydyny gdyż istnieje ryzyko zahamowania przez nie metabolizmu innych równocześnie stosowanych leków.

Bardzo niebezpiecznym preparatem z punktu widzenia niekorzystnych interakcji z innymi lekami jest cisaprid.

Bezwzględnie przeciwwskazane jest równoczesne jego stosowanie z lekami hamującymi aktywność CYP3A4, gdyż prowadzi to do zahamowania metabolizmu cisapridu czego konsekwencją jest znaczny wzrost ryzyka indukcji zaburzeń rytmu serca typu torsade de pointes z możliwym skutkiem śmiertelnym. Gdy istnieje bezwzględne wskazanie do stosowania leków będących inhibitorami CYP3A4 i leku prokinetycznego w miejsce cisapridu powinno stosować się metoklopramid lub domperidon.

Piśmiennictwo:

1. Scott L. J. i wsp.: *Esomeprazole*; *Drugs*, 2002, 62, 1503 – 1538.
2. Matheson A. J., Jarvis B.: *Lansoprazole*; *Drugs*, 2002, 61, 1801 – 1833.
3. Michalets E. L., Williams C. R.: *Drug Interactions with Cisapride*; *Clin Pharmacokinet*, 2000, 39, 49 – 75.
4. Muijsers R. B. R., Goa K. L.: *Balsalazide*; *Drugs*, 2002, 62, 1689 – 1705.
5. Merle P.: *Current Management Strategies for Hepatitis B in the Elderly*; *Drug & Aging*, 2001, 18, 725 – 735.

2.1.9. Interakcje leków stosowanych w farmakoterapii cukrzycy i chorób gruczołów wydzielania wewnętrznego

Cukrzyca insulinozależna (typu 2) współistnieje nierzadko z innymi chorobami, głównie układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna, niewydolność krążenia), a także z dyslipidemią i otyłością, która, jak już wspomniano, jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia interakcji pomiędzy równocześnie stosowanymi lekami. W warunkach polskich średnia liczba leków przyjmowanych przez pacjentów z cukrzycą typu 2 wynosi 3 – 10 [1].

Jak wynika z obserwacji klinicznych, około 70% leków stosowanych w diabetologii wykazuje duże prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji, toteż ich znajomość ma praktyczne znaczenie dla metabolicznego wyrównania cukrzycy typu 2.

Nierzadko w sytuacji braku zadowalających parametrów kontroli cukrzycy decydujemy się na stosowanie terapii skojarzonej lekami hipoglikemizującymi i insuliną, wykorzystując odmienne mechanizmy działania, szczególnie w sytuacjach, gdy leki przeciwcukrzycowe nie wykazują efektu terapeutycznego przy zastosowaniu średnich dawek leków. Uważa się bowiem, że zwiększanie dawek tych leków do maksymalnych nie prowadzi do korzystniejszych efektów terapeutycznych, a jedynie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Tabela 1.

Korzystne połączenie leków hipoglikemizujących prowadzące do lepszej kontroli cukrzycy

Lek 1	Lek 2
Insulina	Pochodne sulfonilomocznika Metformina Akarboza Glitazony
Pochodne sulfonilomocznika	Metformina Akarboza Glitazony
Metformina	Akarboza Glitazony

Należy pamiętać, że inhibitory alfa glukozydaz zmniejszają wchłanianie metforminy i pochodnych sulfonilomocznika (SM) z przewodu pokarmowego.

Jednak, jak wykazano w badaniach klinicznych, nie wpływa to na skuteczność leczenia skojarzonego [2].

Równocześnie należy podkreślić, że nie powinno się kojarzyć insuliny z glitazonami oraz inhibitorów alfa glukozydaz z glitazonami.

U pacjentów leczonych metforminą i inhibitorami alfa glukozydaz zwiększa się ryzyko występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (biegunki, wzdęcia, bóle brzucha).

Należy unikać połączenia metforminy z troglitazonem, gdyż zwiększa to ryzyko wystąpienia efektu hepatotoksycznego, manifestującego się zwiększeniem poziomu aminotransferaz w surowicy krwi [3].

Równocześnie należy podkreślić, że błędem sztuki jest kojarzenie SM z repaglinidem i nateglinidem, gdyż obydwa preparaty stymulują wydzielanie insuliny.

Należy również zwrócić uwagę na łączenie SM z metforminą, które wzajemnie nasilają efekt hipoglikemizujący, jednak na dzień dzisiejszy brak jest bezspornych danych o działaniu przewencyjnym tego połączenia w aspekcie występowania makro i mikroangiopatii. Na połączenie to rzuciły także wyniki badań UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), w których podczas 4-letniej obserwacji w grupie chorych, w której do pochodnych SM dołączono metforminę, zanotowano 96% wzrost śmiertelności w porównaniu do grupy pacjentów stosujących same SM [4].

Po analizie badania UKPDS wykazano, że zasadniczy wpływ na wzrost śmiertelności miał wiek pacjentów. Byli to pacjenci starsi z długo trwającą cukrzycą, a z tego można wnioskować, że powikłania cukrzycy były bardziej zaawansowane i dodatkowo pacjenci ci byli otyli.

Także Fisman wykazał, że istnieje zwiększone ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych w obserwacji 5-letniej u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, którzy byli leczeni doustnymi lekami hipoglikemizującymi.

Postuluje się, aby u osób z chorobą niedokrwienną serca nie stosować metforminy [5].

SM wchodzi w niekorzystne interakcje z glikokortykosteroidami, tyroksyną, estrogenami i progestronem, które zwiększają insulinooporność.

Działanie SM antagonizują tiazidy, diazoksyd i fenytoina ze względu na hamowanie wydzielania

insuliny. Tiazydy dodatkowo zmniejszają syntezę insuliny. Efekt ten jest związany z bezpośrednim hamującym wpływem tiazydów na komórki beta trzustki oraz zmniejszeniem stężenia wapnia i potasu w surowicy krwi.

Podobnie diuretyki pętlowe w wyniku zmniejszenia stężenia potasu w surowicy oraz hamowania pompy chlorowej, komórki beta trzustki mogą zmniejszać efekt hipoglikemizujący SM.

U pacjentów leczonych pochodnymi SM nie należy stosować pentamidyny ponieważ działa ona toksycznie na komórki beta trzustki.

Niektóre leki (niesteroidowe leki przeciwzapalne, fibraty, sulfonamidy, trimetoprim, LBA) mogą wypierać z połączeń z białkami SM, powodując wzrost ryzyka hipoglikemii, która jest najwyższa u pacjentów stosujących SM o długim i silnym działaniu, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku z upośledzoną funkcją wątroby i/lub nerek.

Nie należy także zapomnieć, że probenecyd i allopurinol zmniejszają klirens nerkowy SM [6].

Alfa adrenolityki i inhibitory konwertazy angiotensyny (IKA) mogą zwiększać ryzyko hipoglikemii u pacjentów leczonych z powodu cukrzycy typu 2 ponieważ nasilają receptorowe działanie insuliny oraz poprawiają dystrybucję insuliny i glukozy do tkanek (głównie do mięśni) [7].

Metabolizm SM mogą nasilać barbiturany.

Interakcje repaglinidu (Novo Norm)

Repaglinid jest metabolizowany przez CYP3A4 i leki hamujące jego aktywność, a także działające indukująco na CYP 3A4 zmniejszają aktywność hipoglikemiczną leku.

Lek w 98% wiąże się z białkami krwi i NLPZ oraz sulfonamidy mogą go wypierać z połączeń z białkami nasilając efekt hipoglikemizujący.

LBA i IKA nasilają efekt hipoglikemizujący repaglinidu.

Interakcje metforminy (Metformin, Metformax, Gluformin, Siofor)

Leki kationowe – amilorid, triamteren, cymetydyna, ranitydyna, digoksyna, chinidyna, trimetoprim współzawodniczą z metforminą o wydalanie w kanalikach nerkowych, nasilając efekt działania metforminy.

Furosemid zwiększa stężenie metforminy w surowicy o 22% i jego równoczesne podanie z metforminą zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

Doustne środki antykoncepcyjne, steroidy, blokery kanału wapniowego i symatykomimetyki antagonizują efekt hipoglikemizujący metforminy.

Interakcje glitazonów

Troglitazon został wycofany z rynku farmaceutycznego z uwagi na znaczne ryzyko hepatotoksyczności.

Interakcje pioglitazonu (Actos)

Pioglitazon jest metabolizowany przez CYP3A4 i leki hamujące jego aktywność mogą nasilać efekt hipoglikemizujący.

Równocześnie lek ma zdolność do indukowania CYP 3A4 zmniejszając skuteczność leków, których metabolizm zostaje przyspieszony.

Interakcje rosiglitazonu (Avandia)

Rosiglitazon jest metabolizowany przez CYP2C8 i w mniejszym stopniu przez CYP2C9 i może wchodzić w niekorzystne interakcje ze wszystkimi preparatami hamującymi aktywność tych izoenzymów.

INTERAKCJE INHIBITORÓW ALFA GLUKOZYDAZ

Interakcje akarbozy (Glucobay)

Leki z grupy antacida, żywice jonowymienne i enzymy trawienne zmniejszają skuteczność akarbozy.

Akarboza nasila działanie hipoglikemizujące pochodnych SM.

Interakcje doustnych środków antykoncepcyjnych

Antykoncepcja hormonalna (AH) jest najczęściej stosowaną i najbardziej skuteczną, poza sterylizacją, metodą zapobiegania niepożądaney ciąży. Wskaźnik Pearl dla tej metody antykoncepcji zawiera się w granicach 0,25 – 0,4.

Ilość sprzedawanej AH wzrasta z każdym rokiem i szacuje się, że w Polsce metodę tę stosuje 4 – 6% kobiet w wieku reprodukcyjnym (pomiędzy 18. a 49. rokiem życia w Polsce zamieszkuje 8,9 mln kobiet). Z tego właśnie powodu poznanie czynników, które mogą obniżyć skuteczność hormonalnych preparatów antykoncepcyjnych, nabiera coraz większego znaczenia praktycznego.

Antykoncepcja hormonalna stosowana jest najczęściej w postaci tabletek, które przyjmuje się codziennie przez okres 21 dni w miesiącu. Mechanizm działania preparatów antykoncepcyjnych wiąże się z zahamowaniem owulacji, hamowaniem wzrostu

endometrium oraz indukcją zmian w śluzie szyjkowym, który staje się nieprzenikliwy dla plemników.

Złożone preparaty antykoncepcyjne zawierają w swoim składzie etynyloestradiol (EE) oraz progestageny. Dawka EE waha się w granicach od 20 do 50 mikrogramów, co umożliwia właściwe dobranie antykoncepcji indywidualnie dla każdej kobiety.

Również skład preparatów antykoncepcyjnych jest tak dobierany, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, a co za tym idzie – polepszyć tolerancję prowadzonej terapii.

Należy przy tej okazji zwrócić uwagę, że dla zapewnienia optymalnej skuteczności tabletek zawierających 20 mikrogramów EE warto przy doborze preparatu uwzględnić BMI (Body Mass Index).

Aby antykoncepcja hormonalna mogła skutecznie zapobiegać zapłodnieniu, jej składniki muszą osiągnąć odpowiedni poziom w surowicy krwi. Mogą również zachodzić interakcje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne z innymi równocześnie stosowanymi lekami. To właśnie interakcje leków, obok pominięcia zażycia tabletki przez kobietę i występowania nierzadko zaburzeń żołądkowo-jelitowych (wymiotów, biegunek), stają się przyczyną wzrostu niepowodzeń tej metody antykoncepcji.

Aby dobrze zrozumieć istotę interakcji AH z innymi lekami, musimy prześledzić, jakim procesom podlegają estrogeny i progestageny po zażyciu tabletki przez kobietę.

Etynyloestradiol, stanowiący składnik estrogeny tabletki, charakteryzuje się biodostępnością rzędu 40 – 50%. Taki właśnie procent EE osiąga krążenie systemowe w postaci niezmienionej. Pozostała część etynyloestradiolu ulega metabolizmowi w ścianie jelita i w wątrobie w wyniku efektu pierwszego przejścia.

Do sprzęgania EE z siarczanami dochodzi głównie w ścianie jelita i następnie kompleks ten jest transportowany żyłą wrotną do wątroby, gdzie następuje proces hydroksylacji EE oraz sprzęgania z kwasem glukuronowym. Reakcja hydroksylacji jest katalizowana przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450. Aktywność metabolizowana izoenzymu CYP3A4 jest uwarunkowana genetycznie. Należy zwrócić uwagę, że metabolizm estrogenów może zmienić się przy równoczesnym podaniu innych leków, które są substratami dla tego izoenzymu (tabela 2).

Tabela 2.

Leki metabolizowane przez izoenzym CYP 3A4 cytochromu P450

Leki krążeniowe	Antybiotyki
Nifedypina	Erytromycyna
Felodypina	Klarytromycyna
Diltiazem	Leki
Chinidyna	przeciwhistaminowe
Statyny	Astemizol
Hormony steroidowe	Loratadyna
Estrogeny	Inne leki
Progesteron	Cyklosporyna
Androgeny	Kodeina
Kortyzol	Dekstrometorfan
	Sibutamina
	Cisaprid
	Benzodiazepiny

Inhibitorami CYP3A4 są także składniki soku grejpfrutowego. Stąd wynika zalecenie, aby tabletek antykoncepcyjnych nie popijać sokiem grejpfrutowym.

Izoenzym CYP 3A4 może ulegać indukcji przy podaniu barbituranów, karbamazepiny, fenytoiny i rifampicyny, powodując przyspieszenie metabolizmu EE. Skutkiem klinicznym tej interakcji może być zmniejszenie skuteczności prowadzonej terapii oraz pojawienie się działań niepożądanych.

Estrogeny, które ulegają sprzęganiu z kwasem glukuronowym, są wydzielane do żółci i następnie w jelicie przy udziale bakterii jelitowych – głównie laseczek *Clostridium* – ulegają dekonjugacji, a wolny etynyloestradiol jest wchłaniany ponownie do krążenia systemowego.

Udział bakterii jelitowych w reakcji dekonjugacji powoduje, że może dochodzić do interakcji AH z równocześnie stosowanymi antybiotykami i chemioterapeutykami, które mogą zmniejszać skuteczność antykoncepcyjną z uwagi na fakt, że krążenie wątrobowo-jelitowe EE jest możliwe tylko po odszczepieniu reszt glukuronowych w jelicie.

Antybiotyki, które mogą zmniejszać skuteczność antykoncepcji hormonalnej przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Antybiotyki i chemioterapeutyki, które mogą zmniejszyć skuteczność antykoncepcji hormonalnej

Ampicylina
Amoksyacylina
Penicylina G
Bakampicylina
Dikloksacylina
Kloksacylina
Karbenicylina
Cefalosporyna
Erytromycyna
Klarytromycyna
Tetracyklina
Co-Trimoksazol

Zmiany w absorpcji i krążeniu wątrobowo-jelitowym EE stwierdzono także przy równoczesnym podaniu z AH wysokich dawek witaminy C, soli żelaza oraz sukralfatu. U kobiet stosujących wymienione leki opisano przypadki niepożądanego ciąży oraz nieregularne krwawienia miesięczne. Przed wystąpieniem interakcji z antybiotykami nie chroni podawanie podczas antybiotykoterapii probiotyków zawierających różne gatunki bakterii kwasu mlekowego, ze względu na nieznaczny udział wspomnianych bakterii w reakcji dekonjugacji EE.

Przy omawianiu wpływu antybiotyków na skuteczność antykoncepcji hormonalnej należy uwzględnić także czas stosowania antybiotyków. Wykazano, że podczas długotrwałej terapii tetracyklinami dochodzi do rozwoju oporności bakterii jelitowych na antybiotyki, co zmniejsza ryzyko wystąpienia interakcji.

Progestageny zawarte w tabletkach antykoncepcyjnych cechują się wysoką biodostępnością (80 – 100%), nie ulegają krążeniu wątrobowo-jelitowemu i z tego względu nie obserwujemy interakcji pigułek zawierających sam progestagen z antybiotykami.

Trzeba także pamiętać, że zmniejszenie skuteczności antykoncepcji hormonalnej może wystąpić przy równoczesnym podaniu jej z lekami przeciwgrzybiczymi, takimi jak: flukonazol, itraconazol, ketokonazol, które są często wykorzystywane w leczeniu grzybic narządów rodnych oraz w dermatologii.

Z praktycznego punktu widzenia warto pamiętać, że w przypadku odstawienia dłużej podawanych induktorów lub inhibitorów enzymów wątrobowych metabolizujących środki antykoncepcyjne, pełna aktywność enzymatyczna powraca po około 4 tygodniach, co trzeba uwzględnić w planowaniu strategii terapii.

Przy okazji omawiania interakcji w grupie środków antykoncepcyjnych trudno pominąć fakt, że środki antykoncepcyjne mogą modyfikować działanie innych leków. Nasilając reakcję glukoronidacji, powodują zwiększenie klirensu osocznego i skrócenie okresu półtrwania paracetamolu oraz

salicylanów, co może być przyczyną mniejszej skuteczności tych leków w przypadku zastosowania standardowych dawek. Środki antykoncepcyjne ze względu na efekt trombogenny mogą obniżać skuteczność leczenia przeciwzakrzepowego. Mogą także hamować metabolizm trójpierścieniowych środków przeciwdepresyjnych oraz cyklosporyny, co może powodować wzrost toksyczności prowadzonej terapii. W wyniku inhibicji metabolizmu sterydów przez środki antykoncepcyjne zwiększa się ich biodostępność ogólnoustrojowa, co nakazuje konieczność redukcji dawki sterydów.

INTERAKCJE DOUSTNYCH ŚRODKÓW ANTYKONCEPCYJNYCH Z LEKAMI PRZECIWPADACZKOWYMI

Pierwsze doniesienia o interakcjach pomiędzy lekami przeciwpadaczkowymi a doustnymi środkami antykoncepcyjnymi pojawiły się w momencie redukcji dawki etynyloestradiolu zawartego w tabletkach antykoncepcyjnych do 50 µg [8].

Leki przeciwpadaczkowe na zasadzie różnych mechanizmów działania mogą powodować zmniejszenie skuteczności antykoncepcyjnej:

1. Indukcja enzymów mikrosomalnych wątroby biorących udział w metabolizmie estrogenów i progestagenów. Tak działają: fenytoina, fenobarbital, prymidon i karbamazepina [9].
2. Zwiększenie wiązania przez białka wiążące hormony płciowe składowej progestagenowej tabletki antykoncepcyjnej i zmniejszenie przez to wolnej frakcji progestagenów. Tak działają: fenobarbital, fenytoina i karbamazepina.

Leki te mogą w znacznym stopniu przyczynić się do zmniejszenia skuteczności doustnych środków antykoncepcyjnych.

Także nowe leki przeciwpadaczkowe mogą wywierać wpływ na skuteczność antykoncepcyjną, co powinno w uzasadnionych przypadkach powodować wybór innej metody antykoncepcji lub zastosowanie tabletek hormonalnych o wyższej zawartości estrogenów i progestagenów.

Wigabatryna

Wigabatryna może być bezpiecznie stosowana u kobiet zażywających tabletki antykoncepcyjne.

Felbamat

Felbamat wykazuje zdolność do indukcji izoenzymu 3A4 i dlatego u pacjentek stosujących felbamat zaleca się środki antykoncepcyjne o wyższej zawartości hormonów [10].

Lamotrygina

Lamotrygina nie wpływa na skuteczność doustnej antykoncepcji.

Gabapentyna

Gabapentyna nie wpływa na skuteczność doustnej antykoncepcji.

Topiramát

U pacjentek stosujących topiramát zaleca się antykoncepcję przy użyciu środków o wyższej wartości hormonów.

Tiagabina

Tiagabina nie wpływa na skuteczność doustnej antykoncepcji.

Okskarbazepina

Okskarbazepina podobnie jak karbamazepina ma zdolność do indukcji izoenzymu 3A4 i może w związku z tym redukować skuteczność doustnej antykoncepcji.

Zonisamid

Zonisamid jest metabolizowany przez CYP3A4 i CYP3A5 nie wykazując zdolności do ich indukcji toteż uważa się, że lek może być bezpiecznie stosowany razem z doustną antykoncepcją.

Levetiracetam

Levetiracetam nie wpływa na skuteczność hormonalnej antykoncepcji [11].

INTERAKCJE LEKÓW STOSOWANYCH W HORMONALNEJ TERAPII ZASTĘPCZEJ

Interakcje estrogenów

Etynyloestradiol jest metabolizowany przez CYP3A4 i leki wpływające na aktywność tego izoenzymu mogą decydować o skuteczności działania estrogenów.

Estrogeny powodują zwiększenie zapotrzebowania na doustne leki hipoglikemizujące.

Interakcje skoniugowanych estrogenów końskich

Skoniugowane estrogeny końskie oprócz interakcji, w których mogą uczestniczyć estrogeny, dodatkowo mogą zwiększać hepatotoksyczność i nefrotoksyczność cyklosporyny.

Interakcje tibolonu (Livial)

Rifampicyna, barbiturany i karbamazepina nasilają metabolizm tibolonu.

Tibolon zwiększa zapotrzebowanie na insulinę i doustne leki przeciwcukrzycowe.

Lek nasila aktywność fibrynolityczną i zwiększa ryzyko krwawień u osób stosujących doustne leki przeciwzakrzepowe.

INTERAKCJE LEKÓW STOSOWANYCH W LECZENIU OSTEOPOROZY

Interakcje biofosfonianów

Alendronin (Fosamax, Osalen, Ostenil), klodronian (Bonafos) i pamidronian (Aredia, Pamifos), zolendronian (Zometa) stosowane łącznie z glikokortykosterydami i kalcytoniną powodują wzrost ryzyka wystąpienia hipokalcemii.

Podane łącznie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi zwiększają ryzyko uszkodzenia śluzówki przewodu pokarmowego.

Antacida, żywice jonowymienne, witaminy, mikroelementy hamują wchłanianie z przewodu pokarmowego biofosfonianów.

Interakcje selektywnych modulatorów receptora estrogenowego – Raloksyfen (Evista)

Żywice jonowymienne hamują wchłanianie raloksyfenu z przewodu pokarmowego.

Raloksyfen zwiększa stężenie białek wiążących kortykosterydy, estrogeny i testosteron.

Interakcje kalcytoniny (Miacalcic, Calcitonin, Calcihexal, Ostostabil)

Brak danych na temat interakcji kalcytoniny z innymi lekami.

Interakcje antyestrogenów

Interakcje tamoksyfenu (Tamofen, Tamoksyfen, Nolvadex, Zitazonium)

Tamoksyfen jest metabolizowany przez CYP1A2, CYP 2C9, CYP2D6 i leki hamujące te izoenzymy, mogą podnosić jego stężenie w surowicy, zwiększając ryzyko działań niepożądanych.

Interakcje toremifenu

Toremifen jest metabolizowany przez CYP3A4, zahamowanie jego metabolizmu skutkuje wzrostem częstości występowania działań niepożądanych.

Tamoksyfen i toremifen nasilają działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych.

Stosowanie obydwu leków z cytostatykami wzmacnia ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Mitomycyna C wzmacnia ryzyko niedokrwistości, małopłytkowości i niewydolności nerek u pacjentów leczonych tamoksyfenem lub toremifenem.

Interakcje antyandrogenów

Flutamid (Flutamid, Fugerel, Prostandril)

Bikalutamid (Casodex)

Nilutamid (Nilandron)

Leki te nasilają działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych.

Interakcje octanu cyproteronu (Androcur)

Rifimpicyna zmniejsza skuteczność leku.

Doustne leki przeciwcukrzycowe, fenytoina, ampicylina, tetracyklina i octan cyproteronu wzajemnie zmniejszają swoją skuteczność.

Interakcje analogów Gn RH

Triproterelina (Decapeptyl, Diphereline)

Leuprorelina (Lucrin)

Goserelina (Zoladex)

Nie wchodzi w interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

INTERAKCJE INHIBITORÓW AROMATAZY

Interakcje anastrozolu (Arimidex)

Anastrozol powoduje zahamowanie aktywności CYP1A2, CYP2C9 i CYP3A4 i może powodować wzrost stężenia leków metabolizowanych przez te izoenzymy.

Interakcje letrozolu (Femara)

Letrozol jest metabolizowany przez CYP3A4, CYP2A6 do nieaktywnego karbinolu. Leki hamujące aktywność CYP3A4 zwiększają stężenie letrozolu w surowicy. Letrozol hamuje aktywność CYP2A6 i CYP2C19 upośledzając metabolizm leków będących substratami dla tych izoenzymów.

Interakcje aminoglutetimidu

Aminoglutetimid przyspiesza metabolizm warfaryny, teofiliny, digoksyny i dekstrometofanu – poprzez indukcję CYP3A4.

Długotrwale stosowany nasila swój metabolizm.

INTERAKCJE LEKÓW DZIAŁAJĄCYCH NA GONADOTROPINY

Interakcje klomifenu (Clostilbegyt)

Klomifen nie wchodzi w interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Interakcje danazolu (Danazol)

Danazol jest inhibitorem CYP3A4.

Zwiększa działanie leków przeciwzakrzepowych oraz zwiększa zapotrzebowanie na insulinę i doustne leki przeciwcukrzycowe.

Leki przeciwpadaczkowe przyspieszają metabolizm danazolu.

Danazol hamuje działanie klomifenu.

INTERAKCJE LEKÓW STOSOWANYCH W CHOROBY TARCZYCY

Interakcje tiamazolu (Metizol, Thyrozol)

Działanie tiamazolu wzmagają pochodne sulfonilomocznika i fenytoina, a zmniejszają działanie środki zawierające jod, w tym kontrasty radiologiczne.

Interakcje propylotiouracylu (Propycil, Thyrosan)

Propylotiouracyl potęguje działanie leków przeciwzakrzepowych.

Jodowe kontrasty radiologiczne osłabiają jego działanie.

Interakcje lewotyroksyny (Eferox, Euthyrox, Eltroxin, Letrox)

Lewotyroksyna nasila działanie pochodnych kumaryny i TLPD.

Oślabia działanie insuliny i doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Cholestyramina i kolestipol hamują wchłanianie lewotyroksyny z przewodu pokarmowego.

Fenytoina wzmagają kardiotoksyczne działanie lewotyroksyny.

Estrogeny zwiększają stężenie TBG i mogą zmniejszać stężenie wolnej frakcji tyroksyny.

2.1.10. Wnioski kliniczne:

U pacjentów leczonych z powodu cukrzycy typu 2 doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi należy pamiętać o ich własności do łączenia się z białkami krwi a zatem w przypadku łącznego zastosowania z innymi lekami posiadającymi także powinowactwo do tych białek dochodzi do współzawodniczenia o miejsca wiązania.

Jak wskazuje praktyka kliniczna ma to największe znaczenie w przypadku łącznego podania leków przeciwcukrzycowych z NLPZ, które jak wiadomo cechuje wysoki stopień powinowactwa do białek krwi.

W przypadku konieczności stosowania NLPZ u pacjentów leczonych lekami przeciwcukrzycowymi należy wybierać NLPZ o najmniejszym powinowactwie do białek krwi.

Skuteczność terapii cukrzycy mogą zmniejszać także diuretyki tiazydowe, które u pacjentów wymagających terapii odwadniającej powinny być zastępowane innymi diuretykami nie zmniejszającymi skuteczności leczenia przeciwcukrzycowego.

W praktyce klinicznej bardzo niedocenianym problemem jest możliwość zmniejszenia skuteczności doustnej hormonalnej antykoncepcji u pacjentów

leczonych antybiotykami i chemioterapeutykami. Ważnym jest aby kobiety stosujące takie połączenie leków były świadome zagrożenia niepożądaną ciążą i w okresie antybiotykoterapii stosowały dodatkową metodę antykoncepcji.

Nie należy także w tej grupie pacjentek polecać jako leku przeciwbólowego i przeciwgorączkowego paracetamolu, który w tej grupie wykazuje mniejszą skuteczność terapeutyczną.

W przypadku stosowania antykoncepcji u kobiet leczonych lekami przeciwpadaczkowymi należy wybierać preparaty hormonalne o wysokiej zawartości hormonów gdyż zmniejsza to ryzyko niepożądanego ciąży, a jeżeli to możliwe stosować te leki przeciwpadaczkowe, które nie wpływają na skuteczność hormonalnej antykoncepcji.

U pacjentek leczonych cyklosporyną nie powinno stosować się w hormonalnej terapii zastępczej skoniugowanych estrogenów końskich nasilających hepato i nefrotokyczność cyklosporyny.

U stosujących w leczeniu osteoporozy bifosfoniary w przypadku wystąpienia dolegliwości bólowych należy polecać w miejsce NLPZ paracetamol co zmniejsza ryzyko gastrotoksyczności.

Piśmiennictwo:

1. Drzewoski J. i wsp.: *Obciążenie finansowe chorych związane z leczeniem cukrzycy typu II i chorób współistniejących*; Medycyna Metaboliczna, 1999, 3, 32.
2. Kleist P. i wsp.: *Concomitant administration of the α glukosidase inhibitor does not alter the pharmacokinetics of glibenclamid*; Eur J Clin Pharmacol, 1997, 53, 149.
3. Krentz A. i wsp.: *Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents*; Drug Safety, 1994, 11, 223.
4. UK Prospective Diabetes Group: *Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes mellitus*, Lancet, 1998, 352, 854.
5. Fisman E. i wsp.: *Antihyperglycemic treatment in diabetics with coronary disease increased metformin associated mortality over a 5 year follow-up*, Cardiology, 1999, 91, 195.
6. Scheen A. i wsp.: *Antihyperglycaemic agents. Drug interactions of clinical importance*, Drug Safety, 1995, 12, 32.
7. Morris A. i wsp.: *ACE inhibitor use is associated with hospitalization for severe hypoglycemia in patients with diabetes*; Diabetes Care, 1997, 20, 9, 1363.
8. Kenyon T. E.: *Unplanned pregnancy in an epileptic*; BMJ, 1972, 1, 686 – 687.
9. Coulam C. B.: *Do anticonvulsants reduce the efficacy of oral contraceptives?*; Epil epsia, 1979, 20, 519 – 526.
10. Crawford P.: *Interactions Between Antiepileptic Drugs and Hormonal Contraception*; CNS Drugs, 2002, 16, 263 – 272.
11. Levy H. R. i wsp.: *Antiepileptic Drugs*; Lippincott Williams & Wilkins, London 2002.

2.1.11. Interakcje leków stosowanych w leczeniu hiperlipidemii i otyłości

Interakcje statyn

Odkrycie statyn spowodowało znaczący postęp w zakresie leczenia zaburzeń lipidowych. Obecnie są to najczęściej przepisywane leki hipolipemizujące na świecie.

Od kilku lat wiadomo, że leki te, oprócz działania hipolipemizującego posiadają szereg korzystnych efektów klinicznych (działanie plejotropowe), które prowadzą do zmniejszenia chorobowości i umieralności spowodowanej chorobami naczyniowymi o podłożu miażdżycowym [1].

W 2002 roku opublikowano największe badanie statynowe hps (heart protection study), w którym przez ponad 5 lat obserwacji w grupie ponad 20 000 pacjentów wykazano korzystny wpływ simwastatyny na redukcję poważnych incydentów wieńcowych o 27% i redukcję ryzyka śmiertelności całkowitej o 13%. Efekt ten jest niezależny od poziomu lipidów, wieku oraz płci [2].

Wynik tego badania spowoduje zapewne wzrost zużycia statyn także u pacjentów bez zaburzeń lipidowych, jednak znajdujących się w grupie ryzyka wystąpienia incydentów wieńcowych.

Oprócz niepodważalnych korzyści jakie płyną z terapii statynami, musimy pamiętać, że mogą one powodować objawy niepożądane, z których najpoważniejszym jest rabdomioliza.

Jak wskazują badania farmakoepidemiologiczne [3], ryzyko wystąpienia rabdomiolizy u pacjentów leczonych statynami nie jest wysokie i wynosi 1/100000 leczonych/rok. Jednak w przypadku, kiedy dochodzi do niekorzystnych interakcji statyn z innymi równocześnie stosowanymi lekami, a ich wynikiem jest podwyższenie poziomu statyn w surowicy, ryzyko wystąpienia rabdomiolizy wzrasta 40-krotnie.

W 2001 roku wycofano z rynku farmaceutycznego ceriwastatynę. Było to związane z doniesieniami, że w wyniku jej stosowania doszło do 31 zgonów w USA i 21 zgonów w Europie z powodu wystąpienia u leczonych pacjentów rabdomiolizy. Zanotowano dodatkowo 385 przypadków rabdomiolizy nie zakończonych zgonem. Wykazano również, że w 12 przypadkach z 31 zgonów zarejestrowanych w USA, pacjenci przyjmowali oprócz ceriwastatyny – gemfibrozil [4].

Zwróciło to uwagę na fakt, że w wyniku interakcji statyn z innymi równocześnie stosowanymi lekami może dochodzić do wzrostu toksyczności leczenia hipolipemizującego.

Obecnie na rynku farmaceutycznym w Polsce zarejestrowanych jest 5 statyn. Przedstawiono je w tabeli 1.

Tabela 1.
Statyny zarejestrowane w Polsce

Nazwa międzynarodowa	Nazwa handlowa
Atorwastatyna	Sortis
Fluwastatyna	Lescol
Lowastatyna	Anlostin Liprox Lovastatinum Lovastin Mevacor
Prawastatyna	Lipostat
Simwastatyna	Cardin Simgal Simredin Vasilip Zocor

Dla bezpieczeństwa leczenia hipolipemicznego należy pamiętać, że lowastatyna, simwastatyna i atorwastatyna są substratami dla izoenzymu CYP 3A4.

Zatem łączne zastosowanie tych statyn z lekami hamującymi aktywność CYP3A4 może być przyczyną wzrostu ich stężenia w surowicy i wzrostu ryzyka wystąpienia mialgii, miopatii i rabdomiolizy.

Proces biotransformacji statyn katalizowany przez CYP 3A4 rozpoczyna się w jelicie, stąd też zalecenie, aby tych leków nie popijać sokiem grejfrutowym, który ze względu na zawarte w nim flawonoidy ma zdolność do hamowania CYP3A4.

Szczególną uwagę należy zachować stosując statyny z azolowymi lekami przeciwgrzybicznymi, makrolidami (erytromycyna, klarytromycyna), cyklosporyną, cymetydyną, werapamilem, diltiazemem [5 – 10].

Problem interakcji statyn z cyklosporyną może być poważnym problemem u pacjentów po transplantacji nerek leczonych cyklosporyną.

Uważa się, że u tych pacjentów statyną z wyboru powinna być prawastatyna lub fluwastatyna ze względu na to, że obydwie statyny nie są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450 i ryzyko toksyczności jest znikome.

Atorwastatyna zwiększa stężenie etynyloestradolu, co należy uwzględnić u kobiet stosujących hormonalną antykoncepcję [11].

Nie należy kojarzyć lowastatyny i simwastatyny z fibratami z uwagi na wzrost ryzyka wystąpienia miopatii i rhabdomiolizy (szczególnie w przypadku skojarzenia z gemfibrozilem).

Wiadomo, że kojarzenie statyn z żywicami jonowymiennymi powoduje addycyjny efekt hipolipemiczny. Nie należy jednak zapomnieć, że żywice zmniejszają w znacznym stopniu biodostępność statyn tworząc w jelicie nierozpuszczalne kompleksy wydalone z kałem. Dlatego w przypadku skojarzenia tych 2 grup leków należy stosować statyny 1 – 2 godziny przed podaniem żywic lub w 4 – 6 godzin po ich podaniu, aby zminimalizować ryzyko interakcji farmakokinetycznych.

Nie należy kojarzyć fluwastyny z cholestyraminą ze względu na niekorzystny wpływ takiego skojarzenia na stężenie trójglicerydów, szczególnie u pacjentów z wyjściowo podwyższonym poziomem TG [12].

Interakcje fibratów

Fibraty są najstarszą grupą leków hipolipemicznych. Stosowane przewlekłe są dobrze tolerowane i wywołują niewiele objawów niepożądanych – głównie ze strony przewodu pokarmowego – nudności, wymioty.

W Polsce zarejestrowane są 4 fibraty (tabela 2), które mogą wchodzić w niekorzystne interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Tabela 2.

Fibraty dostępne w Polsce

Nazwa międzynarodowa	Nazwa handlowa
Bezafibrat	Bezamidin
Ciprofibrat	Lipantor
Fenofibrat	Fenoratio Grofibrat Lipanthyl
Gemfibrozil	Gemfibril Gevilon Lipozil

Leki te należy ostrożnie kojarzyć ze statynami (głównie gemfibrozilem) i innymi lekami wykazującymi efekt hepatotoksyczny ze względu na wzrost

ryzyka wystąpienia miopatii, rhabdomiolizy i niewydolności nerek.

Fibraty nasilają efekt działania insuliny, doustnych leków przeciwcukrzycowych i doustnych leków przeciwzakrzepowych (konieczna redukcja dawki antykoagulantów o około 1/3).

Żywice jonowymiennie zmniejszają wchłanianie fibratów toteż należy zachować odstęp czasowy pomiędzy podaniem obydwu leków.

Należy pamiętać, że objawy uszkodzenia tkanki mięśniowej mogą wystąpić od 3 tygodni do kilku miesięcy od momentu rozpoczęcia terapii skojarzonej fibratami i statynami [12].

Interakcje żywic jonowymiennych

W Polsce dostępne na rynku są 2 żywice: cholestyramina (Questran) i kolestipol (Colestid).

Żywice mogą hamować wchłanianie innych równocześnie stosowanych leków, toteż zaleca się zachowanie 3 – 4 godzinnej przerwy pomiędzy podaniem żywic i innych leków.

Interakcje kwasu nikotynowego

Kwas nikotynowy należy ostrożnie kojarzyć ze statynami ze względu na wzrost ryzyka działań niepożądanych.

Żywice jonowymiennie zmniejszają wchłanianie kwasu nikotynowego z przewodu pokarmowego.

INTERAKCJE LEKÓW STOSOWANYCH W LECZENIU OTYŁOŚCI

Interakcje sibutraminy (Meridia)

Sibutramina jest metabolizowana przez izoenzym CYP3A4.

Leki blokujące aktywność CYP3A4 mogą hamować metabolizm sibutraminy i zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (zaparcia, suchość w ustach, tachykardia, wzrost ciśnienia krwi, zawroty i bóle głowy).

Metabolizm sibutraminy przyspieszają: fenytoina, karbamazepina i deksametazon.

Stosowanie sibutraminy z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym może być przyczyną wystąpienia zespołu serotoninowego.

U pacjentów leczonych inhibitorami MAO należy zachować 2 tygodniową przerwę pomiędzy odstawieniem inhibitora MAO i zastosowaniem sibutraminy.

Nie należy kojarzyć sibutraminy z efedryną, pseudoefedryną i norefedryną oraz fenylopropanolaminą ze względu na możliwość wzrostu ciśnienia krwi i wystąpienia zaburzeń rytmu serca [13].

Interakcje orlistatu (Xenical)

Stosowanie prawastatyny z orlistatem może zwiększać ryzyko wystąpienia rhabdomyolizy, gdyż orlistat zwiększa o 30% biodostępność prawastatyny.

Nie zaleca się również stosowania orlistatu z akarbozą i fibratami (wzrost ryzyka działań niepożądanych).

2.1.12. Wnioski kliniczne:

Jak wskazuje praktyka kliniczna ryzyko wystąpienia interakcji w grupie leków hipolipemizujących i używanych w leczeniu otyłości dotyczy nie tylko problemu teoretycznego. Wynika to między innymi z tego, że dużo leków z tej grupy ulega aktywnemu metabolizmowi wątrobowemu z zaangażowaniem izoenzymów cytochromu P450.

U pacjentów leczonych lowastatyną, simwastatyną i atorwastatyną należy unikać równoczesnego podawania leków, które są inhibitorami izoenzymu CYP3A4.

Należy starać się je zastępować w razie konieczności innymi lekami nie posiadającymi zdolności inhibicji CYP3A4.

W miejsce erytromycyny i klarytromycyny można zastosować inne makrolidy (roksytromycyna, spiramycyna) lub azytromycynę z grupy azalidów.

Werapamil i diltiazem powinno się zastąpić innymi lekami o działaniu przeciwdławicowym, hipotensyjnym lub antyarytmicznym, które nie hamują metabolizmu statyn.

W przypadku braku możliwości zastąpienia inhibitora CYP3A4 innym lekiem musimy zastąpić lowa, simwa lub atorwastatynę prawastatyną lub fluwastatyną, które nie są aktywnie metabolizowane przez CYP, a zatem charakteryzują się bardzo niskim ryzykiem wchodzenia w interakcje z innymi lekami.

Atorwastatyny nie należy stosować u kobiet przyjmujących doustną hormonalną antykoncepcję ze względu na wzrost stężenia etynyloestradiolu w

surowicy pod wpływem atorwastatyny i wzrost ryzyka pojawienia się działań niepożądanych.

Pacjentów przyjmujących żywicę jonowymienne trzeba uczulić na konieczność zachowania 3-4 godzinowego odstępu pomiędzy podaniem żywic i innych leków ze względu na możliwość ograniczenia ich biodostępności z przewodu pokarmowego.

U pacjentów leczonych prawastatyną nie wolno stosować równolegle orlistatu, który aż o 30% zwiększa biodostępność prawastatyny z przewodu pokarmowego a zatem zwiększa równocześnie ryzyko wystąpienia miotoksyczności. W przypadku konieczności stosowania statyn i orlistatu należy prawastatynę zastąpić inną statyną.

Niekorzystne interakcje mogą wystąpić także u pacjentów stosujących sibutraminę. Należy unikać jej łączenia z pochodnymi efedryny (norefedryna, pseudoefedryna) i fenylefryną. Skutkiem tych interakcji może być nagły wzrost ciśnienia krwi i wystąpienie zaburzeń rytmu serca.

W tym miejscu należy zaznaczyć, że agoniści receptora alfa 1 naczyniowego wchodzi w skład leków złożonych przeznaczonych do objawowego leczenia grypy i przeziębienia (Sudafed, Nurofen antigrip, Fervex, Coldrex, Gripex, Grypolek, Disophrol, Cirrus, Clarinase, Rhinopront) i w znakomitej większości dostępne są bez recepty.

Unikać należy też podawania sibutraminy z innymi lekami o działaniu serotoninerpicznym gdyż grozi to indukcją zespołu serotoninerpicznego.

Piśmiennictwo:

1. Gryglewski R.: *Statyny – panaceum XXI wieku?*; *Kardiologia po Dyplomie*, 2002, kwiecień.
2. Heart Protection Study – materiały firmy MSD, 2002.
3. Lee A.: *Adverse Drug Reactions*; PP, London, 2001.
4. Furberg C. D., Pitt B.: Wycofanie ceriwastatyny z rynku światowego; *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2001, 2, 205 – 207.
5. Lin I. H., Lu A. H.: Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications; *Clin. Pharmacokinet*, 1998, 5, 361 – 390.
6. Wong P. W. i wsp.: Multiple organ toxicity from addition of erythromycin to long term lovastatin therapy; *South. Med. J.*, 1998, 2, 202 – 205.
7. Movsa O. i wsp.: The interaction of diltiazem with simvastatin; *Clin Pharmacol. Ther.*, 2000, 3, 267 – 274.
8. Neuvonen P. I. i wsp.: Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole; *Clin Pharmacol Ther.*, 1998, 63, 332 – 341.
9. Kantola T. i wsp.: Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid; *Clin Pharmacol Ther.*, 1998, 4, 397 – 402.
10. Corsini A. i wsp.: New insight into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins; *Pharmacol Ther.*, 1999, 3, 413 – 428.
11. Lea A. P. i wsp.: Atorvastatin; *Drugs* 1997, 5, 828 – 847.
12. Khan G. M.: *Cardiac Drug Therapy*; Saunders, London 1999.
13. Zahorska-Markiewicz B.: *Otyłość*; Archi Plus, Kraków 2002.

2.1.13. Interakcje leków przeciwpłytkowych i przeciwzakrzepowych

Leki przeciwpłytkowe (LPP) należą do jednej z ważniejszych grup leków we współczesnej farmakoterapii. Liczne kontrolowane badania kliniczne wskazują na ich dużą skuteczność zarówno w profilaktyce, jak i terapii wielu schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Trudno wyobrazić sobie dzisiaj skuteczną farmakoterapię wielu schorzeń bez zastosowania LPP (tabela 1).

Tabela 1. Schorzenia, w których profilaktyce i terapii wykorzystuje się LPP
Dusznicza bolesna
Zawał serca
Migotanie przedsionków
Miażdżyca tętnic obwodowych
Przemijające ataki niedokrwienia OUN
Udar naczyniowy mózgu
Profilaktyka restenozy po zabiegach rewaskularyzacji

Coraz lepsze poznanie fizjologii i patologii płytek krwi pozwala na skuteczniejsze i właściwe hamowanie procesów ich adhezji i agregacji, co przyczynia się do poprawy rokowania w przebiegu wielu schorzeń naczyniowych [1].

Lepsze parametry farmakokinetyczne nowych LPP wprowadzanych do leczenia także przyczyniają się do większej skuteczności i łatwiejszego ich dawkowania, często jeden raz na dobę, co nie jest bez znaczenia z punktu widzenia pacjenta [2].

Terapia LPP trwa nierzadko wiele lat, z tego względu stosowane leki powinny charakteryzować się minimalnym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

W licznych dostępnych podręcznikach farmakologii współistnieją różne klasyfikacje LPP, jednak z punktu widzenia praktycznego dzielimy je na:

- **leki przeciwpłytkowe działające poprzez metabolizm kwasu arachidonowego:**

- a) inhibitory cyklooksygenazy – aspiryna, indobufen
- b) inhibitory syntezy TxA₂ – primagrel, dazoxiben, dazmegrel, isbogrel, ozagrel, camonagrel
- c) antagoniści i receptorów TxA₂/PGH₂ – solutroban, ridogrel
- d) prostacyklina (PGI₂) i jej stabilne analogi – iloprost, cicaprost, taprosten

- e) leki uwalniające endogenną PGI₂ – pochodne kwasu nikotynowego, polidezoksyrybonukleotydy (Procyclide)
- f) prostaglandyna E₁ – PGE₁, i jej analog mizoprostol
- g) kwas eikozapentaenowy – EPA, Maxepa

- **leki przeciwpłytkowe o różnym mechanizmie działania:**

- i) pochodne tienopirydyny – tiklopidyna, kłopidogrel
- j) inhibitory fosfodiesterazy – pentoksyfilina, dipirydamol, cilostazol
- k) inhibitory trombiny – heparyna, hirudyna, hirugen, argatroban
- l) inhibitory ekspresji glikoproteinowych receptorów IIb/IIIa – lamifiban, tirofiban, fradofiban, monoklonalne przeciwciała skierowane przeciw tym receptorom (Abciximab) [3].

Bezpieczeństwo i skuteczność terapii przeciwpłytkowej może być ograniczone w związku z wystąpieniem interakcji LPP z innymi równocześnie stosowanymi lekami [4]. Ich wynikiem może być zmniejszenie skuteczności i pogorszenie tolerancji stosowanego leczenia oraz nierzadko pojawienie się chorób polekowych.

Jak wynika z praktyki klinicznej LPP mogą powodować liczne interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami zarówno w fazie farmakokinetycznej, jak i farmakodynamicznej. Zasadne wydaje się więc przesłedzenie skutków interakcji LPP najczęściej stosowanych w Polsce.

Interakcje kwasu acetylosalicylowego (Aspiryny)

a) farmakokinetyczne

Kwas acetylosalicylowy (Aspiryna) ze względu na swoje parametry farmakokinetyczne, a szczególnie znaczny odsetek wiązania z białkami krwi sięgający 90, może wypierać z tych połączeń inne leki, a zwłaszcza doustne leki hamujące krzepnięcie krwi (powodując wzrost ryzyka krwawień) oraz doustne leki przeciwcukrzycowe, głównie pochodne sulfonilomocznika, powodując wystąpienie hipoglikemii.

b) farmakodynamiczne

Wynikają one z mechanizmu działania aspiryny, który jest związany ze zmniejszeniem wytwarzania

cytoprotekcyjnych prostaglandyn w przewodzie pokarmowym i w nerkach. Równoczesne podanie aspiryny i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, co niestety obserwuje się w codziennej praktyce, może być przyczyną wzrostu ryzyka uszkodzenia przewodu pokarmowego i nerek.

Z kolei równoczesne stosowanie aspiryny z inhibitorami konwertazy, angiotensyny, lekami beta-adrenolitycznymi i diuretykami pętłowymi zmniejsza ich efekt terapeutyczny wynikający z zahamowania przez aspirynę naczyniorozkurczowych prostanoidów.

Interakcje tiklopidyny

a) farmakokinetyczne

Tiklopidyna (Ticlid, Aclotin, Ifapidin, Ticlo) może w wyniku łącznego podania z innymi lekami wpływać na ich stężenie w surowicy, a co za tym idzie, może wpływać na ich skuteczność kliniczną, a także toksyczność.

W wyniku łącznego podania tiklopidyny z digoksyną dochodzi do zmniejszenia stężenia digoksyny w surowicy i pogorszenia kontroli objawów niewydolności krążenia lub zaburzeń rytmu serca.

Łączne podanie tiklopidyny z fenytoiną może być powodem wzrostu stężenia w surowicy tej ostatniej i pojawienia się objawów toksycznych.

Podobnie łączne stosowanie tiklopidyny z teofiliną wydłuża jej biologiczny okres półtrwania i powoduje redukcję klirensu osocznego, co może doprowadzić do wystąpienia objawów niepożądanych, a nawet kumulacji leku.

W praktyce możemy spotkać się także z wpływem innych leków na farmakokinetykę tiklopidyny. Łączne podanie z lekami z grupy antacida może być przyczyną zmniejszenia stężenia tiklopidyny w surowicy aż o 18%, natomiast cymetydyna redukuje klirens osoczowy tiklopidyny o 50%.

b) farmakodynamiczne

Tiklopidyna może wywoływać interakcje z podawanymi łącznie heparynami małocząsteczkowymi oraz doustnymi lekami hamującymi krzepnięcie krwi, co zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych. Wynika z tego zalecenie, aby przed rozpoczęciem terapii tiklopidyną odstawić wszystkie inne leki, które mogą stać się przyczyną wystąpienia tych krwawień.

Podobne zastrzeżenie dotyczy łącznego podawania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) łącznie z tiklopidyną.

Interakcje kłopidogrelu

Kłopidogrel (Plavix), który podobnie jak tiklopidyna należy do grupy tienopirydyn, ale charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa, mniejszą częstością i liczbą działań niepożądanych oraz wygodniejszym dawkowaniem (jeden raz na dobę) [5]. Jest on metabolizowany w wątrobie przy udziale izoenzymu CYP2C9 cytochromu P-450 i z tego względu może powodować interakcje z niektórymi NLPZ (diklofenak, ibuprofen, nabumeton, piroksykam, naproksen, sulindak) oraz z tamoksyfenem i fenytoiną, zwiększając ryzyko występowania działań niepożądanych.

Łączne podanie kłopidogrelu z tolbutamidem może być przyczyną wystąpienia hipoglikemii, natomiast łączne stosowanie z furosemidem i torasemidem zwiększa możliwość działania nefrotoksycznego diuretyków.

Podczas łącznego stosowania z warfaryną może dojść do wzrostu ryzyka krwawień.

Z grupy leków będących inhibitorami trombiny najczęściej wykorzystywane w praktyce klinicznej są heparyna niefrakcjonowana oraz heparyny małocząsteczkowe.

Interakcje heparyny niefrakcjonowanej

Heparyna niefrakcjonowana (HN) może powodować klinicznie istotne interakcje z licznymi lekami. Przedstawiono je w tabelach 2 – 5.

Należy także wspomnieć, że w wyniku łącznego podania HN i warfaryny dochodzi do wydłużenia czasu protrombinowego.

Tabela 2. Interakcje zmniejszające efekt działania HN

Antagoniści receptora H ₁
Doksycyklina
Minocyklina
Tetracyklina

Tabela 3. Interakcje HN powodujące utratę aktywności farmakologicznej obydwu równocześnie stosowanych leków

Azitromycyna
Klaritromycyna
Diritromycyna

Tabela 4. Interakcje HN powodujące wzrost ryzyka wystąpienia krwawienia
Azlocyklina
Karbenicylina
Mezlocyklina
Nafcylina
Tikarcylina
Cefamandol
NLPZ
Tiklopidyna
Klopidogrel
Dekstran

Tabela 5. Interakcje antagonizujące przeciwzkrzepowy efekt HN
Chlorpromazyna
Flufenazyna
Tioridazyna
Trifluoperazyna
Nikotyna (gumy do żucia i transdermalne systemy terapeutyczne)
Witamina C

Interakcje heparyn małowcząsteczkowych

Heparyny małowcząsteczkowe (LMWH), wprowadzone do leczenia w latach 80., zostały wysoko ocenione w wielu randomizowanych badaniach klinicznych i obecnie ze względu na swoje zalety i bezpieczeństwo stosowania coraz bardziej wypierają z terapii przeciwzkrzepowej HN [6].

Do najczęściej stosowanych w Polsce heparyn małowcząsteczkowych należą: dalteparyna (Fragmine), enoksaparyna (Clexane), nadroparyna (Fraxiparine), rewiparyna (Clivarin).

Pomimo ich korzystnego profilu bezpieczeństwa mogą powodować interakcje z innymi lekami.

Łączne podanie z NLPZ nasila działanie heparyn małowcząsteczkowych i powoduje wzrost ryzyka krwawień. Podobny efekt może wystąpić przy podaniu klopidogrelu i doustnych leków hamujących krzepnięcie krwi. Z kolei równoczesne podanie z nitrogliceryną w postaci wlewu zmniejsza skuteczność przeciwzkrzepową LMWH.

Interakcje inhibitorów receptora płytkowego IIb/IIIa (IRP), Eptifibat (Integrilin), Tirofiban (Aggrastat), Abciximab (ReoPro)

Łączne stosowanie IRP z aspiryną, doustnymi lekami przeciwzkrzepowymi oraz heparyną zwiększa ryzyko wystąpienia krwawienia.

Lewotyroksyna i omeprazol zwiększają klirens tirofibanu [7].

Interakcje lepirudyny (Refludan)

Łączne podanie z lekami przeciwplatekowymi oraz doustnymi lekami przeciwzkrzepowymi zwiększa ryzyko wystąpienia krwawienia.

Interakcje argatrobanu (Acova)

Łączne podanie z lekami przeciwplatekowymi oraz doustnymi lekami przeciwzkrzepowymi zwiększa ryzyko wystąpienia krwawienia.

Interakcje biwalirudyny (Angiomax)

Doustne antykoagulanty, trombolityki oraz leki przeciwplatekowe podane łącznie z biwalirudyną zwiększają ryzyko wystąpienia krwawienia.

Interakcje pochodnych kumaryny

Jednymi z najbardziej niebezpiecznych interakcji doustnych leków przeciwzkrzepowych (DLP) jest zarówno osłabienie ich działania a co za tym idzie wzrost ryzyka zakrzepicy jak również nasilenie ich działania i związane z tym ryzyko wystąpienia krwawień.

Aby leczenie przeciwzkrzepowe było skuteczne i bezpieczne nie zawsze musimy rezygnować z określonych połączeń leków, ale musimy być świadomi, że niektóre skojarzenia stosowane w farmakoterapii wymagają modyfikacji dawkowania.

Do osłabienia działania DLP może dochodzić w wyniku zmniejszenia wchłaniania z przewodu pokarmowego, nasilenia metabolizmu w wątrobie oraz antagonizmu farmakodynamicznego.

Wchłanianie pochodnych kumaryny z przewodu pokarmowego zmniejszają żywice jonowymienne (Cholestyramina, Kolestipol), toteż należy zachować 3 – 6 godzinny odstęp pomiędzy podaniem żywic i pochodnych kumaryny. Podobnie utrudnienie wchłaniania możemy zaobserwować u pacjentów stosujących sukralfat [8].

Leki będące induktorami enzymów wątrobowych skracają czas działania DLP. Przedstawiono je w tabeli 6.



Tabela 6. Induktory enzymatyczne skracające czas działania DLP
Fenobarbital
Karbamazepina
Rifampicyna
Nafcylina
Dikloksacylina
Aminoglutetimid

Ważne jest, aby pamiętać, że indukcyjne działanie barbituranów rozpoczyna się w 2 – 4 dni od początku stosowania, osiągając maksimum po około 3 tygodniach i ustępuje po około 6 tygodniach od zakończenia ich podawania.

Łączne podawanie DLP z pochodnymi kwasu barbiturowego wymaga zwiększenia dawki leków przeciwzkrzepowych o 30 – 60%.

Także fenytoina indukuje metabolizm dikumarolu.

Należy bezwzględnie pamiętać, że bardzo niebezpieczne może być nagłe przerwanie podawania induktora, gdyż w takim przypadku zmniejsza się aktywność enzymów metabolizujących DLP, a skutkiem tego może być wystąpienie groźnej skazy krwotocznej.

Działanie kumaryn antagonizują witamina K, estrogeny i glikokortykosterydy, ponieważ zwiększają w osoczu stężenie protrombiny i innych czynników krzepnięcia.

Również doustne środki antykoncepcyjne są przeciwwskazane u pacjentów leczonych DLP.

U pacjentów stosujących politerapię może dochodzić również do nasilenia farmakologicznego działania DLP. Nasilenie działania może wynikać z wypierania leków przeciwzkrzepowych z połączeń z białkami krwi, hamowania metabolizmu przez leki będące inhibitorami aktywności izoenzymów cytochromu P450 oraz w wyniku synergizmu farmakodynamicznego.

Przykładem leku przeciwzkrzepowego, który w znacznym stopniu wiąże się z białkami krwi jest warfaryna. Istotne jest to, że nawet niewielkie zmiany jej wiązania z białkami krwi indukowane przez inne równocześnie stosowane leki powodują duże zmiany w stężeniu wolnej frakcji leku. Wyparcie z połączeń z białkami tylko 3% leku zwiększa dwukrotnie stężenie warfaryny w postaci farmakologicznie czynnej [9].

Do leków potęgujących działanie pochodnych kumaryny poprzez wypieranie ich z połączeń z białkami należą:

- niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)
- doustne leki przeciwcukrzycowe
- sulfonamidy.

Dodatkowo NLPZ mogą hamować agregację płytek krwi, wywoływać gastropatie polekowe i w znacznym stopniu zwiększać ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

Metabolizm pochodnych kumaryny mogą hamować leki przedstawione w tabeli 7.

Tabela 7. Leki hamujące metabolizm pochodnych kumaryny
Cymetydyna
Propafenon
Lowastatyna
Allopurinol
Fenylbutazon
Fluoksetyna
Wiloksazyna
Flukonazol
Itrakonazol
Ketokonazol
Metronidazol
Kotrimoksazol
Erytromycyna
Dawercyna
Klarytromycyna

Metabolizm warfaryny zostaje także zahamowany przez leki blokujące CYP2C9, który bierze udział w utlenianiu leku. Dawki warfaryny stosowane przy połączeniu z inhibitorami CYP2C9 muszą ulec redukcji nawet o 30 – 50%. Efekt przeciwzkrzepowy warfaryny wzrasta znacznie u pacjentek stosujących tamoksyfen.

Synergiczny efekt z pochodnymi kumaryny wykazują:

- steroidy anaboliczne
- chinidyna
- hormony tarczycy
- aztreonam
- cefalosporyny
- tetracykliny
- witamina E.

2.1.14. Wnioski kliniczne:

U pacjentów stosujących aspirynę jako lek przeciwplatekowany w leczeniu bólu i gorączki powinno unikać się łącznego stosowania innych NLPZ ze względu na wzrost ryzyka wystąpienia krwawień. W tych przypadkach cenną alternatywą dla NLPZ będzie paracetamol.

Niektórych NLPZ (diklofenak, ibuprofen, nabumeton, piroksykam, naproksen) nie należy również podawać pacjentom zażywającym klopidogrel z uwagi na to, że mają one zdolność do hamowania

aktywności CYP2C9, który uczestniczy w metabolizmie klopidogrelu. W ich miejsce można stosować inne NLPZ nie hamujące aktywności CYP2C9 lub paracetamol.

U pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy bezwzględnie unikać innych preparatów silnie wiążących się z albuminami krwi gdyż w znacznym stopniu zwiększa to ryzyko krwawienia.

Piśmiennictwo:

1. Messerli F. H. i wsp.: *Cardiovascular drug therapy*. Saunders Company, Philadelphia 1996.
2. Anderson O. P. I wsp.: *Handbook of clinical drug data*. Appleton & Lange, Stanford 1999.
3. Khan G. M.: *Cardiac drug therapy*. Saunders, London 1999.
4. Tatro S. D. i wsp.: *Drug Interaction Facts*. A. W. Kluwer Comp., S. Louis 2002.
5. Quinn J. M. I wsp.: *Ticlopidine and clopidogrel*. *Circulation*, 1999, 100, 1667.
6. Łopaciuk S.: *Heparyny drobnocząsteczkowe w profilaktyce i leczeniu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej*. *Farmakoekonomika*, 1999, 4, 2.
7. Gresele P. i wsp.: *Platelets in Thrombotic and Non-Thrombotic Disorders*. Cambridge University Press, 2002.
8. *Drug Facts and Comparisons*, Wolters Kluwer, St Louis 2002.
9. Orzechowska-Juzwenko K.: *Podstawy farmakologii klinicznej*. Volumed, Wrocław 1997.

2.1.15. Interakcje leków spazmolitycznych

Leki spazmolityczne znajdują zastosowanie terapeutyczne w stanach skurczowych mięśni gładkich związanych z chorobami dróg żółciowych, moczowych i przewodu pokarmowego. Są stosowane również w zespole jelita nadwrażliwego, zaparciach na tle spastycznym, a także w ginekologii w poronieniu zagrażającym i zespole bolesnego miesiączkowania.

Mechanizm działania leków spazmolitycznych jest związany z hamowaniem fosfodwuesterazy i zmniejszeniem napływu jonów wapnia do komórek mięśni gładkich (papaweryna, drotaweryna, alweryna, mebeweryna) oraz z działaniem parasympatykolitycznym (atropina, hioscyna, oksyfenonium).

Interakcje papaweryny (Papaverinum hydrochloricum oraz wchodzi w skład preparatów Spasticol, Tolargin)

Papaweryna nasila działanie leków obniżających ciśnienie krwi. Zmniejsza także działanie lewodopy.

Interakcje drotaweryny (No-Spa)

Drotaweryna osłabia działanie lewodopy.

Alweryna (Spasmolina) i mebeweryna (Duspatalin) nie wchodzi w niekorzystne interakcje z innymi lekami.

Interakcje hioscyny (Scopolan, Buscopan)

Leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD),

benzodwuzepiny, fenotiazyny, prokainamid i chinidyna potęgują cholinolityczny efekt działania hioscyny.

Hioscyna nasila działanie leków powodujących depresję OUN, oraz zmniejsza efekt prokinetyczny antagonistów dopaminy (domperidon, metoklopramid).

Interakcje bromku oksyfenonium (Spasmophen) oraz atropiny (Atropinom Sulfuricum, wchodzi w skład preparatów Reasec i Tolargin)

Leki blokujące receptory histaminowe pierwszej generacji, TLPD, benzodwuzepiny, fenotiazyny, prokainami i chinidyna nasilają efekt cholinolityczny oksyfenonium i atropiny.

Obydwa leki mogą podnosić ciśnienie wewnętrzne a efekt ten może być nasilony przez równoczesne stosowanie leków podnoszących pH soku żołądkowego, kortykosterydów, haloperidolu i nitratów.

Digoksyna osłabia efekt spazmolityczny oksyfenonium i atropiny.

Oksyfenonium i atropina potęgują efekt działania leków pobudzających układ współczulny oraz zmniejszają efekt prokinetyczny metoklopramidu i depresyjny wpływ morfiny na OUN.

Piśmiennictwo:

1. Tatro D. S.: *Drug Interaction Facts; Facts and Comparisons*, St. Louis 2001.
2. *Drug Facts and Comparisons; Facts and Comparisons*; St Louis 2002.

2.2. Znaczenie interakcji wybranych leków w leczeniu najczęstszych schorzeń neurologicznych

Interakcje leków stosowanych w farmakoterapii migreny

Bóle głowy są częstą przyczyną szukania pomocy zarówno u neurologa, jak i u lekarza pierwszego kontaktu [8]. Zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy, migrena jest zaliczana do klasy samoistnych bólów głowy i charakteryzuje się występowaniem silnych, napadowych, trwających od kilku godzin do kilku dni, pulsujących bólów głowy często lokalizowanych jednostronnie.

W związku z progresywnym charakterem napadu bólu głowy objawowe leczenie migreny powinno być podjęte jak najszybciej, aby nie dopuścić do pełnego rozwoju napadu. Według współczesnych standardów leczenia w farmakoterapii migreny stosujemy niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), leki przeciwwymiotne, pochodne ergotaminy oraz tryptany [1].

NLPZ ze względu na swoje interakcje farmakokinetyczne, a szczególnie duże powinowactwo do białek krwi, mogą wypierać z tych połączeń inne leki (sulfonamidy, leki przeciwzakrzepowe, pochodne sulfonylomocznika), co może być przyczyną wzrostu częstości występowania objawów niepożądanych prowadzonej farmakoterapii. W codziennej praktyce do zwalczania bólów migrenowych wykorzystywane są często ibuprofen, naproksen i diklofenak [2].

Leki te są substratami dla izoenzymu CYP 2C9 cytochromu P450 i w przypadku ich łącznego stosowania z inhibitorami CYP 2C9 (amiodaron, cymetydyna, fluwastatyna, Biseptol, fluoksetyna, flukonazol) może wzrastać ich toksyczność narządowa (gastrotoksyczność, nefrotoksyczność).

Napadowi migrenowemu towarzyszą zaburzenia prawidłowej czynności motorycznej przewodu pokarmowego, co może w znacznym stopniu upośledzić wchłanianie NLPZ i innych leków przeciwmigrenowych stosowanych drogą doustną. Dla przywrócenia prawidłowej motoryki podaje się leki prokinetyczne posiadające dodatkowo efekt przeciwwymiotny, a więc znoszące równocześnie nudności towarzyszące bólom głowy. W warunkach polskich najczęściej wykorzystywany w tym celu jest metoklopramid. Wchodzi on w interakcje z licznymi lekami, zmniejszając (digoksyna) lub zwiększając (NLPZ, paracetamol, cyklosporyna, lewodopa) ich wchłanianie. Z uwagi na swój ośrodkowy efekt działania metoklopramid może nasilać depresyjny wpływ na OUN benzodiazepin oraz trójpierścieniowych leków przeciwd depresyjnych. W związku z działaniem na receptor D2 może potęgować analgezję opioidową. Z kolei leki cholonolityczne mogą zmniejszyć efekt działania metoklopramidu.

Dla zmniejszenia nasilenia nudności i wymiotów są stosowane także pochodne fenotiazyny (głównie tietyloperazyna – Torecan), które mogą być przyczyną nasilenia depresji OUN przy łącznym podaniu z benzodiazepinami, opioidami oraz etanolem, który może wchodzić w skład nalewek ziołowych i syropów.

W leczeniu migrenowych bólów głowy w praktyce klinicznej wykorzystuje się również preparaty dwuhydroergotaminy. Nie należy ich kojarzyć z antybiotykami makrolidowymi z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwienia oraz z azotanami, gdyż dwuhydroergotamina redukuje ich efekt przeciwniedokrwienny [9].

Daleko posuniętą ostrożność należy zachować także u pacjentów stosujących leki beta-adrenolityczne, które wykorzystywane są nierzadko w profilaktyce napadów migrenowych.

Ze względu na udowodnioną rolę serotoniny w patogenezie migreny w jej leczeniu stosuje się leki działające na receptory serotoninergiczne, agonistów 5HT_{1B/1D} (sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan) oraz antagonistów receptora 5HT_{1D} – ipرازochrom (Divascan). Iprazochrom posiada dodatkowo zdolność blokowania syntezy prostaglandyn [3]. Tryptanów nie należy podawać łącznie z ergotaminą, z uwagi na możliwość nasilenia skurczu naczyń. Można natomiast podawać je z dwuhydroergotaminą.

Sumatriptan (Imigran), zolmitriptan (Zomig) oraz rizatriptan (Maxalt) są przeciwwskazane u osób stosujących inhibitory MAO-A. Ograniczenie to obowiązuje także do 2 tygodni po odstawieniu inhibitorów MAO-A. U pacjentów stosujących tryptany należy z dużą ostrożnością podawać inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina), gdyż mogą u nich wystąpić zaburzenia koordynacji ruchowej oraz osłabienie.

Zolmitriptan może wchodzić w interakcje farmakokinetyczne z cymetydyną i estrogenami (doustne środki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza), w wyniku których może wzrastać jego stężenie w surowicy krwi i może zwiększać się częstość występowania objawów niepożądanych.

Iprazochrom (Divascan) jest lekiem bezpiecznym, gdyż nie wchodzi w niekorzystne interakcje z innymi lekami. Wykazuje natomiast synergizm działania z lekami przeciwbólowymi i ergotaminą w terapii migreny.

Z klinicznego punktu widzenia ważne jest również stosowanie farmakoterapii w okresie międzynaпадowym. W terapii tej stosuje się nie-selektywne, pozbawione wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej leki beta adrenolityczne (LBA) (propranolol, nadolol, metoprolol) oraz leki hamujące napływ jonów wapnia do komórki (werapamil, flunaryzyna). W przypadku łącznego

podania LBA z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi może dochodzić do wzrostu stężenia w surowicy LBA, ze względu na wpływ hormonów płciowych (głównie składnika estrogennego) na aktywność enzymów mikrosomalnych wątroby i redukcji efektu pierwszego przejścia propranololu i metoprololu. Podobny wzrost stężenia LBA w surowicy obserwujemy przy łącznym zastosowaniu z fluwoksaminą, felodypiną i propafenonem. Jak pokazuje praktyka, nierzadko zapomina się o addycyjnym wpływie hamującym przewodzenie w układzie bodźcoprzewodzącym serca przy skojarzeniu LBA z werapamilem, fluoksetyną i sertralina, co może stać się przyczyną wystąpienia bradykardii.

Również werapamil należący do grupy fenylalkilaminowych blokerów kanału wapiennego może wchodzić w klinicznie istotne interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami. Może powodować wzrost stężenia w surowicy preparatów naparstnicy nawet o 75%, co nakazuje odpowiednią korektę dawki, aby nie doszło do zatrucia naparstnicą.

U pacjentów, u których istnieje konieczność wykonania znieczulenia przewodowego, werapamil zwiększa częstość występowania objawów niepożądanych po anestetykach lokalnych. Może także zwiększać stężenia w surowicy teofiliny, karbamazepiny i cyklosporyny, zwiększając ich toksyczność [4]. Lekiem hamującym napływ jonów wapnia do komórki oraz wykazującym działanie przeciwhistaminowe jest flunaryzyna i cynaryzyna. Jej działanie może ulec spotęgowaniu przy łącznym podaniu z neuroleptykami. U kobiet stosujących hormonalną antykoncepcję flunaryzyna może być przyczyną wystąpienia mlekotoku. Należy także pamiętać, że stosowanie cynaryzyny powinno być ograniczone z uwagi na możliwość wystąpienia zaburzeń pozapiramidowych oraz upośledzenia sprawności ruchowej.

W profilaktyce migreny można także stosować kwas walproinowy (Convulex, Depakine, Dipromal, Orfiril). Ponieważ nie indukuje izoenzymów cytochromu P450, nie przyspiesza metabolizmu swojego oraz innych leków.

Może natomiast zwiększyć stężenie w osoczu karbamazepiny i prymidonu oraz nasilić działanie doustnych leków przeciwzkrzepowych i lamotryginy. Nasila także działanie leków przeciwdepresyjnych, neuroleptyków oraz alkoholu.

W przypadku łącznego podania z kwasem acetylosalicylowym, co u chorego z migrenowym bólem głowy nie jest zjawiskiem rzadkim, może dojść do zwiększenia stężenia kwasu walproinowego w surowicy krwi.

Nie należy także kojarzyć kwasu walproinowego z klonazepamem, gdyż może to spowodować uczucie

suchości w jamie ustnej oraz wystąpienie napadu padaczkowego typu nieświadomości.

W związku z faktem, że kwas walproinowy nie indukuje aktywności cytochromu P450, nie przyspiesza metabolizmu doustnych środków antykoncepcyjnych.

Interakcje leków stosowanych w farmakoterapii zawrotów głowy

Zawroty głowy są interdyscyplinarnym problemem w praktyce lekarskiej. Przyczyny powodujące występowanie ostrego napadu zawrotów głowy mogą być pochodzenia błędnikowego oraz ośrodkowego. Lekami stosowanymi w leczeniu zawrotów są neuroleptyki, diamenhydrynat, betahistyna i necergolina [3]. Obecnie coraz częściej wykorzystuje się preparaty miłorzębu japońskiego.

W przypadku ich stosowania należy uwzględnić fakt, że wykazują one synergiczny efekt antyagregacyjny z innymi lekami o działaniu przeciwplatekcyjnym. W przypadku takiego połączenia zwiększa się ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych.

Dimenhydrant (Aviomarin) może maskować objawu uszkodzenia słuchu oraz błędnika, które są indukowane przez leki ototoksyczne. Wykazuje także efekt synergiczny z innymi lekami uspokajającymi, przeciwłękowymi oraz nasennymi o działaniu depresyjnym na OUN [5].

Małe niebezpieczeństwo wystąpienia interakcji cechuje terapia nicergoliną. Należy ją ostrożnie kojarzyć z innymi lekami o działaniu wazodilatacyjnym, gdyż w wyniku synergizmu działania może dojść do spadku ciśnienia tętniczego krwi.

Wysoką skuteczność w zwalczaniu zawrotów głowy wykazuje betahistyna (Betaserc). Działa ona przez układ histaminergiczny, stąd też nie należy jej stosować z antagonistami histaminy, gdyż mogą one ograniczyć jej efekt terapeutyczny.

Interakcje leków stosowanych w chorobach naczyń mózgu

Choroby naczyniowe mózgu są niejednorodną grupą schorzeń, które powodują zaburzenia funkcji mózgu związane z upośledzeniem regionalnego przepływu krwi. Schorzenia naczyniowe mogą powodować występowanie połowicznego niedowładu, afazji, innych objawów ogniskowych, a także zaburzeń świadomości, nastroju i pamięci. W farmakoterapii tych schorzeń stosowane są leki poprawiające przepływ mózgowy, zmieniające wła-

śności reologiczne krwi oraz hamujące agregację płytek krwi [2].

Najczęściej stosowanym lekiem w zaburzeniach krążenia mózgowego i naczyńowych udarach mózgu jest piracetam (Nootropil). Podstawowym mechanizmem jego działania jest poprawa czynności przekąźnika cholinergicznego, pobudzenie oksydatywnej glikolizy i poprawy wykorzystania tlenu przez mózg. W licznych badaniach wykazano jego działanie trombolityczne, poprawiające reologię krwi oraz poprawiające mikrokrążenie. Chroni zatem komórki nerwowe oraz poprawia ich czynności w stanach, gdy jest ona upośledzona. Próby kliniczne, np. PASS (*Piracetam in Acute Stroke Study*), potwierdzają skuteczność wczesnego podania piracetamu u chorego po udarze [6]. Piracetam działa synergicznie z lekami pobudzającymi OUN, np. Centrophenoxylin, Enerbol, oraz może nasilać efekt działania doustnych leków przeciwcukrzycowych.

W chorobach naczyń mózgu stosuje się ponadto nicergolinę i flunaryzynę, które omówiono wcześniej, a także bencyklan (Halidor), pentoksyfilinę (Polfilin, Apo-Pentox, Agapurin, Trental, Pentoheksal) i czasem sadaminę.

W przypadku stosowania pentoksyfiliny należy pamiętać, aby nie stosować jej w pierwszym, a według niektórych także w drugim tygodniu po udarze, gdyż w tym okresie może być przyczyną efektu podkradania.

Pentoksyfilina może wchodzić w interakcje z innymi lekami, powodując zmianę ich skuteczności terapeutycznej.

Podana razem z teofiliną może powodować wzrost jej stężenia w osoczu i wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Nie bez znaczenia jest fakt, że nasila działanie leków przeciwplatekowych oraz doustnych antykoagulantów.

W wyniku interakcji z lekami hipotensyjnymi może dochodzić do spadku ciśnienia krwi i wystąpienia omdleń. Dawka pentoksyfiliny powyżej 1000 mg na dobę podana pozajelitowo zwiększa efekt metaboliczny insuliny oraz nasila działanie doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Podobnie jak pentoksyfilina, bencyklan potęguje działanie leków hipotensyjnych, szczególnie tych, które działają w mechanizmie rozszerzenia naczyń krwionośnych. Bencyklan nasila także efekt działania trójpierscieniowych leków przeciwdepresyjnych. Podany łącznie z lekami miejscowo znieczulającymi oraz antyarytmicznymi może indukować zaburzenia rytmu serca. Bencyklanu nie należy łączyć z lekami obniżającymi próg drgawkowy oraz z cynaryzyną,

flunaryzyną, pentoksyfiliną i buflomedilem. Nie można go także kojarzyć z dożylnie podawaną heparyną.

W przypadku konieczności łącznego stosowania z lekami obniżającymi poziom potasu w surowicy (diuretyki pętlowe i tiazydowe, glikokortykosterydy) oraz beta 1 selektywnymi LBA należy zredukować dawkę podanego bencyklanu.

W patologiach naczyniowych mózgu stosowany jest czasem nikotynin ksantynolu, znany jako preparat Sadamin. Działa on synergicznie z lekami hipotensyjnymi, jednak nie można go kojarzyć z LBA oraz lekami hamującymi układ współczulny. Sadamina zmniejsza także efekt działania doustnych leków przeciwcukrzycowych. Jest przeciwwskazana u osób przyjmujących inhibitory MAO.

Liczne badania kliniczne udowadniają wysoką skuteczność w przemijających atakach niedokrwienia OUN i udarach naczyniowych mózgu leków przeciwplatekowych [7]. Najczęściej w tym celu stosuje się aspirynę.

Aspiryna może wchodzić w interakcje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne z innymi lekami. Interakcje farmakokinetyczne aspiryny są ściśle związane z faktem, że aż w 90% wiąże się ona z białkami krwi. Może zatem wypierać z połączeń z białkami inne leki, a zwłaszcza doustne antykoagulanty, leki przeciwcukrzycowe (głównie pochodne sulfonilomocznika), powodując wzrost częstotliwości występowania działań niepożądanych.

Nie można także zapomnieć o interakcjach farmakodynamicznych aspiryny, które implikują zmniejszenie skuteczności terapeutycznej inhibitorów konwertazy angiotensyny, LBA oraz diuretyków w mechanizmie zahamowania przez aspirynę naczyniorozkurczowych prostanoidów, a efekt ten jest dawkozależny. Ze względu na licznie występujące interakcje tiklopidyny i klopidogrelu przedstawiono je w tabeli 1 i 2.

Tabela 1.
Interakcje tiklopidyny

Lek	Wynik interakcji
Digoksyna	Zmniejsza stężenia digoksyny w surowicy
Fenytoina	Wzrost stężenia fenytoiny w surowicy
Teofilina	Wydłużenie t 1/2 teofiliny, redukcja klirensu, wzrost ryzyka kumulacji leku
Cymetydyna	Redukcja klirensu osocznego tiklopidyny
Doustne antykoagulanty Heparyny niskocząsteczkowe NLPZ	Wzrost ryzyka powikłań krwotocznych

Tabela 2.
Interakcje klopidogrelu - jest metabolizowany przez CYP 2C9

Lek	Wynik interakcji
Diklofenak Ibuprofen Nabumeton Piroksykam Naproksen	Wzrost ryzyka gastropatii i nefropatii
Fenytoina	Wzrost toksyczności
Tamoksyfen	Wzrost ryzyka działań niepożądanych
Tolbutamid	Wzrost ryzyka hipoglikemii
Furosemid Torasemid	Zwiększone ryzyko nefrotoksyczności diuretyków
Warfaryna	Wzrost ryzyka krwawień

Interakcje leków stosowanych w chorobie Alzheimera

Lekami stosowanymi w leczeniu choroby Alzheimera są inhibitory AchE. W Polsce zarejestrowane są: donepezil (Aricept) i riwastygmina (Exelon) [3]. W związku z tym, że riwastygmina nie jest metabolizowana przez izoenzymy cytochromowe P450, nie wchodzi w interakcje farmakokinetyczne z innymi lekami. Donepezil jest metabolizowany przez izoenzymy cytochromu P-450 i dlatego w przypadku jego stosowania należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami [8].

Interakcje donepezilu

Donepezil jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP 2D6 cytochromy P450 oraz w mniejszym stopniu przez izoenzym CYP 3A4.

Jego mechanizm może być zahamowany przez leki, które przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Leki hamujące metabolizm donepezilu

Amiodaron Cymetydyna Haloperidol Paroksetyna	Propafenon Tiorydazyna Tramadol
---	---------------------------------------

W wyniku zwiększenia stężenia niezmetabolizowanego leku mogą pojawiać się objawy niepożądane, które przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4.

Objawy niepożądane występujące przy stosowaniu donepezilu

Biegunka Nudności Wymioty Kurcze mięśniowe	Bezsenność	Zawroty i bóle głowy Bradykardia Przełom cholinergiczny
--	------------	---

Podobnie jak takryna, także donepezil wchodzi w interakcje z NLPZ, nasilając ich efekt ulcerogeny. Wynika z tego jasno, że u chorych leczonych takryną i donepezilem z powodu choroby Alzheimera logicznym wyborem przy konieczności stosowania NLPZ są wybiórcze inhibitory COX 2.

Z punktu widzenia ryzyka występowania interakcji ważne jest również to, że donepezil w 96% wiąże się z białkami krwi.

Ze względu na mechanizm działania leków stosowanych w chorobie Alzheimera mogą one być przyczyną występowania interakcji farmakodynamicznych z:

1st lekami posiadającymi efekt antycholinergiczny

- neuroleptyki (tiorydazyna, klozapina)
- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
- mogą antagonizować efekt inhibitorów cholinesterazy

2nd inhibitory cholinesterazy mogą przedłużać działanie sukcynylocholiny

3rd podane łącznie z LBA mogą zwiększać ryzyko wystąpienia bradykardii.

Pewne znaczenie w leczeniu choroby Alzheimera mają także wybiórcze inhibitory cyklooksygenazy typu 2 (rofekoksyb i celekoksyb).

Podstawy teoretyczne ich zastosowania to stwierdzenie zmian zapalnych w neurogleju, które towarzyszą chorobie Alzheimera, oraz obserwacje, że osoby stosujące często NLPZ rzadziej zapadają na tę chorobę [8]. Należy również w tym miejscu wspomnieć, że cyklooksygenaza 2 jest neuronalnym enzymem konstytutywnym.

Niestety, także wybiórcze inhibitory COX 2 mogą wchodzić w interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Celekoksyb może wchodzić w interakcje z doustnymi lekami przeciwzkrzepowymi, zwiększając ryzyko wystąpienia krwawień. Sugeruje się także, że łączne podanie z cyklosporyną zwiększa jej nefrotoksyczność.

Z uwagi na to, że celekoksyb jest inhibitorem izoenzymu CYP 2D6, może podwyższać stężenie w surowicy leków metabolizowanych przez ten izoenzym (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, neuroleptyki, leki przeciwartmiczne).

Celekoksyb jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP 2C9.

Rofekoksyb (Vioxx) z kolei może w niewielkim stopniu hamować aktywność izoenzymu CYP 2C9 i może wchodzić w interakcje z warfaryną, powodując podwyższenie INR. U pacjentów otrzymujących równolegle z rofekoksybem metotreksat może dochodzić do wzrostu toksyczności tego ostatniego.

Interakcje leków stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona

U podstaw powstawania choroby Parkinsona leżą zmiany zwyrodnieniowe szlaku nigro-striatalnego, w wyniku których dochodzi do zmniejszenia stężenia dopaminy oraz DOPA dekarboksylazy w prądkowiu, co powoduje przesunięcie dynamiczne równowagi w układzie nigro-striatalnym na korzyść układu cholinergicznego. Implikuje to z kolei wystąpienie objawów zespołu hipertoniczno-hipokinetycznego. Bogata symptomatologia tej choroby powoduje, że w farmakoterapii stosujemy leki o różnych punktach farmakologicznego uchwytu. Przedstawiono je w tabeli 5.

Tabela 5.

Mechanizmy działania leków stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona

Leki cholinolityczne	Prekursory Dopaminy	Leki działające na receptory dopaminergiczne	Inhibitory MAO-B	Inhibitory COMT	Antagoniści receptora NMDA
Biperiden (Akineton) Procyklidyna Benzatropina (Cogentin) Triheksyfenidyl (Pankopan)	Lewodopa	Bromokryptyna (Pariodel, Bromergon) Piribedil Ropinirol (Requip) Pramipeksol (Mirapex) Pregolid (Permax)	Selegilina (Jumex, Selerin, Segan) Lazabemid	Tolkapon Entakapon	Amantadyna* (Viregyt K, Amantix)

* Amantadyna nie wchodzi w klinicznie istotne interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Leki stosowane w chorobie Parkinsona wchodzi w interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami. Ze względu na dużą ilość interakcji występujących między innymi, przedstawiono je w tabelach 6–14.

Tabela 6.
Interakcje bromokryptyny

Lek	Wynik interakcji
Erytromycyna Josamycyna	Wzrost stężenia bromokryptyny w surowicy
Leki hipotensyjne	Nasilenie efektu hipotensyjnego

Tabela 7.
Interakcje selegiliny

Lek	Wynik interakcji
Lewodopa	Nasilenie działania lewodopy
Inhibitory MAO-A	Wzrost ryzyka zapaści
Fluoksetyna	Wzrost ciśnienia, pobudzenie, ataksja
Neuroleptyki	Nasilenie objawów choroby Parkinsona

Tabela 8.
Interakcje biperydenu

Lek	Wynik interakcji
Lewodopa	Nasilenie dyskinez
Metoklopramid	Nasilenie efektu działania metoklopramidu
Leki antycholinergiczne (spazmolityki) Leki przeciwhistaminowe z komponentą antycholinergiczną	Nasilenie działania

Tabela 9.
Interakcje ropinirolu

Lek	Wynik interakcji
Ciprofloksacyna	Zwiększenie stężenia ropinirolu w surowicy
Estrogeny	Redukcja klirensu osoczowego ropinirolu
Inhibitory CYP 1A2	Zahamowanie metabolizmu ropinirolu, wzrost ryzyka działań niepożądanych

Tabela 10.
Interakcje pramipeksolu

Lek	Wynik interakcji
Leki eliminowane na drodze sekrecji nerkowej – cymetydyna, ranitydyna, diltiazem, werapamil, triamteren	Zmniejszenie klirensu nerkowego pramipeksolu o około 20%

Tabela 11.
Interakcje pergolidu

Lek	Wynik interakcji
Neuroleptyki Metoklopramid	Zmniejszenia efektu działania pergolidu

Tabela 12.
Interakcje lewodopy

Lek	Wynik interakcji
Leki antycholinergiczne	Zmniejszenie absorpcji jelitowej lewodopy
Benzodiazepiny	Zmniejszenie skuteczności lewodopy
Metoklopramid	Lewodopa zmniejsza efekt metoklopramidu na opróżnianie żołądkowe, zwiększa się biodostępność lewodop
Papaweryna	Zmniejszenie skuteczności lewodopy
Pirydoksyna	Zmniejszenie skuteczności lewodopy
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	Ryzyko wzrostu ciśnienia krwi, redukcja biodostępności lewodopy

Tabela 13.
Interakcje entakaponu

Lek	Wynik interakcji
Leki metabolizowane przez COMT (alfa metyldopa, dobutamina)	Wzrost częstości działań niepożądanych
Lewodopa	Zwiększenie poziomu lewodopy

Tabela 14.
Interakcje tolkaponu - w niewielkim stopniu hamuje CYP 2C9

Lek	Wynik interakcji
Tolbutamid, warfaryna, zafirukast, amitryptylina, diklofenak, ibuprofen, naproksen, fenytoina	Wzrost ryzyka działań niepożądanych leków metabolizowanych przez CYP 2C9

2.2.1. Wnioski kliniczne:

U pacjentów leczonych z powodu schorzeń neurologicznych często występuje konieczność stosowania równocześnie kilku, które w założeniu powinny uzupełniać swoje działanie.

Nie możemy jednak zapomnieć, że leczenie skojarzone w wyniku niekorzystnych interakcji leków mogą stać się przyczyną nasilenia częstości występowania działań niepożądanych.

W leczeniu migreny jednym z najbardziej bezpiecznych z punktu widzenia kojarzenia z innymi lekami jest ipirazochrom.

Stosując flunaryzynę należy unikać jej podawania u kobiet stosujących antykoncepcje hormonalną ze względu na możliwość wystąpienia mlekotoku.

Obecnie bardzo popularne są preparaty zawierające wyciągi z miłorzębu japońskiego. Podając je

należy bezwzględnie pamiętać o ich synergicznym wpływie przeciwplatekcyjnym z aspiryną, a skutkiem takiego połączenia może być wzrost ryzyka wystąpienia krwawień.

Stosując betahistynę ze względu na jej mechanizm działania powinno unikać się jej równoczesnego stosowania z lekami przeciwhistaminowymi, które mogą osłabiać efekt terapeutyczny betahistyny.

Problem interakcji leków może dotyczyć także pacjentów leczonych z powodu choroby Alzheimera. Warto przypomnieć, że riwastygmina w przeciwieństwie do donepezylu nie jest metabolizowana przez izoenzymy cytochromu P450 a zatem nie wchodzi w interakcje farmakokinetyczne z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Piśmiennictwo:

1. Prusiński A. i wsp.: *Bóle głowy*, @-media Press, Bielsko-Biała 1996, 22 – 40.
2. Lasagna L. i wsp.: *Year Book of Drug Therapy* 1998. Mosby, St. Louis 1998, 215 – 223.
3. Gibaldi M.: *Gibaldi's Drug Therapy 2000, a critical review of therapeutics*. Mc Graw – Hill, New York 2000, 233 – 253.
4. Levy H. R.: *Metabolic Drug Interactions*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000.
5. *Drug Interactions*. PP, London 1999.
6. Herrschaft H. I wsp.: *Advances in the Management of Stroke. The Role of Piracetam*, CNS Drugs, 9, suppl. 1, 1998, 1 – 59.
7. Kostka-Trąbka E., Woroń J.: *Kliniczne aspekty interakcji wybranych leków przeciwplatekcyjnych*. Polski Merkuriusz Lekarski, 2000, IX, 51, 602.
8. D'Arcy i wsp.: *Mechanism of Drug Interactions*, Springer, Berlin 1996.
9. Mc Geer L. P.: *Cyclo-Oxygenase-2 Inhibitor Rationale and Therapeutic potential for Alzheimer's Disease*, Drug & Aging, 2000, 17, 1, 1 – 11.

2.3. Interakcje leków przeciwpadaczkowych

Zagadnienie skutecznej i bezpiecznej farmakoterapii padaczki nabiera coraz większego znaczenia w neurologii. Wiąże się to z nowymi możliwościami terapeutycznymi, które ściśle korelują z wprowadzaniem na rynek nowych leków przeciwpadaczkowych (LPP) oraz z coraz lepszym poznaniem i zrozumieniem zjawisk, które leżą u podstaw wystąpienia napadu padaczkowego (5).

Z drugiej strony postęp jaki dokonuje się w zakresie farmakologii klinicznej i farmakokinetyki LPP sprawia, że przekłada się to w sposób bezpośredni na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia tego schorzenia.

LPP działają na podstawie 2 głównych mechanizmów działania (3).

Pierwszy z nich to hamujący wpływ na ognisko padaczkowe, drugi to wpływ hamujący na szerzenie się wyładowań w OUN płynących od ogniska.

W aspekcie molekularnym LPP zmniejszają stężenie jonów sodowych lub wapniowych w komórkach OUN oraz nasilają procesy hamowania pre i postsynaptycznego (2).

Zasadniczym celem leczenia padaczki jest przede wszystkim zmniejszenie częstości występowania napadów padaczkowych i zapobieganie ich powtarzaniu się przy równocześnie jak najmniejszej ilości

występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem LPP (4).

Niestety, jak wskazuje praktyka, częstość występowania działań niepożądanych może się zwiększać, a skuteczność farmakoterapii padaczki zmniejszać w przypadku występowania niekorzystnych interakcji zarówno pomiędzy LPP stosowanymi w politerapii, ale także pomiędzy LPP, a innymi równocześnie stosowanymi lekami. Co prawda zasady optymalnego doboru leku są doskonale znane, ale nie zawsze pamiętamy o konieczności uwzględnienia wspomnianych już interakcji.

LPP wchodzą głównie w interakcje typu farmakokinetycznego z uwagi na fakt, że liczne spośród nich wykazują bardzo istotny wpływ na aktywność izoenzymów cytochromu P 450 (1).

Fenytoina i kwas walproinowy wiążą się w dużym stopniu z białkami osocza i na drodze konkurencji mogą wypierać z tych połączeń inne równocześnie stosowane leki (sulfonamidy, doustne leki przeciwcukrzycowe, doustne antykoagulanty, NLPZ). Na interakcje związane z wzajemnym wypieraniem się leków z połączeń z białkami narażeni są szczególnie chorzy z mocznicą i upośledzeniem funkcji wątroby kiedy to występują zaburzenia składu i stężenia białek krwi. W wyniku niekorzystnych

interakcji w grupie LPP dochodzi do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych. Najczęściej występujące objawy niepożądane związane ze stosowaniem LPP przedstawiono w tabeli 1. (1, 2, 4, 7).

Tabela 1.

Lek	Działanie niepożądane
Etosuksymid	dolegliwości żołądkowe, nudności, wymioty, ataksja
Fenobarbital	oczopląs, senność, ataksja, niedociśnienie, śpiączka
Felbamat	nudności, wymioty, anoreksja, bóle głowy, bezsenność, niedokrwistość aplastyczna, ostra niewydolność wątr
Fenytoina	ataksja, niewyraźna mowa, oczopląs, podwójne widzenie, śpiączka, senność
Gabapentyna	senność, zawroty głowy, ataksj
Karbamazepina	podwójne widzenie, senność, oczopląs, niewyraźne widzenie, ataksja, zawroty głów
Klobazam	senność, zawroty głowy, zaburzenia pamięć
Klonazepam	uczucie zmęczenia, senność, zawroty głowy, zwióczenie mięśni, niezborność ruchów, zaburzenia pamięć
Kwas walproinowy	senność, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, biegunka, wzrost masy ciała, drżenia, śpiączka, trombocytopeni
Lamotrygina	zawroty głowy, podwójne widzenie, nieostre widzenie, ataksja, wysypka
Prymidon	zawroty głowy, senność, krystaluria, niedociśnieni
Tiagabina	zawroty głowy, senność, które mogą być zminimalizowane powolnym zwiększaniem dawki, astenia, nerwowość, drżenia, zaburzenia psychiatryc
Topiramamat	zaburzenia psychiatryczne, tworzenie kamieni nerkowych
Wigabatryna	senność, psychozy, rzadko depresj
Zonisamid	senność, ataksja, anoreksja, drażliwość, ryzy tworzenia kamieni nerkowych

Jak widać z przytoczonych informacji większość reakcji niepożądanych jest związana z działaniem

leków na OUN, ale także może dotyczyć skóry, nerek, wątroby, kości i mięśni.

Interakcje najczęściej stosowanych LPP przedstawiono poniżej.

Interakcje Etosuksymidu (Pentinimid, Ronton)

Etosuksymid może zwiększać stężenie w surowicy krwi fenytoiny oraz zmniejszać stężenie pirydoksyny. Z kolei stężenie etosuksymidu we krwi zmniejsza karbamazepina a zwiększa kwas walproinowy.

Interakcje Felbamatu (Taloxa)

Felbamat w małym stopniu aktywuje cytochromu P 450 pomimo to powoduje zmniejszenie stężenia w surowicy karbamazepiny, natomiast zwiększa stężenie jej metabolitu epoksydu karbamazepiny. Zmniejsza także klirens fenytoiny przez co może zwiększyć jej stężenie w surowicy krwi. Nie ma natomiast istotnego wpływu na farmakokinetykę wigabatryny i klonazepamu. Karbamazepina i fenytoina zmniejszają stężenie felbamatu o około 20%. Felbamat powoduje także zwiększenie stężenia kwasu walproinowego w surowicy krwi.

Interakcje Fenytoiny (Phenytoinum, Epanutin, Zentropil)

Stężenie fenytoiny w surowicy krwi zwiększają leki, które przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Leki zwiększające stężenie Fenytoiny w surowicy krwi

<p>Allopurinol Amiodaron Chlordiazepoksyd Diazepam Dikumarol Disulfiram Fenotiazyny</p>

<p>Estrogeny Izoniazyd Flukonazol Ciprofloksacyna Ranitydyna Salicylany Sulfonamidy Trazadon</p>
--

Tabela 3. Leki zmniejszające stężenie fenytoiny w surowicy krwi

Antacida	} zmniejszają biodostępność Fenytoiny
Karmustyna	
Winblastyna	
Metotreksat	
Karbamazepina	
Rezerpina	

Fenytoina może osłabiać działanie pochodnych kumaryny, steroidów, doustnych środków antykoncepcyjnych, a także doksycykliny, rifampicyny, teofiliny i witaminy D₃. Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących cyklosporynę, gdyż fenytoina może redukować poziom cyklosporyny w surowicy krwi. Z praktycznego punktu widzenia istotne są także interakcje fenytoiny z kwasem foliowym. Kwas foliowy może nasilać metabolizm fenytoiny oraz redukować jej biodostępność. Fenytoina z kolei zmniejsza absorpcję kwasu foliowego z przewodu pokarmowego i nasila wykorzystanie folianów jako koenzymów do procesów metabolizmu leków.

U pacjentów wymagających leczenia diuretykami należy uwzględnić fakt, że fenytoina zmniejsza dostępność systemową furosemidu i może powodować zmniejszenie efektu diuretycznego. Halogenowe anestetyki ogólne w przypadku ich łącznego podania z fenytoiną mogą nasilać swoją hepatotoksyczność. Problemem u pacjentów leczonych fenytoiną może być konieczność znieczulenia miejscowego z zastosowaniem lignokainy z uwagi na to, że łączne podanie tych 2 leków może być przyczyną wystąpienia zaburzeń rytmu serca.

Interakcje Fosfenytoiny

Fosfenytoina jest estrem fosforanowym fenytoiny. Rozkładana jest przy pomocy esteraz krwi obwodowej do fenytoiny.

Dotychczas nie opisano interakcji fosfenytoiny ani nie są obecnie znane leki modyfikujące hydrolizę fosfenytoiny do fenytoiny.

Interakcje Gabapentyny (Neurotonin)

Antacida zmniejszają biodostępność gabapentyny o około 20%. Lek ten może wchodzić w inte-

rakcje z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, ale jak się wydaje nie ma to istotnego znaczenia praktycznego. Leki nasenne mogą nasilać senność i ataksję po gabapentynie.

Interakcje Karbamazepiny (Amizepin, Neurotop, Tegretol, Timonil)

Leki, których stężenie w surowicy zwiększa karbamazepina przedstawia tabela 4, natomiast te których stężenie zmniejsza opisano w tabeli 5.

Tabela 4 Leki, których stężenie w surowicy zwiększa się przy łącznym podaniu z karbamazepiną

Werapamil
Diltiazem
Fluoksetyna
Danazol
Dekstropropoksyfen
Izoniazyd

Tabela 4. Leki, których stężenie w surowicy zmniejsza się przy łącznym podaniu z Karbamazepiną

Doustne leki przeciwzakrzepowe
Klobazam
Klonazepam
Kwas walproinowy
Prymidon
Alprazolam
Kortykosterydy
Cyklosporyna
Digoksyna
Doksycykлина

Estrogeny
Gestageny

Karbamazepina zwiększa nefrotoksyczność izoniazydu. Może powodować hiponatremię u osób leczonych tiazydami i furosemidem. Działa antagonistycznie z niedopolaryzującymi środkami zwiotczającymi. Niektóre leki mogą zmniejszać stężenie karbamazepiny w surowicy. Przedstawiono je w tabeli 6.

Tabela 5. Leki zmniejszające stężenie karbamazepiny w surowicy

Fenytoina Prymidon Progabid Teofilina
--

Tabela 6. Leki zwiększające stężenie karbamazepiny w surowicy

Cymetydyna Propoksyfen Izoniazyd Erytromycyna Wiloksazylna
--

Karbamazepina z litem i neuroleptykami co prawda daje synergiczny efekt terapeutyczny, ale zwiększa także ryzyko wystąpienia objawów toksycznych takiej terapii.

Interakcje Okskarbazepiny (Trileptal)

Lek ten wchodzi w interakcje farmakokinetyczne w związku z faktem indukowania izoenzymów CYP 3A4 i CYP 3A5 oraz zahamowaniem aktywności CYP 2C19. Powoduje on w związku z tym zmniejszenie skuteczności doustnych środków antykoncepcyjnych oraz antagonistów kanału wapniowego z grupy pochodnych 1,4 dihydropirydyny. Zwiększa natomiast stężenie w surowicy fenytoiny. Poprzez indukcję transferazy UDP-glukuronilu powoduje szybszą eliminację z ustroju lamotryginy i kwasu walproinowego.

Interakcje Klobazamu (Frisium)

Klobazam nasila działanie depresyjne leków nasennych na OUN, uspokajających oraz narkotycznych leków przeciwbólowych.

Interakcje Klonazepamu (Clonazepam, Rivotril)

Klonazepam nasila działanie środków zwiotczających mięśnie prężkowane. Podany łącznie z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami uspokajającymi i nasennymi nasila ich działanie depresyjne na OUN. Powoduje wzrost stężenia w surowicy prymidonu i fenytoiny. Zmniejsza z kolei działanie lewodopy. Łączne podanie klonazepamu i kwasu walproinowego może wywołać stan padaczkowy.

Interakcje Kwasu walproinowego (Kw) (Convulex, Depakine, Dipromal, Orfinil, Vupral)

Kw powoduje wzrost stężenia w surowicy karbamazepiny i prymidonu. Nasila działanie lamotryginy i doustnych antykoagulantów. Zwiększa stężenie wolnej frakcji fenytoiny w surowicy. Nasila działanie leków przeciwdepresyjnych i neuroleptyków. Inne LPP (Fenytoina, Karbamazepina) zmniejszają stężenie Kw w surowicy krwi. Aspiryna zwiększa stężenie Kw w surowicy w związku z wyparciem go z połączeń z białkami krwi. Podobny efekt obserwujemy po podaniu naproksenu. W przypadku łącznego podania z klonazepamem może wystąpić uczucie suchości w jamie ustnej oraz napad padaczkowy typu nieświadomości. Kw nie przyspiesza metabolizmu doustnych środków antykoncepcyjnych.

Interakcje Lamotryginy (Lamictal)

Fenytoina, karbamazepina i prymidon zmniejszają stężenie lamotryginy w surowicy poprzez nasilenie jej metabolizmu. Podobnie na metabolizm lamotryginy wpływa paracetamol. Lamotrygina z kolei zmniejsza stężenie w osoczu kwasu walproinowego. Nie wpływa na działanie środków antykoncepcyjnych. Podana łącznie z karbamazepiną zmniejsza jej stężenie w surowicy, natomiast zwiększa o około 40% stężenie epoksydu karbamazepiny.

Interakcje Progabidu (Gabrene)

Progabid powoduje przy łącznym podaniu wzrost stężenia fenytoiny w surowicy.

Interakcje Prymidonu (Mizodin)

Prymidon nasila działanie depresyjne na OUN leków uspokajających, nasennych oraz neuroleptyków. Osłabia skuteczność doustnych antykoagulantów i doustnych środków antykoncepcyjnych. Zwiększa także toksyczność metotreksatu. Kwas walproinowy nasila działanie i objawy niepożądane towarzyszące terapii prymidonem.

Interakcje Sultiamu (Ospolot)

Zastosowany łącznie z fenytoiną powoduje podwojenie jej stężenia w surowicy co wiąże się ze wzrostem ryzyka zatrucia.

Interakcje Tiagabiny (Gabitril)

Tiagabina jest metabolizowana przez izoenzym CYP 3A4 aczkolwiek nie można wykluczyć, że jest

także metabolizowana przez CYP 1A2, CYP 2D6, CYP 2C19. Metabolizm tiagabiny przyspieszają fenytoina, karbamazepina, prymidon. Tiagabina nie wpływa na działanie doustnych środków antykoncepcyjnych.

Interakcje Topiramatu (Topamax)

Topiramat hamuje izoenzym CYP 2C cytochromu P450. Może zmniejszać stężenie Kw w surowicy oraz redukować pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu digoksyny co powoduje konieczność monitorowania jej stężenia w surowicy. Może zwiększać stężenie w osoczu fenytoiny. Przy łącznym zastosowaniu z karbamazepiną i fenytoiną może dochodzić do spadku stężenia topiramatu w surowicy. Topiramat zmniejsza stężenie etynyloestradiolu, który jest składnikiem doustnych środków antykoncepcyjnych co zmniejsza w konsekwencji ich skuteczność. Po podaniu łącznym z inhibitorami anhidrazy węglanowej zwiększa się ryzyko powstawania kamieni nerkowych poprzez wpływ na równowagę kwasowo-zasadową.

Interakcje Wigabatryny (Sabril)

Wigabatryna zmniejsza stężenie fenytoiny w surowicy co nie ma znaczenia klinicznego.

Interakcje Zonisamidu

Metabolizm zonisamidu może być przyspieszony przez barbiturany, fenytoinę i karbamazepinę.

Z nowozarejestrowanych na świecie LPP należy wspomnieć o **remacemidzie, losigamonie i lewiracetamie** (3).

Remacemid ma zdolność hamowania dwóch izoenzymów cytochromu P 450, CYP 3A4 i CYP 2C9. w związku z tym zwiększa stężenie w surowicy krwi fenytoiny i karbamazepiny. Należy równocześnie pamiętać, że leki indukujące izoenzymy cytochromu P 450 mogą przyspieszać metabolizm remacemidu .

Obecnie nie są znane doniesienia o występowaniu interakcji **losigamonu** z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Lewiracetam z kolei może hamować metabolizm fenytoiny.

Jak widać z przedstawionych powyżej faktów, interakcje leków są zjawiskiem częstym w grupie LPP.

Należy zatem podkreślić, że optymalne jest dążenie do monoterapii i tylko w sytuacji, gdy nie przynosi ona efektu, należy decydować się na terapię skojarzoną.

2.3.1. Wnioski kliniczne:

Leki przeciwpadaczkowe są szczególną grupą leków z punktu widzenia ryzyka niekorzystnych interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Wynika to z ich wpływu na aktywność izoenzymów cytochromu P450.

Stosując leki przeciwpadaczkowe w politerapii z innymi lekami należy pamiętać, że istnieje grupa leków przeciwdrgawkowych która w minimalnym stopniu działa na metabolizm innych równocześnie podawanych i powinny one być w takich sytuacjach preferowane.

Piśmiennictwo:

1. Ciraulo A. D. i wsp., *Drug interactions in Psychiatry*, Williams Wilkins, Baltimore, 1995, 249-310.
2. Guberman A., Bruni J., *Podstawowe zagadnienia kliniczne padaczki*, Dw, Publishing, Szczecin, 1999, 95-113.
3. Jędrzejczak J., Zwoliński P., *Leczenie farmakologiczne w padaczce*, PZWL, Warszawa, 1996.
4. Mattson B. H., *Medical Management of Epilepsy in Adults*, *Neurology*, 1998, 51, Suppl 4, 15-20.
5. Mumenthaler M., Mattle H., *Neurologia*, Urban & Partner, Wrocław, 2001, 511-553.
6. Stockley I. H., *Drug interactions*, PP, London, 1999.
7. Woron J., Kostka-Trąbka E., *Podstawy interakcji leków*, *Postępy Farmakoterapii*, 2-3, 2000, 42-45.

2.4. Interakcje leków stosowanych w psychiatrii i leczeniu uzależnień

Interakcje benzodwuzepin

Benzodwuzepiny (BDAZ) stanowią podstawową grupę leków stosowanych w leczeniu zaburzeń lękowych.

Diazepam, nitrazepam, alprazolam, estazolam, midazolam i triazolam są substratami dla izoenzymu 3A4 cytochromu P450 i w przypadku ich zastosowania z lekami, które mają zdolność inhibicji CYP3A4 u pacjentów może dochodzić do nadmiernej sedacji oraz zaburzeń psychomotorycznych [1].

Leki z grupy antacida i ranitydyna mogą ograniczać absorpcję BDAZ z przewodu pokarmowego.

U kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne dochodzi do intensyfikacji glukuronidacji lorazepamu i oksazepamu a skutkiem tego jest redukcja ich efektu anksjolitycznego.

Warto także wspomnieć, że efekt uspokajający BDAZ antagonizuje teofilina [2].

BDAZ zwiększają poziom digoksyny w surowicy krwi nasilając jej toksyczność. Podobnie wpływają na osoczowe stężenie fenytoiny u pacjentów leczonych lewodopą.

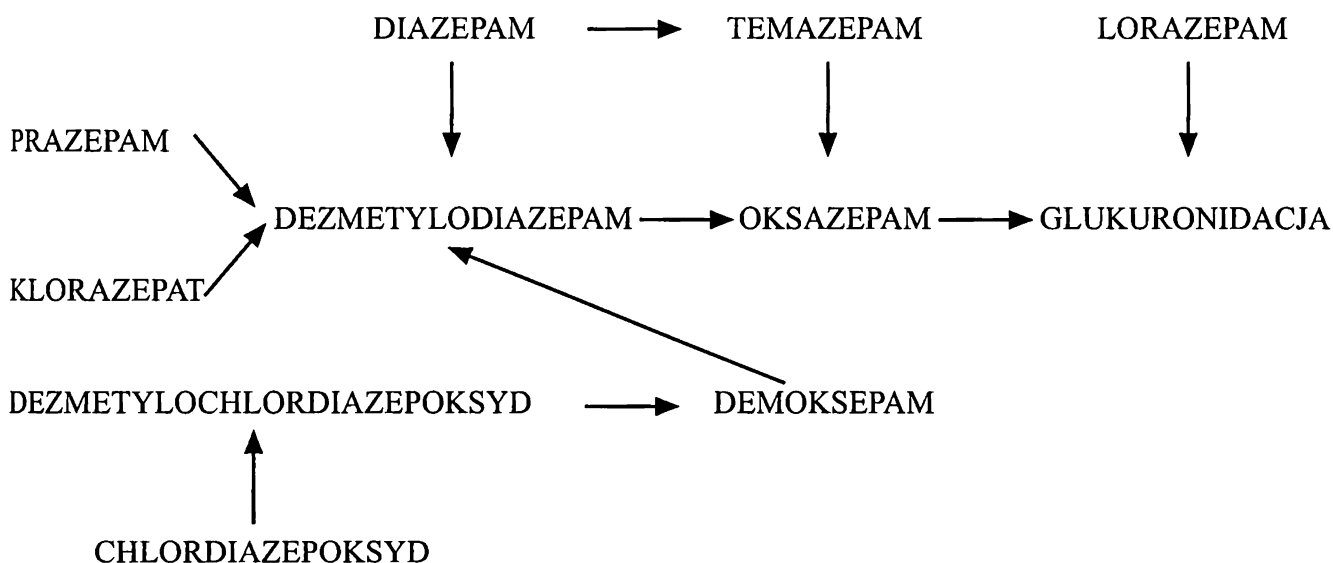
Zastosowanie BDAZ może spowodować pogorszenie kontroli objawów Choroby Parkinsona.

BDAZ nasilają także efekt działania środków zwiotczających.

BDAZ są metabolizowane w wątrobie i powstają aktywne metabolity, które obdarzone są podobnie jak leki macierzyste efektem anksjolitycznym i uspokajającym (Rycina 1).

Należy zatem pamiętać, aby nie stosować równocześnie dwóch lub więcej preparatów BDAZ, gdyż w takim przypadku możemy mieć do czynienia z powstawaniem tych samych czynnych metabolitów, które mogą powodować nasilenie efektu sedatywnego a nawet stany splątania [3].

Rycina 1.
Metabolizm benzodwazepin



Interakcje litu (Lithium carbonicum)

Leki, których łączne podawanie z węglanem litu powoduje wzrost ryzyka neurotoksyczności przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Leki wzmagające neurotoksyczność węglanu litu

Karbamazepina
Haloperidol
Fenotiazyny
Fenytoina
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
Fluoksetyna
Fluwoksamina
Diltiazem
Werapamil

Niesteroidowe leki przeciwzapalne ze względu na zahamowanie syntezy prostaglandyn w nerkach (z wyjątkiem sulindaku) powodują zahamowanie nerkowego wydalania litu.

Poziom węglanu litu w surowicy oraz jego toksyczność zwiększają inhibitory konwertazy angiotensyny i sartany. Nie należy kojarzyć węglanu litu z selegiliną i sibutraminą, ponieważ może to prowadzić do wystąpienia zespołu serotoninowego. Lit nasila działanie środków zwiotczających [4].

Interakcje niebenzodwazepinowych leków nasennych (NBDAZ)

NBDAZ dostępne na rynku przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Niebenzodiazepinowe leki nasenne dostępne na rynku

Nazwa międzynarodowa	Nazwa handlowa
Zaleplon	Sonata
Zolpidem	Stilnox
Zopiklon	Imovane Zopiratio

Zolpidem i zaleplon są metabolizowane przez CYP3A4 i dlatego leki hamujące ten izoenzym mogą potęgować ich efekt nasenny.

Metoklopramid stosowany u osób przyjmujących zopiklon powoduje zwiększenie jego stężenia w surowicy krwi.

Interakcje leków przeciwpsychotycznych

Leki przeciwpsychotyczne (LPP) podlegają wpływom oraz wpływają na efekt działania innych grup leków w związku z oddziaływaniem na receptory dopaminergiczne, noradrenergiczne, cholinergiczne i histaminowe typu 1.

Dodatkowo fakt, że większość LPP jest metabolizowana przez izoenzymy cytochromu P450 powoduje, że wchodzi one w liczne interakcje farmakokinetyczne, które mogą powodować zmianę końcowego efektu ich działania.

Wpływ leków przeciwpsychotycznych na izoenzymy cytochromu P450 przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Wpływ LPP na aktywność izoenzymów cytochromu P450

Lek	Izoenzym metabolizujący	Enzym ulegający zahamowaniu przez lek
Haloperidol	CYP 3A4, CYP 1A2	CYP 2D6
Klozapina	CYP 2D6, CYP 3A4, CYP 1A2	
Olanzapina	CYP 1A2	
Perfenazyna	CYP 2D6	CYP 2D6
Pimozyd	CYP 3A4	
Quetiapina	CYP 2D6, CYP 3A4	
Risperidon	CYP 2D6	
Tiorydazyna	CYP 2D6	CYP 2D6

W użyciu znajduje się duża grupa leków powodujących zwiększenie lub zmniejszenie stężenia LPP w surowicy krwi. Przedstawiono je w tabelach 4 i 5.

Tabela 4.

Interakcje LPP powodujące ich wzrost stężenia w surowicy i powodujące wzrost częstości występowania działań niepożądanych

Lek przeciwpsychotyczny	Lek powodujący wzrost stężenia LPP
Fenotiazyny	Leki beta adrenolityczne (propranolol, pindolol)
Haloperidol	Buspiron, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, nefazodon
Klozapina	Cymetydyna, digoksyna, erytromycyna, klarytromycyna, estrogeny, fluoksetyna, fluwoksamina, karbamazepina, paroksetyna, risperidon, sertralina
Lewomepromazyna	Citalopram
Olanzapina	Ciprofloksacyna
Risperidon	Karbamazepina, klozapina

Tabela 5.

Leki powodujące zmniejszenie stężenia LPP w surowicy krwi

Lek przeciwpsychotyczny	Lek zmniejszający stężenie LPP w surowicy
Fenotiazyny	Hydroksyzyna, antacida, sole litu
Flufenazyna	Witamina C, karbamazepina
Haloperidol	Diazepam, fenytoina, karbamazepina, antacida
Klozapina	Fenytoina, rifampicyna, antacida
Olanzapina	Omeprazol, karbamazepina, carbo medicinalis
Perfenazyna	Karbamazepina
Quetiapina	Fenytoina, karbamazepina
Tiorydazyna	Fenobarbital

Tabela 6 przedstawia najczęściej raportowane interakcje LPP z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Tabela 6.

Lek przeciwpsychotyczny	Lek dodatkowy	Wynik interakcji
Chloropromazyna	Aminy katecholowe	Chloropromazyna zmniejsza efekt naczynioskurczowy amin katecholowych
Chloropromazyna	Kwas walproinowy	Redukcja klirensu osoczowego kwasu walproinowego
Klozapina	Risperidon	Redukcja klirensu osoczowego risperidonu
Olanzapina Quetiapina Risperidon	Agoniści dopaminy Lewodopa	LPP antagonizują efekt leków dopaminergicznych
Fenotiazyny	Bromokryptyna	Fenotiazyny zmniejszają efekt farmakologiczny bromokryptyny
Fenotiazyny Haloperidol	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	Zwiększenie stężenia osoczowego leków przeciwdepresyjnych
Quetiapina	Lorazepam	Redukcja o 20% klirensu lorazepamu
Haloperidol	Fluoksetyna	Wzrost ryzyka wystąpienia objawów pozapiramidowych
Haloperidol	Metyldopa	Metyldopa potęguje efekt przeciwpsychotyczny haloperidolu
Fenotiazyny	Propranolol	Zwiększenie stężenia w surowicy obydwu leków

Większość LPP ma zdolność do wydłużania odstępu QT w zapisie EKG i dlatego należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów przyjmujących inne leki mające zdolność wydłużania QT. Wynikiem takiej interakcji może być wystąpienie arytmii typu torsade de pointes.

Leki mogące wydłużać odstęp QT, które powinny być stosowane ze szczególną ostrożnością u pacjentów stosujących LPP przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Leki mające zdolność wydłużania QT

Amiodaron Cisaprid Karbamazepina Ebastyna Erytromycyna Klarytromycyna
--

Zaburzenia ze strony układu krążenia mogą także pojawić się w wyniku skojarzenia LPP z diazepamem, kiedy wzrasta prawdopodobieństwo

wystąpienia zapaści. Podobny efekt można obserwować u pacjentów przyjmujących haloperidol z klonidyną i propranololem. Z kolei u pacjentów zażywających chloropromazynę i/lub haloperidol podanie inhibitorów konwertazy angiotensyny może być powodem omdlenia [5, 6].

LPP mogą nasilać efekt hipotensyjny niektórych grup leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Przedstawiono je w tabeli 8.

Tabela 8. Leki stosowane w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego, których działanie jest nasilane przez LPP

Prazosyna Doksazosyna Terazosyna Diltiazem Werapamil Inhibitory konwertazy angiotensyny Nitraty Diuretyki tiazydowe i oszczędzające potas
--

Szczególną ostrożność z punktu widzenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych należy zachować u pacjentów leczonych klozapiną. Może ona być powodem wystąpienia leukopenii. Zaburzenia ze strony układu krwiotwórczego mogą pojawić się w wyniku skojarzenia klozapiny z innymi lekami wykazującymi efekt mielotoksyczny. Przedstawiono je w tabeli 9.

Tabela 9. Leki mogące nasilać efekt mielotoksyczny klozapiny

Cefalosporyny Cefamycyny Sulfonamidy Metronidazol Tynidazol Nitrofurantoina Rifampicyna Isoniazyd Kaptopril Acefazolamid Karbamazepina
--

Interakcje leków stosowanych w leczeniu depresji

Współczesna farmakoterapia depresji opiera się na stosowaniu leków o różnych punktach uchwytu ich mechanizmu działania, które powodują nasilenie przekąźnictwa noradrenergicznego i serotonergicznego w OUN [7]. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, oprócz wpływu na przekąźnictwo noradrenergiczne i serotonergiczne, wykazują także efekty cholinolityczny i alfa adrenolityczny, które w praktyce klinicznej są niejednokrotnie przyczyną występowania działań niepożądanych oraz niekorzystnych interakcji z innymi lekami.

Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) z kolei mają zdolność do blokowania aktywności wielu enzymów cytochromu P450 i dlatego mogą ingerować w metabolizm licznych leków podlegających metabolizmowi wątrobowemu. Najsilniejszy efekt hamujący aktywność cytochromu P450 spośród wszystkich SSRI wykazuje fluoksetyna [8].

Wpływ leków przeciwdepresyjnych na aktywność izoenzymów cytochromu P450 przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10. Wpływ leków przeciwdepresyjnych na aktywność izoenzymów cytochromu P450

Lek	Izoenzym	Izoenzym zahamowany przez lek
Amitryptylina	2D6, 3A4, 1A2, 2C9, 2C19	
Citalopram	3A4, 2C19	3A4
Dezipramina	2D6	
Fluoksetyna	2D6, 3A4	2D6, 3A4, 2C9, 2C19
Fluwoksamina	1A2	2D6, 2C9, 3A4, 2C19
Imipramina	2D6, 1A2, 2C19	
Kłomipramina	3A4, 1A2, 2C19	
Maprotylina	2D6	
Mirtazapina	3A4, 1A2	
Moklobemid	2C19	
Nefazodon	3A4	3A4
Nortryptylina	2D6	
Paroksetyna	2D6, 2C9, 3A4	2D6, 3A4, 2C19
Reboksetyna	3A4	
Sertralina	2D6, 3A4	2D6, 3A4, 2C9
Trazodon	2D6, 3A4	
Wenlafaksyna	2D6, 3A4	

Interakcje inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny

Interakcje SSRI wynikają głównie z ich wpływu na aktywność izoenzymów cytochromu P450 (tabela 10).

Interakcje trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych

Preparaty TLPD dostępne na rynku farmaceutycznym przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11. TLPD dostępne na rynku

Nazwa międzynarodowa	Nazwa handlowa
Amitryptylina	Amitryptylinum
Amoksapina	Amoxapine
Desipramina	Norpramin
Imipramina	Imipramin
Kłomipramina	Anafranil
Protryptylina	Vivactil
Trimipramina	Surmontil

Tabela 12. Interakcje TLPD z innymi równocześnie stosowanymi lekami

Lek wchodzący w interakcje z TLPD	Wynik interakcji
Barbiturany Karbamazepina	obniżenie stężenia TLPD w surowicy zmniejszenie skuteczności
Bupropion Haloperidol H ₂ inhibitory SSRI Kwas walproinowy	zwiększenie stężenia TLPD w surowicy wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych
Leki antycholinergiczne	nasilenie objawów cholinolitycznych
Klonidyna	ryzyko nagłego wzrostu ciśnienia krwi
Lewodopa	TLPD obniżają biodostępność lewodopy z przewodu pokarmowego
Fluorochinolony	wzrost ryzyka wystąpienia arytmii
Sympatykomimetyki	TLPD potęgują efekt presyjny sympatykomimetyków

Interakcje czteropierścieniowych leków przeciwdepresyjnych

Na rynku farmaceutycznym dostępna jest mirtazapina (Remeron) i maprotylina (Ludiomil).

Tabela 13. Interakcje maprotyliny

Lek wchodzący w interakcje z maprotyliną	Wynik interakcji
Benzodwiazepiny	wzrost ryzyka wystąpienia drgawek u pacjentów, u których do mirtazapiny dołączono BDAZ
Klonidyna Metyldopa	osłabienie efektu hipotensyjnego
Fenotiazyny	wzrost ryzyka drgawek
Hormony tarczycy	nasilenie kardiotoxyczności maprotyliny
Leki antycholinergiczne	wzrost częstości występowania objawów cholinolitycznych

Mirtazapina nasila efekt sedacyjny benzodwiazepin.

Nie należy stosować mirtazapiny z inhibitorami MAO.

Lek wykazuje zdolność do niewielkiego hamowania cytochromu P450 co nie ma jednak znaczenia klinicznego.

Interakcje inhibitorów monoaminooksydazy

Tabela 14. Interakcje IMAO

Lek wchodzący w interakcje z IMAO	Wynik interakcji
Doustne leki przeciw-cukrzycowe	nasilenie efektu hipoglikemizującego
Leki beta adrenolityczne	ryzyko bradykardii
Buspiron Bupropion	wzrost ryzyka wystąpienia nadmiernej sedacji
Karbamazepina	wzrost ryzyka wystąpienia drgawek i śpiączki
Dekstrometorfan	wzrost ryzyka wystąpienia hipertermii i psychozy
Lewodopa	wzrost ciśnienia tętniczego krwi
Sulfonamidy	wzrost toksyczności sulfonamidów

Interakcje nefazodonu (Serzone)

Przedstawiono je w tabeli 15.

Tabela 15. Interakcje nefazodonu

Lek wchodzący w interakcje z nefazodonem	Wynik interakcji
Sibutramina Trazodon	wzrost ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego
Benzodwiazepiny	nasilenie działania uspokajającego
Cisaprid	wzrost ryzyka wystąpienia arytmii
Digoksyna	wzrost stężenia digoksyny w surowicy ryzyko działań niepożądanych

Interakcje trazodonu

Trazodon nasila efekt działania innych leków powodujących depresję OUN.

Powoduje wzrost stężenia digoksyny i fenytoiny w surowicy nasilając ich toksyczność.

Karbamazepina obniża a fenotiazyny zwiększają stężenie trazodonu w surowicy.

Łączne podanie trazodonu z SSRI i wenlafaksyną zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego.

Interakcje wenlafaksyny (Effectin)

Cymetydyna i inhibitory MAO powodują wzrost stężenia wenlafaksyny w surowicy i zwiększają ryzyko wystąpienia miklonii i hipertermii.

Wenlafaksyna zastosowana łącznie z trazodonem zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego.

INTERAKCJE LEKÓW STOSOWANYCH W FARMAKOTERAPII UZALEŻNIEŃ OD TYTONIU I ALKOHOLU

Interakcje bupropionu (Zyban)

Bupropion jest substratem dla CYP 3A4. Inhibitory tego izoenzymu powodują wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych – gorączka, ból w klatce piersiowej, hipotonia.

Bupropion i jego metabolit hydroksybupropion hamują aktywność CYP 2D6 i dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących beta adrenolityki, leki antyarytmiczne, SSRI, ze względu na możliwość zahamowania ich metabolizmu i zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych.

Interakcje akamprozatu (Campral)

Antacida zmniejszają dostępność biologiczną akamprozatu.

Interakcje disulfiramu (Anticol, Esperal)

Disulfiram nasila działanie fenytoiny i doustnych leków przeciwzakrzepowych.

Zastosowany u osób przyjmujących metronidazol może powodować stany splątania i majaczenia.

Disulfiram jest inhibitorem CYP 2E1 i może hamować metabolizm enfluranu, halotanu i izofluranu.

2.4.1. Wnioski kliniczne:

Jedną z najczęściej stosowanych grup leków w codziennej praktyce lekarskiej są benzodwazepiny. Pomimo tak częstego ich stosowania nie zawsze pamięta się o licznych ograniczeniach związanych ze stosowaniem tej grupy leków.

Nie powinny one być w żadnym wypadku stosowane u pacjentów zażywających teofilinę ze względu na to, że antagonizuje ona działanie BDAZ a zatem powoduje zmniejszenie skuteczności tych leków co prowadzi niejednokrotnie do zwiększenia dawek BDAZ a to z kolei zwiększa ryzyko wystąpienia uzależnienia po tej grupie leków. W przypadku więc konieczności zastosowania leku anksjolitycznego lub nasennego u pacjentów przyjmujących teofilinę powinno się wybierać preparaty z innych grup farmakologicznych posiadających pożądany efekt terapeutyczny.

Ostrożność w leczeniu BDAZ wskazana jest także u pacjentów przyjmujących digoksynę ze względu na nasilenie jej toksyczności.

Bezwzględnie przeciwwskazane jest podawanie jednoczesowe 2 lub więcej preparatów BDAZ.

U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi należy pamiętać o fakcie aktywnego ich metabolizowania oraz zdolności do inhibicji izoenzymów cytochromu P450, a zatem w przypadku konieczności ich stosowania w politerapii powinno się ograniczać ich łączne podawanie z lekami hamującymi izoenzymy metabolizujące LPP. Nie należy także zapominać o możliwości nasilenia przez LPP toksyczności innych leków, których metabolizm został przez nie zahamowany (głównie metabolizowane przez CYP2D6).

Nie należy także zapominać o możliwości synergicznego wpływu LPP na wydłużenie odstępu QT w

zapisie EKG co w znacznym stopniu zwiększa ryzyko występowania polekowych zaburzeń rytmu serca.

Problem właściwego doboru leków opartego nie tylko o skuteczność ale także bezpieczeństwo terapii dotyczy także pacjentów leczonych z powodu depresji.

W zakresie skuteczności klinicznej na dzień dzisiejszy jedną z najczęściej używanych grup leków są inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny.

Jednak ze względu na aktywny ich metabolizm oraz zdolność do blokowania aktywności izoenzymów cytochromu P450 za najbardziej bezpieczne uznawane w tej grupie są citalopram i fluwoksamina.

Dobór właściwego leku w leczeniu zaburzeń nastroju ma szczególne znaczenie u osób starszych. Wynika to z faktu, że osoby te w znakomitej większości przewlekle przyjmują kilka leków co w sposób oczywisty zwiększa ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji i nakazuje szczególną staranność w doborze leków.

Drugą grupą pacjentów szczególnego ryzyka są pacjenci z depresją poudarową, którzy ze względu na często współistniejącą patologię naczyniową leczeni są przewlekle kilkoma lekami.

Jedną z tych grup są statyny, które z uwagi na działanie plejotropowe stosowane są także ze wskazań poza lipidowych.

Większość dostępnych w Polsce statyn ulega czynnemu metabolizmowi przy udziale CYP3A4, a zahamowanie ich metabolizmu w znacznym stopniu zwiększa możliwość wystąpienia miotoksyczności. Ze względu na zdolność SSRI do blokowania aktywności tego izoenzymu u pacjentów tych stosowany powinien być citalopram lub fluwoksamina ze względu na ich minimalny wpływ na metabolizm statyn.

Piśmiennictwo:

1. Greenblatt D. J., Shader R. I.; *Pharmacokinetics in Clinical Practice*, WB Saunders, Philadelphia 1995.
2. Klotz V; *The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in man*, I. Clin Invest. 1975, 55, 347.
3. Shader R. I. Greenblatt D. J.; *Clinical indications for plasma level monitoring of psychotropic drug*, Am. J. Psychiat, 1976, 136, 1590.
4. Ciraulo A.; *Drug interactions in psychiatry*, Williams & Wilkins, Baltimore 1995.
5. Antman E. M.; *Cardiorascular Therapeutic*, WB Saunders, Philadelphia 2002.
6. Litt J. Z.; *Drug Eruption Reference Manual*, Parthenon Publishing, London 2002.
7. Aronson K.; *Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*; Oxford Press, 2002.
8. Cozza K. L., Armstrong S. C.; *The Cytochrome P450 System*, American Psychiatric Publishing, Washington 2001.

2.5. Interakcje leków stosowanych w urologii i leczeniu impotencji

Farmakoterapia zakażeń układu moczowego a problem interakcji leków

Zakażenia bakteryjne są najczęściej występującymi chorobami układu moczowego.

Ich leczenie opiera się na stosowaniu leków przeciwbakteryjnych, których penetracja do nerek, gruczołu krokowego i moczu gwarantuje osiągnięcie odpowiednich stężeń niezbędnych do eradykacji patogenów, które te zakażenia wywołały [1].

W farmakoterapii zakażeń układu moczowego stosujemy głównie: furazydynę, nitrofurantoinę, kwas nalidyksowy, kwas pipemidowy, norfloksacynę, trometamol fosfomicyny, trimetoprim.

Interakcje furazydyny (Furagin)

Furazydyna działa antagonistycznie w stosunku do kwasu nalidyksowego i oksolinowego.

Wydłuża okres półtrwania probenecydu.

Interakcje nitrofurantoiny (Nifuratio retard, Siraliden)

Nitrofurantoina działa antagonistycznie w stosunku do kwasu nalidyksowego i oksolinowego.

Cholinolityki zwiększają a leki prokinetyczne zmniejszają biodostępność nitrofurantoiny, co może powodować konieczność modyfikacji dawek nitrofurantoiny ze względu na fakt, że dla jej skuteczności niezbędne jest osiągnięcie odpowiedniego stężenia w układzie moczowym.

Interakcje kwasu nalidyksowego (Nevigramon)

Kwas nalidyksowy zwiększa aktywność doustnych leków przeciwzakrzepowych.

Ampicylina i nitrofurantoina osłabiają działanie kwasu nalidyksowego. Probenecyd zwiększa jego stężenie w surowicy krwi.

Interakcje kwasu pipemidowego (Palin, Urolin)

Kwas pipemidowy zwiększa stężenie teofiliny w surowicy nasilając jej toksyczność. Antacida zmniejszają wchłanianie leku z przewodu pokarmowego.

Interakcje norfloksacyny (Nolicin, Norbactin)

Norfloksacyna zwiększa stężenie cyklosporyny i teofiliny w surowicy krwi zwiększając ich toksyczność.

Wykazuje antagonizm w stosunku do tetracykliny i nitrofurantoiny.

Nasila działanie doustnych leków przeciwzapalnych.

Norfloksacyna zmniejsza skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych.

Przy łącznym stosowaniu z NLPZ (głównie z fenbufenem) zwiększa się ryzyko występowania drgawek.

Antacida, sukralfat, sole żelaza, cynku, preparaty wielowitaminowe zmniejszają wchłanianie norfloksacyny z przewodu pokarmowego.

Interakcje fosfomycyny (Monural)

Leki prokinetyczne (cisaprid, domperidon, metoklopramid) zmniejszają stężenie fosfomycyny w osoczu.

Interakcje metenaminy (Mandelamine)

Sulfonamidy i metenamina zmniejszają swoją aktywność przeciwbakteryjną w moczu poprzez tworzenie nierozpuszczalnych kompleksów.

Leki alkalinizujące mocz zmniejszają skuteczność działania metenaminy.

Interakcje trimetoprimu (Trimesan, Urotrim)

Trimetoprim nasila toksyczność fenytoiny, digoksyny, warfaryny, metotreksatu.

Podany łącznie z cyklosporyną działa synergicznie neurotoksycznie.

Z lekami moczopędnymi może wywołać hiponatremię.

Rifampicyna zmniejsza stężenie trimetoprimu w osoczu i w moczu.

INTERAKCJE LEKÓW STOSOWANYCH W LECZENIU KAMICY MOCZOWEJ

Interakcje Citrolytu

Citrolyt zawiera jako główny składnik cytrynian potasu toteż należy zachować ostrożność przy równoczesnym stosowaniu z innymi preparatami potasu, diuretykami, oszczędzającymi potas, inhibitorami konwertazy angiotensyny oraz z NLPZ ze względu na możliwość wystąpienia hiperkaliemii.

Interakcje leków stosowanych w łagodnym przerście gruczołu krokowego

Łagodny przerost gruczołu krokowego (BPH) występuje u przeszło 80% mężczyzn powyżej 60

roku życia, a aż 40% w tej grupie ma objawy kliniczne wymagające przewlekłego podania leków z powodu występującego głównie w drugim stadium przerostu (stadium podrażnienia) częstomocz, nasilonego głównie w porze nocnej oraz naglącego parcia na pęcherz [2, 3].

Grupa wiekowa, w której BPH wymaga farmakoterapii oraz fakt, że w wieku powyżej 60 lat chorzy stosują równocześnie inne leki mogące wchodzić w niekorzystne interakcje z lekami zmniejszającymi objawy przerostu, wymaga dobrej orientacji w zakresie oddziaływania leków pomiędzy sobą tak, aby stosowana terapia była skuteczna i bezpieczna [4].

W farmakoterapii BPH wykorzystywanych jest kilka grup leków zmniejszających objawy dysuryczne i powodujących zmniejszenie zalegania moczu po mikcji.

INTERAKCJE LEKÓW BLOKUJĄCYCH RECEPTOR ALFA I WYKAZUJĄCYCH UROSELEKTYWNOŚĆ

Alfuzosyna (Dalfaz, Dalfaz UNO)

Alfuzosyna nasila działanie leków hipotensyjnych zwiększając ryzyko wystąpienia hipotensji.

Przy łącznym podaniu z amitryptyliną mogą wystąpić objawy pobudzenia.

Werapamil zwiększa stężenie alfuzosyny w surowicy krwi [5, 6].

Tamsulozyna (Omnic)

Jest metabolizowana przez CYP 2D6 oraz CYP 3A4.

Leki hamujące aktywność CYP 2D6 i CYP 3A4 mogą zwiększać stężenie tamsulozyny w osoczu a skutkiem tego może być spadek ciśnienia tętniczego krwi, który może być szczególnie widoczny u pacjentów normotensyjnych przyjmujących tamsulozynę z powodu BPH[7].

Furosemid zmniejsza stężenie tamsulozyny w osoczu.

W BPH stosuje się także wyciągi z Boczni piłkowanej (Permixon, Prostatol UNO, Fitoprost), mepartrycynę (Ipertrofan), wyciągi ze Śliwy afrykańskiej (Poldanen, Tadenan), preparaty beta sitosterolu oraz finasteryd (Proscar), które nie wchodzi w klinicznie istotne interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami [8].

INTERAKCJE LEKÓW STOSOWANYCH W LECZENIU MOCZÓWKI PROSTEJ I MOCZENIA NOCNEGO

Interakcje desmopresyny (Minirin)

NLPZ, paracetamol, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, winkrystyna i cyklofosamid nasilają działanie antydiuretyczne desmopresyny.

Glibenklamid i karbamazepina z kolei zmniejszają efekt antydiuretyczny.

Należy monitorować pacjentów leczonych lekami hipotensyjnymi z uwagi na to, że desmopresyna wykazuje aktywność wazopresyjną.

INTERAKCJE LEKÓW STOSOWANYCH W ZABURZENIACH MIKCJI

Interakcje Betanecholu

Leki blokujące zwoje podane łącznie z betanecholem mogą powodować spadki ciśnienia krwi.

Chinidyna i prokainamid antagonizują cholinergiczny efekt działania betanecholu.

Interakcje oksybutyniny (Ditropan, Cystrin)

Oksybutynina zmniejsza absorpcję z przewodu pokarmowego paracetamolu a zwiększa atenololu i digoksyny.

Podwyższa stężenie w osoczu nitrofurantoiny zwiększając ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Oksybutynina redukuje efekt terapeutyczny lewodopy.

Podana łącznie z amantadyną zwiększa ryzyko wystąpienia objawów cholinolitycznych.

Interakcje Tolterodyny (Detrusitol)

Tolterodyna jest metabolizowana głównie przez CYP 2D6 do metabolitu 5-hydroksymetylowego, oraz w mniejszym stopniu przez CYP 3A4.

Leki hamujące aktywność CYP 2D6 mogą podnosić stężenie leku w surowicy nawet o 25% co zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (świąd skóry, wymioty, nudności, zaparcia, zaburzenia akomodacji).

U pacjentów leczonych lekami hamującymi aktywność CYP 3A4 dawka tolterodyny nie powinna być wyższa niż 2 x 1 mg.

INTERAKCJE LEKÓW STOSOWANYCH W IMPOTENCJI

Interakcje testosteronu (Testosteronum propionicum, Undestor)

Testosteron jest metabolizowany przez izoenzym CYP 3A4 i leki hamujące aktywność tego enzymu zwiększają stężenie testosteronu w surowicy krwi.

Testosteron nasila działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych i u pacjentów leczonych jednocześnie tymi lekami istnieje konieczność monitorowania parametrów krzepnięcia.

Barbiturany, fenylobutazon, fenytoina i rifampicyna osłabiają działanie testosteronu.

Przy łącznym jego podaniu z glikokostykosteroidami zwiększa się ryzyko powstawania obrzęków.

Interakcje sildenafilu (Viagra)

Sildenafil wykazuje dużą skuteczność w leczeniu impotencji erekcyjnej, która została potwierdzona w licznych badaniach klinicznych oceniających działanie leku w zakresie osiągnięcia i podtrzymywania erekcji w różnych grupach wiekowych.

Efekt terapeutyczny sildenafilu jest niezależny od wieku, stopnia nasilenia zaburzeń i chorób współistniejących z wyjątkiem pacjentów po radykalnej prostatektomii, którzy słabiej odpowiadają na leczenie.

Skuteczność leku jest niezależna od etiologii zaburzeń (organiczna, psychogenna, mieszana) i wynosi od 69 – 86%.

Sildenafil oprócz wpływu na ciała jamiste przyczynia powoduje rozkurcz tętnic i żył w całym układzie krążenia. Po przyjęciu 100 mg Viagry może dochodzić do spadku ciśnienia tętniczego skurczowego o 10 mm Hg i rozkurczowego o 7 mm Hg [9].

Spadki ciśnienia mogą być o wiele większe u pacjentów przyjmujących:

- blokery kanału wapniowego,
- leki beta adrenolityczne,
- alfa 1 adrenolityki,
- inhibitory konwertazy angiotensyny,
- ki moczopędne.

Interakcje te mają szczególne znaczenie kliniczne ponieważ zaburzenia wzrodu występują u mężczyzn leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, dyslipidemii i miażdżycy. We wszystkich wymienionych schorzeniach dochodzi do uszkodzenia funkcji śródbłonna naczyniowego [10].

Spadki ciśnienia tętniczego mogą być większe u pacjentów stosujących sildenafil łącznie z nitratai i molsidominą.

Spadek ciśnienia skurczowego może u tych pacjentów wynosić 51 mm Hg, a rozkurczowego 29 mm Hg [11].

Wynika stąd wniosek, że sildenafil jest przeciwwskazany u wszystkich chorych, którzy w ciągu ostatnich 24 godzin zażyli nitraty.

Ostrożność należy także zachować u pacjentów leczonych nebiwolelem (Nebilet), który ma zdolność do uwalniania NO ze śródbłonna naczyniowego i może potęgować efekt wazodilacyjny sildenafilu.

Sildenafil jest metabolizowany przez izoenzymy 3A4 i 2C9 cytochromu P450. Inhibitory CYP3A4 zwiększają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Diuretyki pętlowe zwiększają AUC N-dezmetylsildenafilu co może nasilać efekt wazodilacyjny.

Interakcje Wardenafilu i Cialisu

Leki te, podobnie jak sildenafil, hamują wybiórczo izoenzym 5 fosfodwusterazy.

Z uwagi na ich mechanizm działania wchodzi w interakcje z lekami hipotensyjnymi i nitratai.

W wyniku tych interakcji zwiększa się ryzyko wystąpienia ciężkiej hipotensji.

Interakcje apomorfiny (Uprima)

W metabolizmie apomorfiny uczestniczą izoenzymy 1A2, 3A i 2C19, które katalizują N-demetylację leku. Stąd też należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących równocześnie leki mające zdolność hamowania wymienionych izoenzymów ze względu na możliwość wystąpienia omdlenia po zastosowaniu Uprimy.

Apomorfina hamuje aktywność CYP1A2, CYP2D6 i CYP3A4. Jednakże niskie stężenia jakie osiąga w surowicy, krótki okres półtrwania (około 3 godziny) i fakt, że używany jest tylko w razie potrzeby powodują niewielkie ryzyko występowania niekorzystnych interakcji z innymi lekami [12].

Ostrożnie należy stosować Uprimę u pacjentów przyjmujących leki hipotensyjne ze względu na możliwość wystąpienia hipotensji.

Interakcje Alprostadilu (Caverject, Edex, MUSE)

Antykoagulanty – zwiększają ryzyko wystąpienia krwawienia po iniekcji alprostadilu do ciał jamistych prącia.

Alprostadil zmniejsza stężenie cyklosporyny w surowicy krwi.

Łączne podanie z lekami naczyniorozkurczającymi zwiększa ryzyko spadku ciśnienia tętniczego krwi.

Interakcje fentolaminy (Vasomax)

Fentolamina zastosowana łącznie z innymi lekami hipotensyjnymi zwiększa ryzyko wystąpienia nadmiernego spadku ciśnienia krwi.

Interakcje johimbiny (Aphrodyna)

Johimbiny nie należy stosować łącznie z lekami przeciwdepresyjnymi ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

2.5.1. Wnioski kliniczne:

W leczeniu infekcji dróg moczowych jedną z najczęściej stosowanych grup leków są chinolony i fluorochinolony. Kwas pipemidowy i norfloksacyna powinny być ostrożnie stosowane u pacjentów leczonych teofiliną gdyż obydwie te leki podwyższają stężenie teofiliny w surowicy nasilając jej toksyczność.

U kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną w infekcjach dróg moczowych nie powinno się podawać norfloksacyny gdyż ogranicza ona skuteczność środków antykoncepcyjnych.

U pacjentów leczonych z powodu zaburzeń mikcji, stosujących równocześnie digoksynę lub atenolol należy unikać stosowania oksybutyniny, która zwiększa toksyczność digoksyny i atenololu. W tych przypadkach w miejsce oksybutyniny po-

winno stosować się tolterodynę nie wchodzącą w interakcje z tymi lekami.

Problem interakcji dotyczy też pacjentów leczonych z powodu impotencji erekcyjnej.

U mężczyzn stosujących nitraty nie może być podawany sildenafil i wardenafil ze względu na ryzyko wystąpienia w wyniku interakcji zapaści naczyniowej.

Cenną alternatywa w tych przypadkach może być apomorfina lub analogi prostaglandyn.

U panów stosujących doustne leki przeciwzakrzepowe nie powinno się stosować wstrzyknięć al-prostadilu ze względu na wzrost ryzyka krwawienia w miejscu wstrzyknięcia. Panowie ci powinni być leczeni sildenafilem lub apomorfina.

Piśmiennictwo:

1. Bacheller C. D., Bernstein I. M.: *Urinary tract infections*, Med. Clin. N. Am., 1997, 81, 719 – 730.
2. Zieliński J., Leńko Z., *Gruczolak stercza*. Urologia kliniczna, PZWL 1993.
3. Oesterling I. E.: *Benign prostatic hyperplasia: Choosing the best therapy for each patient*. I Clin Outcomes Manage, 1996, 3, 43 – 50.
4. Pitkala K. A. I wsp.: *Is It Possible to Reduce Polypharmacy in the Elderly*. Drugs & Aging, 2001, 18 (2), 143 – 149.
5. Chapple C. R.: *Pharmacotherapy for benign prostatic hyperplasia: the potential for α_1 – adrenoceptor subtype – specific blockade*. Br J Urol, 1998, 81, 34 – 47.
6. Mc Keage K., Plosker G. L.: *Alfuzosin*; Drugs, 2002, 62, 633 – 653.
7. Dunn C. J. I wsp.: *Tamsulosin*; Drugs & Aging, 2002, 19, 135 – 161.
8. Atkin P. A. I wsp.: *The Epidemiology of Serious Adverse Drug Reactions Among the Elderly*; Drugs & Aging, 1999, 14, 141 – 152.
9. Kornacewicz – Jach Z.: *Viagra niebezpieczna dla pacjenta kardiologicznego?*; Przegląd Kardiologiczny, 2002, 4, 32.
10. Opolski G., Roik M.: *Sildenafil – korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy w świetle najnowszych badań*. Przegląd Urologiczny, 2002, 5, 15.
11. Praca zbiorowa: *Erectile Dysfunction, Issues in Current Pharmacotherapy*. Martin Dunitz, London 1998.
12. UPRIMA, *Summary of product Characteristics*. Abbott International 2001.

2.6. Interakcje leków w dermatologii

Wiele leków stosowanych w codziennej praktyce dermatologicznej jest metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450 i z tego powodu łatwo wchodzi w interakcje głównie o charakterze farmakokinetycznym.

Leki przeciwgrzybicze

Z grupy leków przeciwgrzybiczych najczęściej używane są pochodne azolowe: flukonazol (Diflucan), itrakonazol (Orungal), ketokonazol (Nizoral). Ketokonazol i itrakonazol bardzo silnie i specyficznie hamują aktywność metaboliczną izoenzymu CYP 3A4. Nieco słabiej jego aktywność blokuje flukonazol. Z tego właśnie względu leki przeciwgrzybicze hamują metabolizm innych leków, które są substratami dla CYP 3A4. Są to głównie leki przeciwhistaminowe (astemizol, terfenadyna, loratadyna), leki prokinetyczne (cisaprid), antybiotyki makrolidowe (erytromycyna, klarytromycyna), doustne antykoagulanty oraz teofilina.

W wyniku łącznego podawania azolowych leków przeciwgrzybiczych z astemizolem, terfenadyną oraz cisapridem zwiększa się ryzyko kardiotoxyczności. Zastosowanie razem z loratadyną może

być przyczyną wystąpienia działania depresyjnego na OUN.

Stosowane łącznie z doustnymi antykoagulantami nasilają ich efekt przeciwzakrzepowy.

Azole hamują także metabolizm często stosowanej teofiliny, co może być przyczyną wzrostu stężenia w surowicy tej ostatniej oraz pojawienia się objawów toksyczności. Także poziom bardzo toksycznych, w przypadku przedawkowania, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych wzrasta przy łącznym podaniu z azolami. W praktyce klinicznej często niedocenia się efektu zmniejszenia skuteczności doustnych środków antykoncepcyjnych w przypadku zastosowania razem z flukonazolem, itrakonazolem i ketokonazolem.

Oprócz interakcji charakterystycznych dla całej grupy azolowych leków przeciwgrzybiczych, każdy z leków może indukować wiele innych istotnych klinicznie interakcji.

I tak itrakonazol może powodować wzrost toksyczności podanej łącznie digoksyny, może wzrastać efekt hipotensyjny oraz powstanie obrzęków obwodowych przy łącznym podaniu z niektórymi antagonistami wapnia (nifedypina, isradypina, felodypina).

Ważnym klinicznie powikłaniem, którego częstość występowania wzrasta przy jednoczesnym podaniu itrakonazolu ze statynami jest miopatia i rhabdomioliza. Ketokonazol z kolei przy połączeniu z glikokortykosterydami zmniejsza ich klirens, eliminację oraz objętość dystrybucji, co zwiększa ryzyko supresji nadnerczy. Ketokonazol może także nasilać efekt hipoglikemizujący pochodnych sulfonilomocznika.

Daleko posuniętą ostrożność należy zachować także przy stosowaniu flukonazolu i itrakonazolu u pacjentów leczonych benzodiazepinami z uwagi na fakt hamowania metabolizmu wątrobowego benzodiazepin, a co za tym idzie, nasilenia efektu depresyjnego na OUN.

Lekiem przeciwwgrzybiczym, który daje mniej interakcji, szczególnie tych niebezpiecznych w porównaniu do leków azolowych, jest terbinafina (Lamisil). Może on być przyczyną obniżenia stężenia cyklosporyny w surowicy, zwiększenia stężenia i toksyczności teofiliny oraz w przypadku łącznego podania z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi może powodować nieregularne krwawienia.

Interakcje kortykosteroidów

zostały omówione w rozdziale dotyczącym interakcji leków w endokrynologii.

Interakcje retinoidów

Retinoidy są pochodnymi witaminy A. Wprowadzenie ich do lecznictwa spowodowało znaczny postęp w farmakoterapii zaburzeń keratynizacji i trądzika.

Etretinat (Tigason) może wchodzić w interakcje z doustnymi antykoagulantami powodując zmniejszenie efektu przeciwkrzepliwego. Po podaniu pacjentom przyjmującym karbamazepinę zmniejsza się efekt leczniczy etretinatu. Trudno w tym miejscu nie wspomnieć o korzystnej interakcji tretinoiny z tetracyklinami, której efektem jest synergizm w leczeniu trądzika.

Interakcje leków przeciwwirusowych

W zakresie problemu interakcji leków w dermatologii największe znaczenie mają acyklowir i walacyklowir. Acyklowir może być powodem wzrostu stężenia teofiliny oraz może zmniejszać skuteczność niektórych leków przeciwpadaczkowych (fenytoina, kwas walproinowy). Z kolei podanie probenecydu łącznie z acyklowirem lub walacyklowirem powoduje wzrost stężenia leków przeciwwirusowych w surowicy krwi.

Interakcje leków przeciwhistaminowych

Powszechnie znanym faktem jest to, że terfenadyna i astemizol zostały wycofane z rynku farmaceutycznego z uwagi na fakt, że w przypadku zahamowania metabolizmu tych leków powstałego wskutek interakcji z innymi lekami, ujawnia się ich działanie arytmogenne. Leki te prawie w 100% są metabolizowane przez izoenzym CYP 3A4 cytochromu P450 i na tym zasadza się skłonność do wchodzenia w interakcje z innymi lekami.

Terfenadyna i astemizol w formie niezmetyabolizowanej wydłużają odstępek QT w zapisie EKG. Leki te mogą być także przyczyną zaburzeń rytmu typu forsade de pointes.

Inhibicja metabolizmu loratadyny może zaowocować w postaci silnego upośledzenia sprawności psychofizycznej i uczucia senności. Loratadyna może kumulować się w ustroju przy łącznym zastosowaniu z ketokonazolem, itrakonazolem, klarytromycyną, fluwoksaminą i fluoksetyną. U chorych leczonych loratadyną można natomiast bezpiecznie stosować flukonazol, azytromycynę, a w przypadku konieczności zastosowania leczenia przeciwdepresyjnego należy wybrać paroksetynę, wenaflafaksynę lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne.

Cetyryzyna (Zyrtec, Virlix) nie wchodzi w istotne klinicznie interakcje z ketokonazolem ani erytromycyną. Teofilina natomiast zmniejsza klirens osoczowy cetyryzyny.

Z praktycznego punktu widzenia trzeba wiedzieć, że feksofenadyna nie jest metabolizowana przez izoenzymy cytochromu P450 a zatem nie wchodzi w interakcje farmakokinetyczne z innymi lekami.

Interakcje cyklosporyny

Cyklosporyna (CsA) jest lekiem immunosupresyjnym. Mechanizm działania polega na hamowaniu funkcji limfocytów T helper i ograniczaniu reakcji zapalnych mediowanych przez keratynocyty. Cyklosporyna wpływa także na interleukiny i TNF alfa. W dermatologii CsA stosuje się w leczeniu opornych postaci łuszczycy, atopowego zapalenia skóry, pęcherzycy, liszaja płaskiego i choroby Behceta. CsA jest lekiem o wąskim indeksie terapeutycznym i może wywołać wiele groźnych działań niepożądanych (nefrotoksyczność, neurotoksyczność, hepatoksyczność) i wchodzi w interakcje z innymi lekami.

W wyniku interakcji z azolowymi lekami przeciwwgrzybiczymi wzrasta kilkakrotnie stężenie CsA w surowicy. Także połączenie kortykosteroidów

z CsA wskutek hamowania metabolizmu powoduje podwyższenie poziomu CsA w surowicy. Ze względu na znaczną nefrotoksyczność CsA należy unikać jej kojarzenia z innymi lekami nefrotoksycznymi takimi jak aminoglikozydy czy diuretyki pętlowe. CsA ulega metabolizmowi wątrobowemu i jej stężenie w surowicy krwi może obniżać się w przypadku łącznego stosowania z lekami, które są induktorami enzymów mikrosomalnych (karbamazepina, fenytolina, prymidon). Kwas walproinowy nie wpływa na poziom CsA w surowicy, ale wykazuje synergizm z CsA w działaniu nefrotoksycznym i hepatoksycznym.

Dyskusyjne jest także stosowanie NLPZ u pacjentów leczonych CsA. Przy łącznym podaniu z diklofenakiem, piroksykamem, naproksenem, sulindakiem i kwasem mefenamowym (Mefacit) zaobserwowano wzrost stężenia kreatyniny. CsA wchodzi w liczne interakcje z lekami krążeniowymi. Przy łącznym podaniu z digoksyną zwiększa się stężenie w surowicy tej ostatniej i mogą pojawić się objawy zatrucia. Przy stosowaniu z kaptoprilem lub enalaprilem może wystąpić ostra niewydolność nerek. Antagoniści wapnia (diltiazem, nikardypina, werapamil) powoduje wzrost stężenia CsA w surowicy, jednak równocześnie działają protekcyjnie na nerki, zapobiegając uszkodzeniu przez cyklosporynę. Stężenie CsA nie ulega zmianom przy stosowaniu z amlodypiną i nitrendypiną. Także niektóre pochodne sulfonilomocznika (glipizyd, glibenklamid) mogą podwyższać stężenie w surowicy, co wymaga korekty dawki. Ostrożność należy zachować przy stosowaniu CsA u kobiet stosujących hormonalną antykoncepcję. Łączne podanie tych leków powoduje wzrost stężenia CsA w surowicy, wystąpienie nudności i wymiotów oraz działania hepatotoksycznego. Jak już wspomniano, izoenzym CYP 3A4 jest reprezentowany w ścianie jelita. Z tego względu obserwujemy wzrost biodostępności CsA o 50 – 200% w przypadku popicia leku sokiem grejpfrutowym.

2.6.1. Wnioski kliniczne:

Jedną z częściej stosowanych leków w dermatologii są leki przeciwgrzybicze najczęściej azolowe. Lekiem azolowym o najmniejszym prawdopodobieństwie interakcji z równocześnie stosowanymi lekami jest flukonazol, który powinien być stosowany w przypadku politerapii.

Alternatywą dla leczenia azolami może być również terbinafina, która charakteryzuje się niskim ryzykiem indukowania interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

U pacjentów leczonych cyklosporyną należy bezwzględnie unikać łącznego jej podawania z innymi lekami powodującymi nefro i hepatotoksyczność.

W terapii przeciwbólowej w miejsce NLPZ powinno stosować się paracetamol, którego podanie u pacjentów leczonych cyklosporyną nie powoduje wzrostu stężenia kreatyniny w przeciwieństwie do wielu NLPZ.

W przypadku konieczności stosowania cyklosporyny i antykoncepcji nie powinno wybierać się w tym celu leków hormonalnych, które w znacznym stopniu mogą potęgować hepatotoksyczność cyklosporyny.

Piśmiennictwo:

1. Woron J., Kostka-Trąbka E.; *Interakcje leków w dermatologii. Postępy Dermatologii*, 2000; XVII; 31 – 36.

2.7. Interakcje leków stosowanych w chemioterapii nowotworów

W zakresie chemioterapii nowotworów w ostatnich latach dokonał się znaczący postęp wynikający zarówno z wprowadzenia do terapii nowych, bardziej skutecznych leków oraz możliwości ograniczenia toksyczności starych od lat używanych cytostatyków, które niestety u licznych chorych indukowały nierzadko groźne dla życia objawy niepożądane.

Jedną z metod ograniczania toksyczności leków przeciwnowotworowych jest dążenie do stosowania u tego samego chorego jak najmniejszej ilości innych leków, które mogłyby stać się przyczyną nasilenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych występujących w następstwie podania chemioterapii.

Niestety w praktyce klinicznej nie zawsze uwzględnia się możliwość występowania niekorzystnych interakcji cytostatyków z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Ryzyko wystąpienia interakcji może w znacznym stopniu wynikać z faktu, że wiele cytostatyków jest aktywnie metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450 co w przypadku ich łącznego podania z inhibitorami tych izoenzymów będzie powodować wzrost toksyczności narządowej.

Leki te przedstawiono w tabelach 1-3.

Tabela 1. leki przeciwnowotworowe metabolizowane przez CYP2C9

CYP2C9
Karmustyna Paklitaksel

Tabela 2. leki przeciwnowotworowe metabolizowane przez CYP2C19

CYP2C19
Cyklofosfamid Ifosfamid

Tabela 3. leki przeciwnowotworowe metabolizowane przez CYP3A4

CYP3A4	
Busulfan	Cyklofosfamid
Daunorubicyna	Docetaksel
Doksorubicyna	Etopozyd
Ifosfamid	Paklitaksel
Tenipozyd	Winblastyna
Winkrystyna	Windezyna
Winorelbina	

Dodatkowo ryzyko wystąpienia interakcji farmakokinetycznych wiąże się z tym, że niektóre z cytostatyków mają zdolność do hamowania aktywności izoenzymów cytochromu P450 i dlatego podane z innymi lekami mogą poprzez inhibicję ich metabolizmu zmieniać końcowy wynik prowadzonej farmakoterapii.

Zdolność do hamowania aktywności CYP3A4 posiadają doksorubicyna i paklitaksel oraz inhibitor aromatazy wykorzystywany w hormonoterapii raka sutka anastrozol, który dodatkowo hamuje aktywność CYP1A2 i CYP2C9.

INTERAKCJE LEKÓW ALKILUJĄCYCH

Interakcje cyklofosfamidu

Cyklofosfamidu nie należy kojarzyć z diuretykami tiazydowymi ze względu na możliwość przedłużenia czasu trwania leukopenii indukowanej cyklofosfamidem.

Lek może nasilać efekt działania doustnych leków przeciwzakrzepowych zwiększając ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych.

Cyklofosfamid zmniejsza stężenie w surowicy krwi digoksyny co najprawdopodobniej jest związane z możliwością indukowania przez cyklofosfamid metabolizmu digoksyny.

Nie należy kojarzyć chinolonów i fluorochinolonów z cyklofosfamidem z uwagi na redukcję ich efektu przeciwbakteryjnego.

W przypadku konieczności zastosowania sukcylnylocholiny u pacjentów przyjmujących cyklofosfamid należy pamiętać, że konsekwencją interakcji pomiędzy nimi może być przedłużenie czasu trwania bloku nerwowo-mięśniowego związane z zahamowaniem aktywności cholinioesterazy.

Interakcje melfalanu

U pacjentów leczonych melfalanem nie należy stosować kwasu nalidyksowego ze względu na wzrost ryzyka wystąpienia krwotocznego zapalenia jelit.

Podany łącznie z cyklosporyną nasila ryzyko wystąpienia nefrotoksyczności.

Interakcje karmustyny

Cymetydyna nasila efekt mielosupresyjny karmustyny. Karmustyna zmniejsza stężenie w osoczu digoksyny i fenytoiny.

Interakcje busulfanu

U pacjentów leczonych busulfanem nie należy jako leku przeciwbólowego i przeciwgorączkowego stosować paracetamolu. Wynika to z tego, że busulfan jest eliminowany poprzez sprzężanie z

glutationem a jak wiadomo paracetamol redukuje zawartość glutationu we krwi i w tkankach.

Itrakonazol redukuje klirens busulfanu nawet o 25%, fenytoina z kolei zwiększa klirens busulfanu.

INTERAKCJE ANTYMETABOLITÓW

Interakcje metotreksatu

Retinoidy nasilają hepatotokyczność metotreksatu. Kwas foliowy zmniejsza skuteczność terapeutyczną metotreksatu. Należy także pamiętać o zachowaniu ostrożności w przypadku stosowania preparatów wielowitaminowych w skład których może wchodzić kwas foliowy.

U pacjentów stosujących fenytoinę może dochodzić do zmniejszenia stężenia osoczowego metotreksatu i jego skuteczności klinicznej.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne a w szczególności ketoprofen, naproksen i indometacyna mogą zwiększać poziom metotreksatu w surowicy powodując znaczny wzrost toksyczności. Jest to najprawdopodobniej związane z zahamowaniem przez NLPZ syntezy prostaglandyn w nerkach.

Toksyczność metotreksatu może zwiększać kotrimoksazol.

Interakcje kapecytabiny

Leki z grupy antacida zawierające w swoim składzie sole magnezu i glinu mogą zwiększać stężenie maksymalne kapecytabiny w osoczu.

Interakcje cytarabiny

Cytarabina zmniejsza stężenie digoksyny w osoczu.

INTERAKCJE LEKÓW ANTYMITOTYCZNYCH

Interakcje winblastyny

Winblastyna jest metabolizowana przez izoenzym CYP3A4 i leki będące jego inhibitorami hamują metabolizm winblastyny nasilając jej toksyczność.

Winblastyna zmniejsza stężenie fenytoiny w osoczu.

Interakcje winkrystyny

Winkrystyna podobnie jak winblastyna jest metabolizowana przez CYP3A4 i wchodzi w niekorzystne interakcje z inhibitorami tego izoenzymu.

Winkrystyna zmniejsza stężenie digoksyny i fenytoiny w osoczu.

Interakcje winorelbiny

Inhibitory CYP3A4 nasilają toksyczność winorelbiny.

Interakcje paklitakselu

Toksyczność paklitakselu mogą nasilać: ketoconazol, itrakonazol, werapamil, diazepam oraz deksametazon. Nie należy również stosować paklitakselu z retinoidami.

Interakcje docetakselu

Inhibitory CYP3A4 hamują metabolizm docetakselu i nasilają jego toksyczność

INTERAKCJE ANTYBIOTYKÓW PRZECIWNOWOTWOROWYCH

Interakcje daunorubicyny

Leki o działaniu mielosupresyjnym i hepatotoksycznym nie powinny być łącznie stosowane z daunorubicyną z uwagi na nasilanie jej toksyczności.

Toksyczność daunorubicyny może być również potęgowana przez leki hamujące aktywność CYP3A4.

Interakcje doksorubicyny

Doksorubicyna jest metabolizowana przez izoenzym CYP3A4 i dlatego leki hamujące jego aktywność hamują metabolizm doksorubicyny.

Progesteron nasila neutropenię i trombocytopenię indukowaną przez doksorubicynę.

Doksorubicyna zmniejsza stężenie digoksyny w surowicy.

INTERAKCJE POCHODNYCH PLATYNY

Interakcje cisplatyny

Cisplatyny nie należy podawać łącznie z aminoglikozydami oraz innymi lekami nefrotoksycznymi ze względu na sumowanie toksyczności w stosunku do nerek.

Jak widać z przedstawionych informacji większość niekorzystnych interakcji, których skutkiem jest najczęściej wzrost toksyczności prowadzonej terapii wynika z uwarunkowań farmakokinetycznych.

Możliwość ich prewencji wiąże się z koniecznością uwzględnienia wpływu podawanych leków na izoenzymy metabolizujące cytostatyki.

2.7.1. Wnioski kliniczne:

Nie wolno zapominać, że wiele cytostatyków jest aktywnie metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450 co nakazuje ostrożność a najlepiej unikanie łącznego ich podawania z lekami będącymi inhibitorami CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4. Niektóre z leków przeciwnowotworowych posiadają także zdolność do hamowania aktywności CYP3A4 co należy uwzględnić u pacjentów przyjmujących równocześnie leki metabolizowane przez ten izoenzym.

Anastrozol stosowany w hormonoterapii raka sutka posiada zdolność do hamowania aktywności CYP1A2, CYP2C9 i CYP3A4 co zwiększa ryzyko wystąpienia interakcji z licznymi lekami. Aby temu zapobiec w takich przypadkach należy rozważyć możliwość zamiany anastrozolu na inny inhibitor aromatazy nie zaburzający metabolizmu innych leków np. letrozol.

2.8. Farmakoterapia bólu, a problem interakcji leków

Problem bólu dotyka wielu pacjentów, u których występuje w postaci ostrej lub przewlekłej. Z licznych badań wynika, że w 90% przypadków ból jest leczony farmakologicznie. Zasadniczą ideą terapii bólu jest zmniejszenie cierpienia oraz poprawa jakości życia. Niestety, jak wskazuje praktyka, poprawa jakości życia pacjentów może być zredukowana poprzez objawy niepożądane pojawiające się w wyniku interakcji leków przeciwbólowych z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

A zatem coraz bardziej istotnym staje się problem znajomości i możliwości zapobiegania niekorzystnym interakcjom leków przeciwbólowych z innymi lekami stosowanymi u danego chorego w celu leczenia choroby podstawowej i schorzeń towarzyszących. Współczesna klinika dysponuje wieloma grupami leków przeciwbólowych o różnym mechanizmie działania. Są to:

- Opioidowe leki przeciwbólowe
- Niesteroïdowe leki przeciwzapalne i paracetamol
- Leki psychotropowe i przeciwdrgawkowe
- Leki miejscowo znieczulające
- Leki obniżające napięcie mięśniowe
- Glikokortykosterydy

- Antagoniści receptora NMDA
- Pentoksyfilina
- Analogi prostaglandyn.

Każda z tych grup leków może wchodzić w interakcje z innymi lekami, a znajomość i możliwość unikania niekorzystnych interakcji leków czyni farmakoterapię bólu skuteczniejszą i bezpieczniejszą.

Interakcje opioidowych leków przeciwbólowych

- **INTERAKCJE MORFINY (Morphini sulfas, Doltrad, M – Eslon, MST Continus, Skenan, Vendal)**

Morfina działa synergicznie z lekami wpływającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (leki nasenne, uspokajające, anksjolityki, anestetyki ogólne, leki przeciwhistaminowe oraz leki beta-adrenolityczne mające zdolność przechodzenia do OUN). Morfina nasila antyagregacyjne działanie leków przeciwzakrzepowych. Metabolizm morfiny odbywa się przy udziale izoenzymu CYP 2D6 cytochromu P450 i w związku z tym jej metabolizm jest hamowany przez inhibitory tego izoenzymu. Do najczęściej stosowanych

w praktyce leków hamujących aktywność tego izoenzymu należą:

- Amiodaron
- Chinidyna
- Propafenon
- Tiorydazyna
- Haloperidol
- Fluoksetyna
- Paroksetyna
- Klomipramina
- Moklobemid

W wyniku zahamowania metabolizmu morfiny zwiększa się jej stężenie w osoczu, co może zwiększać częstość występowania i nasilenie objawów niepożądanych.

- **INTERAKCJE KODEINY (Codeinum phosphoricum, wchodzi w skład leków o działaniu przeciwbólowym: Antidol, Ardinex, Ascodan, Dafalgan Codeine, Efferalgan Codeine, Etoran max, Solpadeine, Talvosilen, Talvosilen forte)**

Kodeina wykazuje synergiczny wpływ depresyjny na OUN z lekami nasennymi, przeciwdepresyjnymi benzodiazepinami, neuroleptykami i klonidyną. W przypadku łącznego podania z innymi opioidami zwiększa się ryzyko wystąpienia depresji oddechowej. Kodeina jest metabolizowana przez izoenzymy CYP 2D6 i CYP 3A4 i w związku z tym może wchodzić w interakcje farmakokinetyczne z lekami hamującymi aktywność tych izoenzymów.

Leki hamujące aktywność izoenzymu CYP 2D		Leki hamujące aktywność izoenzymu CYP 3A	
Amiodaron	Klomipramina	Cymetydyna	Itrakonazol
Chinidyna	Moklobemid	Ranitydyna	Ketokonazol
Propafenon	Tiorydazyna	Erytromycyna	Fluoksetyna
Fluoksetyna	Haloperidol	Dawerycyna	Fluwoksamina
Paroksetyna	Cymetydyna	Klarytromycyna	Werapamil
		Flukonazol	Diltiazem
			Cyklosporyna

- **INTERAKCJE BUPRENORFINY (Bunodol, Temgesic)**

Buprenorfina nasila depresyjny wpływ na OUN trójpierścieniowych leków przeciwddepresyjnych oraz pochodnych fenotiazyny, a efektem tych interakcji jest wzrost ryzyka depresji ośrodka oddechowego. Wykazuje synergizm działania z innymi opioidami zwiększając ryzyko depresji ośrodka oddechowego. Większe dawki morfiny antagonizują jej działanie.

- **INTERAKCJE TRAMADOLU (Amadol, Poltram, Tramal, Tramadol)**

Tramadol nasila działanie depresyjne na OUN leków nasennych, benzodwazepin, neuroleptyków. Podany łącznie z neuroleptykami może wywołać drgawki.

Podanie łącznie z lekami hipotensyjnymi zwiększa ryzyko wystąpienia hipotensji. Po odstawieniu inhibitorów MAO niezbędna jest 2 tygodniowa przerwa do momentu podania tramadolu.

Tramadol ulega metabolizmowi wątrobowemu przy udziale izoenzymu CYP 2D6 i dlatego należy zachować ostrożność przy kojarzeniu z lekami hamującymi jego aktywność. Są to: amiodaron, chinidyna, propafenon, cymetydyna, ranitydyna, fluoksetyna, paroksetyna, klomipramina, moklobemid, tiorydazyna i haloperidol. Skutkiem tych interakcji jest wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych prowadzonej farmakoterapii.

- **INTERAKCJE NEFOPAMU (Nefopam)**

W wyniku zastosowania nefopamu łącznie z inhibitorami MAO i TLPD może dojść do wystąpienia hipertermii, nadciśnienia złośliwego i zaburzeń rytmu serca.

Nefopam nasila działanie cholinolityków i sympatykomimetyków z uwagi na jego mechanizm działania – hamowanie zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny.

Nefopamu nie można stosować łącznie z paracetamolem ze względu na wzrost ryzyka uszkodzenia wątroby. Rezerpina hamuje efekt przeciwbólowy nefopamu.

Leku nie należy stosować łącznie z benzodwazepinami, lekami nasennymi i przeciwhistaminowymi.

- **INTERAKCJE PENTAZOCYNY (Pantazocinum, Fortral)**

Pentazocyna nasila wpływ depresyjny na OUN leków uspokajających, nasennych i anestetyków

ogólnych. Podanie pentazocyny osobom otrzymującym opioidy o agonistycznym typie działania może wywołać objawy abstynencyjne i znieść efekt przeciwbólowy.

• INTERAKCJE PETYDYNY (Dolargan, Dolcontral)

Petydyna nasila depresyjny wpływ na OUN leków uspokajających i nasennych.

Podana łącznie z inhibitorami MAO może być przyczyną wystąpienia drgawek, wzrostu ciśnienia tętniczego i hipotermii.

Nasila toksyczność (hepatotoksyczność, neurotoksyczność) izoniazydu.

• INTERAKCJE FENTANYLU (Fentanyl, Durogesic)

Fentanyl nasila depresyjny wpływ na OUN leków nasennych, uspokajających, benzodwazepin oraz leków przeciwhistaminowych penetrujących do OUN.

Fentanyl ulega metabolizmowi wątrobowemu przy udziale izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450, toteż podanie go z lekami hamującymi aktywność tego izoenzymu zwiększa ryzyko wystąpienia depresji oddechowej oraz bradykardii.

• INTERAKCJE ALFENTANYLU (Rapifen)

Leki uspokajające, neuroleptyki, amfetamina, inhibitory MAO oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne nasilają działanie depresyjne alfentanylu na ośrodek oddechowy i OUN. Podobnie jak fentanyl, alfentanyl jest metabolizowany przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450 i dlatego może wchodzić w interakcje z lekami będącymi inhibitorami CYP3A4.

• INTERAKCJE SUFENTANYLU (Sufenta)

Anestetyki ogólne, leki uspokajające, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz neuroleptyki nasilają depresyjne działanie na OUN sufentanylu. Przy łącznym podaniu z benzodwazepinami może dojść do spadku oporu obwodowego i hipotensji. Sufentanyl zwiększa ryzyko wystąpienia bradykardii u pacjentów stosujących leki beta adrenolityczne lub werapamil.

• INTERAKCJE METADONU (Methadone hydrochloride)

Metadon jest metabolizowany przy udziale izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 i w związku z tym podanie go łącznie z lekami hamującymi aktywność tego izoenzymu może być przyczyną wystąpienia bradykardii, zaburzeń nastroju oraz depresji ośrodka oddechowego. Działanie metadonu osłabiają barbiturany, fenytoina, karbamazepina i rifampicina.

NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWZAPALNE

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stanowią niejednorodną pod względem budowy chemicznej grupę leków o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym. Posiadają one wspólny mechanizm działania związany z blokowaniem aktywności cyklooksygenazy. Siła blokowania przez poszczególne leki izoform cyklooksygenazy konstytutywnej (COX-1) i indukowanej (COX-2) stała się podstawą do podziału tej grupy leków na 3 kategorie (tabela 1). Nazwy handlowe NLPZ dostępnych w Polsce zestawiono w tabeli 2.

Tabela 1. Podział NLPZ według siły blokowania COX-1 i COX-2

Leki blokujące COX-1 i COX-2	Leki preferencyjnie blokujące COX-2	Wybiórcze inhibitory COX-2
Acemetacyna Diklofenak Flurbiprofen Ibuprofen Indometacyna Ketolorac Ketoprofen Kwas mefenamowy Nabumeton Naproksen Metamizol Piroksykam Sulindak Tolmetyna	Meloksykam Nimesulid	Celekoksyb Refekoksyb Waldekoksyb

Tabela 2. Niesteroidowe leki przeciwzapalne dostępne w Polsce

Nazwa międzynarodowa	Nazwa handlowa
Acemetacyna	Rantudil retard, Rantudil forte
Diklofenak	Apo-Diclo, Cataflam, Diclofenac, Diclac, Diclo Duo, Dicloberl, Dicloratio, Dicloream, Majamil, Naklofen, Veral, Voltaren
Flurbiprofen	Cebutid
Ibuprofen	Ibuprofen, Ibuprom, Ibufen, Advil, Nurofen
Indometacyna	Indometacin, Metindol, Idocid
Ketolorac	Toradol
Ketoprofen	Ketonal, Profenid, Bi – Profenid
Kwas mefenamowy	Mefacit
Nabumeton	Relifex, Rodanol S
Naproksen	Naproxen, Naprosyn, Apo – Naproxen, Anapran, Aleve
Metamizol	Pyralgin
Piroksykam	Piroxicam, Fedene
Sulindak	Sudaclin, Clinoril
Tometyna	Tolectin
Meloksykam	Movalis, Meloksam, Lutron
Nimesulid	Aulin
Celekoksyb	Celebrex
Rofekoksyb	Vioxx

NLPZ są jedną z najczęściej stosowanych grup leków. Z danych statystycznych wynika, że co-rocennie na świecie wystawia się przeszło 120 milionów recept na te leki, a w aptekach w sprzedaży odręcznej sprzedaje się około 40 milionów tabletek NLPZ.

Także w Polsce leki te zażywa coraz więcej pacjentów, z uwagi na stale rosnącą liczbę osób zgłaszających się do lekarzy z powodu bólu, który towarzyszy chorobom układu kostno-stawowo-mięśniowego.

Fakt ten powoduje, że liczne organizacje zajmujące się problemem jakości życia chorych z chorobami reumatycznymi wspólnie z WHO lata 2000 – 2010 ogłosiły „Dekadą kości i stawów” [1].

Należy w tym momencie podkreślić, że istotną składową komfortu życia chorych na choroby reumatyczne jest ograniczenie działań niepożądanych wywołanych farmakoterapią, w tym stosowaniem NLPZ.

Najczęstszym działaniem niepożądanym pojawiającym się podczas stosowania NLPZ jest uszkodzenie górnego odcinka przewodu pokarmowego [2]. Istnieją liczne czynniki ryzyka, które predysponują do wystąpienia tych powikłań. Są to:

- wiek powyżej 65 roku życia,
- rodzaj stosowanego preparatu i jego dawka,

- jednoczesne stosowanie glikokortykosteroidów, innych NLPZ (z wyjątkiem paracetamolu), doustnych leków przeciwzakrzepowych,
- choroba wrzodowa w wywiadzie.

Uszkodzenie przewodu pokarmowego przez NLPZ może przebiegać pod postacią:

- objawów dyspeptycznych,
- choroby wrzodowej polekowej,
- krwawień i perforacji przewodu pokarmowego.

Ważne jest, aby w tym miejscu uświadomić sobie, że koszty leczenia związane z niepożądanym działaniem stosowanych NLPZ mogą być kilkakrotnie wyższe od kosztów zastosowania leku, który objawy te spowodował.

Wzrost częstości działań niepożądanych wywołanych przez NLPZ może wzrastać w wyniku wystąpienia niekorzystnych interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Należy podkreślić, że corocznie zwiększa się ilość NLPZ dostępnych bez recepty (aspiryna, ibuprofen, naproksen, propyfenazon), a zatem ryzyko wystąpienia interakcji z innymi lekami może zwiększać się ze względu na nieświadomość bądź niedoinformowanie pacjenta o takiej ewentualności.

NLPZ ponieważ w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza (tabela 3) mogą wypierać z tych połączeń inne równocześnie podawane leki [4]. W

wyniku tej interakcji dochodzi do wzrostu stężenia frakcji wolnej doustnych antykoagulantów, soli litu, fenytoiny, metotreksatu, glikozydów nasercowych oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych z grupy pochodnych sulfonilomocznika [5].

Efektem tych interakcji jest nasilenie działania wszystkich wspomnianych grup leków oraz wzrost ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych i toksyczności prowadzonej terapii.

Tabela 3. Wiązanie NLPZ z białkami osocza

Lek	% wiązania z białkami osocza
Diklofenak	99,7
Naproksen	99,7
Meloksykam	99,5
Ibuprofen	99
Flurbiprofen	99
Ketoprofen	99
Nabumeton	99
Piroksykam	99
Kwas tiaprofenowy	98
Celekoksyb	97
Aspiryna	90
Indometacyna	90
Rofekoksyb	85

Trzeba pamiętać o tym, że w wyniku zwiększenia przez NLPZ wolnej frakcji pochodnych sulfonilomocznika zwiększa się nie tylko ryzyko wystąpienia hipoglikemii, ale także może dojść do niedokrwienia mięśnia sercowego. Wynika to z receptorowego mechanizmu działania leków przeciwcukrzycowych, który wiąże się z wpływem na receptor SUR 1. Na drugi podtyp receptorów typu SUR 2, który występuje w mięśniówce gładkiej naczyń pochodne sulfonilomocznika działają tylko przy wysokich stężeniach w osoczu, a wynikiem jego aktywacji jest zmniejszenie napływu krwi do mięśnia sercowego [6].

NLPZ zmniejszają także skuteczność wielu grup leków hipotensyjnych (diuretyki, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki beta adrenolityczne), w wyniku czego zmniejsza się skuteczność farmakoterapii nadciśnienia tętniczego [7].

Mechanizm interakcji NLPZ z inhibitorami konwertazy angiotensyny (IKA) dotyczy zahamowania syntezy naczyniorozszerzających prostaglandyn, która odbywa się głównie przy udziale COX-1 [8].

Należy wspomnieć, że nie wszystkie NLPZ w równym stopniu osłabiają działanie IKA w nadciśnieniu tętniczym. Silniejszy wpływ wykazują indometacyna oraz naproksen, słabiej działają ibuprofen i sulindak, a wybiórcze inhibitory COX-2 wykazują minimalny efekt osłabiający działanie IKA.

Dodatkowo należy brać pod uwagę podczas stosowania tych dwóch grup leków możliwość wystąpienia bradykardii powstałej w wyniku hiperkaliemii [9].

Na powikłanie to szczególnie narażeni są pacjenci w podeszłym wieku z towarzyszącą cukrzycą i chorobą niedokrwienną serca.

NLPZ mogą zmniejszać skuteczność terapii lekami moczopędnymi, szczególnie diuretykami pętlowymi (DP). Interakcje te są związane bezpośrednio z mechanizmem działania DP, które poprzez stymulowanie wytwarzania prostaglandyn i rozszerzenie naczyń zwiększają przepływ nerkowy, zwiększają diurezę oraz działają poprzez bezpośrednie zahamowanie transportu elektrolitów w części wstępującej pętli Henlego [10].

Najsilniej stymuluje wytwarzanie prostaglandyn furosemid, w mniejszym stopniu bumetamid, torasemid i dlatego najbardziej zagrożone wystąpieniem interakcji są osoby przyjmujące NLPZ i furosemid [11].

Należy przypomnieć, że NLPZ nie zmniejszają efektu diuretycznego tiazydów, ale mogą zmniejszać ich efekt hipotensyjny.

Przy łącznym podaniu NLPZ z IKA, DP, takrolimusem i cyklosporyną zwiększa się ryzyko wystąpienia nefrotoksyczności.

Ostrożność należy zachować także przy kojarzeniu NLPZ z diuretykami oszczędzającymi potas ze względu na możliwość wystąpienia hiperkaliemii.

NLPZ mogą redukować filtrację kłębową antybiotyków aminoglikozydowych, co może być przyczyną wzrostu ryzyka działania oto- i nefrotoksycznego aminoglikozydów [12]. Na powikłanie to narażone są szczególnie małe dzieci i osoby w podeszłym wieku.

Z kolei zastosowanie NLPZ z fluorochinolonami może zwiększać ryzyko wystąpienia objawów neurotoksycznych (drgawki), szczególnie u pacjentów powyżej 70 roku życia [13].

Nie należy kojarzyć NLPZ z preparatami steroidów podawanych systemowo, gdyż zwiększa to ryzyko wystąpienia gastropatii i krwawienia z przewodu pokarmowego.

Ostrożnie należy łączyć NLPZ z preparatami biofosfonianów stosowanymi doustnie, gdyż skut-

kiem takiego połączenia może być wzrost częstości uszkodzeń błony śluzowej przełyku i żołądka.

NLPZ działają synergicznie z lekami przeciwplatekowymi (tiklopidyna, kłopidogrel) nasilając ryzyko wystąpienia krwawienia.

Większość NLPZ stosowanych w terapii to pochodne kwasów organicznych i dlatego ich wchłanianie odbywa się w kwaśnym środowisku żołądka, gdzie występują w formie niezjonizowanej. Zmniejszenie pH soku żołądkowego w wyniku stosowania H₂ blokerów i inhibitorów pompy protonowej może zmniejszać wchłanianie NLPZ.

Podobna sytuacja może dotyczyć pacjentów przyjmujących żywicę jonowymienną (Cholestyramina, Kolestipol, Colesevelam) oraz leki z grupy antacida. W niewielkim stopniu wchłanianie NLPZ z przewodu pokarmowego redukuje sukralfat.

Niektóre NLPZ są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450, co może być przyczyną interakcji farmakokinetycznych z lekami hamującymi aktywność tych izoenzymów. Przedstawiono je w tabelach 4 – 6.

Tabela 4. Metabolizm NLPZ przez izoenzymy cytochromu P450

Lek	Izoenzym metabolizujący
Paracetamol	1A2
Diklofenak Ibuprofen Flurbiprofen Naproksen Piroksykam Rofekoksyb (8%)	2C9

Tabela 5. Leki hamujące aktywność izoenzymu CYP 1A2

Cymetydyna	Ciprofloksacyna
Fluwoksamina	Amiodaron
Erytromycyna	Tiklopidyna

Tabela 6. Leki hamujące aktywność izoenzymu CYP 2C9

Cymetydyna	Ciprofloksacyna
Amiodaron	Biseptol
Fluwastatyna	Flukonazol
Fluwoksamina	Ketokonazol
Fluksetyna	Trimetoprim

Zahamowanie metabolizmu może zwiększać ich toksyczność narządową (głównie gastro- i nefrotoksyczność) oraz hepatotoksyczność paracetamolu. W literaturze można spotkać się z doniesieniami, że niektóre NLPZ (głównie meloksykam) mogą zmniejszać skuteczność antykoncepcyjnej wkładki wewnątrzmacicznej.

Dodatковым problemem terapii NLPZ jest kojarzenie 2 lub więcej NLPZ w celu uzyskania rzekomo lepszego efektu przeciwzapalnego i przeciwbólowego. Liczne prace dowodzą w sposób jednoznaczny, że postępowanie takie nie ma uzasadnienia, gdyż punkt uchwytu działania tych leków jest podobny, a zatem praktyka taka nie zwiększa efektywności leczenia, a jedynie w znacznym stopniu zwiększa ryzyko gastro- i nefrotoksyczności.

Na tle „klasycznych” NLPZ, wybiórcze inhibitory COX-2 według dzisiejszego stanu wiedzy charakteryzują się mniejszym ryzykiem wystąpienia interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Rofekoksyb podany łącznie z warfaryną może powodować wzrost INR. Wysokie dawki rofekoksybu mogą wywołać wzrost stężenia i toksyczności metotreksatu.

Celekoksyb z kolei może hamować aktywność izoenzymu CYP 2D6 i może hamować metabolizm trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, neuroleptyków i leków antyarytmicznych. Celekoksyb zwiększa toksyczność soli litu.

Flukonazol zwiększa, a karbamazepina, barbiturany i ryfampicyna mogą zmniejszać stężenie celekoksytu w surowicy krwi.

Celekoksyb może nasilać nefrotoksyczność cyklosporyny i takrolimusa, co powoduje bezwzględną konieczność monitorowania funkcji nerek podczas terapii. Nie jest do końca jasne czy selektywne inhibitory COX-2 powodują osłabienie siły działania diuretyków pętlowych toteż zaleca się, aby w przypadku stosowania obydwu leków monitorować masę ciała i ciśnienie tętnicze krwi.

Jak wynika z przytoczonych informacji znajomość i możliwość unikania niekorzystnych interakcji pomiędzy równocześnie stosowanymi NLPZ i innymi lekami zwiększa szansę na zapewnienie pacjentowi skutecznej i bezpiecznej farmakoterapii.

Jednym z najczęściej stosowanych leków przeciwbólowych w Polsce są preparaty paracetamolu oraz metamizol i z tego powodu dobrze jest znać ich interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

- **INTERAKCJE METAMIZOLU**
(Pyralgin, wchodzi w skład preparatów: Benalpharm, Gardan P, Spasmalgon, Tolargin)

Metamizol zastosowany łącznie z chlorpromazyną może prowadzić do ciężkiej hipotermii. Zwiększa stężenie w surowicy cyklosporyny, soli litu i metotreksatu zwiększając ich toksyczność.

Obecnie coraz większym uznaniem cieszą się leki będące wybiórczymi inhibitorami cyklooksygenazy typu 2. W Polsce dostępne są obecnie Celekoksyb (Celebrex) i rofekoksyb (Vioxx)

- **INTERAKCJE CELEKOKSYBU**
(Celebrex)

Jest metabolizowany przez izoenzym CYP 2C9 cytochromu P450 toteż barbiturany, karbamazepina i ryfampicyna mogą zmniejszać stężenie celekoksytu w surowicy krwi. Celekoksyb z kolei może hamować aktywność izoenzymu CYP2D6 i dlatego może hamować metabolizm trójpięścieniowych leków przeciwdepresyjnych, inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, neuroleptyków i leków arytmicznych.

Celekoksyb zwiększa toksyczność soli litu. Flukonazol poprzez inhibicję metabolizmu zwiększa stężenie celekoksytu w surowicy krwi.

Nie jest do końca jasne czy selektywne inhibitory COX-2 powodują osłabienie działania diuretyków pętlowych toteż zaleca się, aby w przypadku stosowania obydwu leków monitorować masę ciała oraz ciśnienie tętnicze krwi.

Podobnie kontrola ciśnienia powinna być dokonywana u pacjentów stosujących wybiórcze inhibitory COX-2 łącznie z inhibitorami konwertazy angiotensyny i lekami beta-adrenolitycznymi.

Celekoksyb nasila toksyczność cyklosporyny i takrolimusa co powoduje bezwzględną konieczność monitorowania czynności nerek.

- **INTERAKCJE ROFEKOKSYBU**
(Vioxx)

Rofekoksyb podany łącznie z warfaryną może spowodować podwyższenie INR.

Wysokie dawki rofekoksytu mogą spowodować wzrost stężenia i toksyczności metotreksatu.

- **INTERAKCJE PARACETAMOLU**
(wchodzi w skład preparatów: Acenol, Benuron, Cefalgin, Codipar, Codespan, Dafalgan, Etoran, Hedalgan, Lekadol, Neopyrin ASA, Pabitan, Panadol, Paranalgin, Promiss, Saridon, Solpadeine, Talvosilen, Tazamol, Tylenol, Vegetalgin H)

Paracetamol ulega metabolizmowi wątrobowemu przy udziale izoenzymu CYP1A2 cytochromu P450, toteż inhibitory tego enzymu: amidaron, ciprofloksacyna, erytromycyna, fluwoksamina, meksyletyna i tiklopidyna mogą hamować jego metabolizm zwiększając hepatoksyczność paracetamolu.

Doustne środki antykoncepcyjne nasilają glukuronidację paracetamolu, zwiększając jego klirens osoczowy i skracając okres półtrwania. Wynika z tego, że paracetamol nie jest idealnym środkiem przeciwbólowym dla kobiet stosujących doustną antykoncepcję. Paracetamol zmniejsza osoczowe stężenie lamotryginy. Podany łącznie z zidowudyną zwiększa jej klirens nerkowy.

Paracetamol zwiększa nerkowe wydalanie prostaglandyn oraz zmniejsza aktywność reninową osocza, dlatego też zmniejsza efekt moczopędny diuretyków pętlowych. Barbiturany, karbamazepina, izoniazyd i rifampicyna nasilają hepatoksyczność paracetamolu.

Interakcje leków psychotropowych i przeciwdrgawkowych stosowanych w leczeniu bólu

- **INTERAKCJE AMITRYPTYLINY**
(Amitryptylinum)

Amitryptylina jest metabolizowana przez izoenzym CYP2C9 i CYP 2D6 i dlatego leki hamujące ich aktywność (leki przeciwaritmiczne, przeciwdepresyjne, neuroleptyki, kotrimoksazol) powodują wzrost stężenia amitryptyliny w surowicy krwi.

Amitryptylina nasila działanie leków sympatykomimetycznych i może powodować wzrost ciśnienia tętniczego krwi.

Amitryptylina hamuje perystaltykę przewodu pokarmowego i może hamować wchłanianie leków podawanych drogą doustną.

Zmniejsza efekt hipotensyjny klonidyny i alfa metyldopy. W przypadku łącznego zastosowania z inhibitorami MAO może spowodować wystąpienie drgawek i śpiączki.

• **INTERAKCJE MIANSERYNY**
(Lerivon, Mianserin, Norserin)

Mianseryny nie należy kojarzyć z nieselektywnymi inhibitorami MAO. Wykazuje synergiczny wpływ depresyjny na OUN z anksjolitykami, lekami nasennymi i uspokajającymi.

• **INTERAKCJE KARBAMAZEPINY**
(Amizepin, Neurotop, Tegretol, Timonil)

Karbamazepina w istotny klinicznie sposób może wpływać na metabolizm wielu leków.

Zmniejsza stężenie w surowicy	Zwiększa stężenie w surowicy
Klobazam	Werapamil
Klonazepam	Diltiazem
Kwas walproinowy	Fluoksetyna
Cyklosporyna	Danazol
Digoksyna	Izoniazyd
Doksycyklina	

Również pewne leki mogą wpływać na poziom karbamazepiny w surowicy krwi.

Zwiększają stężenie karbamazepiny w surowicy	Zmniejszają stężenie karbamazepiny w surowicy
Cymetydyna	Fenytoina
Izoniazyd	Prymidon
Erytromycyna	Progabid
Wiloksazyna	Teofilina

Karbamazepina może być przyczyną wystąpienia hiponatremii u osób leczonych tiazydami i furosemidem. Działa antagonistycznie z niedepolaryzującymi środkami zwiotczającymi.

**INTERAKCJE LEKÓW
MIEJSCOWO ZNIECZULAJĄCYCH**

• **INTERAKCJE LIDOKAINY**
(Lignocainum, Xylocaine)

Leki przeciwarytmiczne nasilają działanie niepożądane lidokainy (bradykardia, hipotensja, zaburzenia przewodzenia, zmniejszenie rzutu sercowego). Cymetydyna, noradrenalina, leki beta adrenolityczne zwalniają metabolizm lidokainy. Rifampicyna, barbiturany i fenytoina przyspieszają metabolizm wątrobowy lidokainy. Lidokaina nasila zwiotczające działanie sukcyńlocholiny.

• **INTERAKCJE BUPIWAKAINY**
(Bupivacainum, Marcaina)

Leki powodujące wzrost stężenia potasu w surowicy nasilają kardiotoxycywność bupiwakainy.

• **INTERAKCJE ROPIWAKAINY**

Ropiwakaina podana łącznie z lekami metabolizowanymi przez CYP 1A2 (głównie aminofilina, teofilina, fluwoksamina, imipramina) redukuje swój klirens nawet do 70% i w takim przypadku zwiększa się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Werapamil hamuje metabolizm ropiwakainy do jej głównego metabolitu 3-hydroksyropiwakainy.

Interakcje leków obniżających napięcie mięśniowe

Interakcje antagonistów receptora NMDA (dekstrometorfan, ketamina)

• **INTERAKCJE DEKSTROMETORFANU**

Dekstrometorfan jest metabolizowany przez CYP 2D6.

Leki hamujące aktywność tego izoenzymu mogą hamować jego metabolizm podnosząc poziom leku w osoczu, nasilając ryzyko występowania działań niepożądanych (upośledzenie oddychania, nudności, zawroty głowy). Przedstawiono je w tabeli 7.

Tabela 7. Leki hamujące aktywność CYP 2D6

Fluoksetyna	Tiorydazyna
Fluwoksamina	Cymetydyna
Paroksetyna	Lansoprazol
Sertralina	Chinidyna
Flufenazyna	Terbinafina
Haloperidol	Kwas walproinowy

Dekstrometorfan nasila działanie na OUN leków uspokajających, nasennych, neuroleptyków, benzodwuzaeplin.

• **INTERAKCJE KETAMINY**

Ketamina nasila działanie leków zwiotczających mięśnie.

Należy ostrożnie kojarzyć ketaminę z lekami alfa i beta adrenolitycznymi, antagonistami wapnia, anestetykami wziewnymi, benzodwuzaeplinami i opioidami z uwagi na możliwość wystąpienia niewydolności krążenia.

Należy równocześnie wspomnieć, że podawanie benzodiazepin w premedykacji zmniejsza ryzyko wystąpienia reakcji psychomimetycznych po ketaminie.

Zastosowanie aminofiliny łącznie z ketaminą obniża próg drgawkowy.

Ketamina zmniejsza zapotrzebowanie na anestetyki wziewne.

• INTERAKCJE BAKLOFENU (Baclofen)

Baklofen nasila działanie leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi.

Zastosowany łącznie z TLPD może zaburzać procesy pamięciowe. Działa synergicznie z lekami powodującymi depresję OUN.

• INTERAKCJE TETRAZEPAMU (Myolastan)

Tetrazepam wykazuje synergizm działania z lekami powodującymi depresję OUN.

• INTERAKCJE TOLPERYZONU (Mydocalm)

Tolperyzon nasila działanie leków powodujących depresję OUN.

• INTERAKCJE TYZANIDYNY (Sirdalud)

Tyzanidyna wydłuża czas osiągnięcia przez paracetamol stężenia maksymalnego w surowicy krwi. Doustne środki antykoncepcyjne redukują klirens tyzanidyny nawet do 50%.

• INTERAKCJE GLIKOKORTYKOSTERYDÓW (GKS) (Deksametazon, Metyloprenidozolon, Prednizon)

Deksametazon, metyloprenidozolon i prednizon są metabolizowane oraz mogą indukować izoenzym 3A4 cytochromu P450.

Glikokortykosterydy osłabiają działanie leków przeciwcukrzycowych i przeciwzkrzepowych.

W połączeniu z NLPZ zwiększają ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

Estrogeny nasilają działanie GKS.

GKS podane łącznie ze środkami moczopędnymi zwiększają utratę jonów potasu.

Barbiturany i leki przeciwpadaczkowe osłabiają działanie GKS.

U pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy wzrasta ryzyko zaburzeń rytmu serca.

• INTERAKCJE PENTOKSYFILINY (Polfilin, Pentilin, Agapurin, Apo-Pentox, Pentohehexal, Trental, Azupentat)

Pentoksyfilina zmniejsza produkcję TNF alfa poprzez hamowanie transkrypcji genu odpowiedzialnego za produkcję tej cytokiny.

Dodatkowo niespecyficznie hamując fosfodiesterazę II zwiększa stosunek ATP/ADP oraz hamuje ucieczkę jonów potasu z komórki poprzez fosforylację białek błony komórkowej. Efektem tego jest stabilizacja błony i zahamowanie produkcji prozapalnych cytokin (IL-1, IL-6, IL-8).

Pentoksyfilina dodatkowo ogranicza odczyn zapalny oraz zamykanie naczyń przez leukocyty.

Pentoksyfilina jest metabolizowana przez CYP1A2 i leki hamujące ten izoenzym mogą nasilać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (nudności, wymioty, hipotensja).

Może zwiększać stężenie teofiliny nasilając jej toksyczność.

Pentoksyfilina nasila działanie leków przeciwzapalnych i przeciwplatekcyjnych zwiększając ryzyko występowania krwotoków.

W dawkach powyżej 1000 mg/dobę podanych pozajelitowo nasila działanie pochodnych sulfonilomocznika i insuliny zwiększając ryzyko hipoglikemii.

• INTERAKCJE ALPROSTADILU (Prostvasin)

Alprostadil wykazuje efekt przeciwbólowy w bólu towarzyszącym chorobom naczyń poprzez jego efekt naczyniorozszerzający i reologiczny [14].

Podanie alprostadilu powoduje zmniejszenie bólów spoczynkowych.

Alprostadil działa synergicznie z lekami hipotensyjnymi, rozszerzającymi naczynia obwodowe oraz lekami przeciwzkrzepowymi. Wynikiem tych interakcji może być spadek ciśnienia tętniczego, zawroty głowy, a w przypadku leków przeciwzkrzepowych – wzrost ryzyka krwawień.

2.8.1. Wnioski kliniczne:

Interakcje leków przeciwbólowych z innymi równocześnie stosowanymi rzadko prowadzą do ciężkich konsekwencji zdrowotnych.

Ze względu na częstość ich stosowania a także możliwość ograniczania skuteczności innych grup leków, warto przed zastosowaniem analgetyku dobrać go tak aby zminimalizować w jak największym stopniu ryzyko niekorzystnych oddziaływań pomiędzy zażywanyymi przez pacjenta lekami.

Morfina, której metabolizm dokonuje się przy udziale CYP2D6 nie powinna być kojarzona z inhibitorami tego izoenzymu, a w ich miejsce w razie konieczności powinno stosować się leki nie nasilające ryzyka nasilenia działań niepożądanych po morfinie.

I tak w razie konieczności stosowania SSRI należy unikać stosowania fluoksetyny i paroksetyny podając w ich miejsce citalopram lub fluwoksaminę, które nie zaburzają metabolizmu morfiny.

W przypadku konieczności zastosowania neuroleptyków należy unikać tiorydazyny i haloperidolu.

Podobne zastrzeżenia dotyczą kodeiny i tramadolu jednak dodatkowo w przypadku stosowania kodeiny nie wolno zapominać, że jest ona dodatkowo metabolizowana przez CYP3A4, toteż powinno unikać się jej kojarzenia z inhibitorami CYP3A4 i w przypadku konieczności zastosowania SSRI najodpowiedniejszym

lekiem będzie citalopram ze względu na najmniejsze ryzyko występowania interakcji w tej grupie leków.

U pacjentów stosujących nefopam nie należy równocześnie podawać paracetamolu gdyż zwiększa to ryzyko działania hepatotoksycznego. W takich sytuacjach paracetamol należy zastąpić innym NLPZ.

Jedną z najczęściej stosowanych grup w leczeniu bólu są NLPZ. W związku z ich własnościami farmakokinetycznymi (zdolność do znacznego wiązania z białkami krwi, metabolizm przez izoenzymy cytochromu P450) oraz farmakodynamicznymi (hamowanie cyklooksygenazy, zmniejszenie syntezy prostaglandyn uczestniczących w mechanizmach działania wielu leków) mogą być przyczyną niekorzystnych interakcji z innymi lekami.

U pacjentów stosujących politerapię w przypadku konieczności zastosowania NLPZ należy dobrać go tak aby nie dochodziło do zahamowania jego metabolizmu przez inne leki, a w przypadku możliwości wystąpienia interakcji farmakodynamicznych związanych z inhibicją syntezy prostaglandyn należy stosować wybiórcze inhibitory COX-2. W przypadku gdy występuje obawa wypierania innych leków przez NLPZ powinno stosować się preparat o najmniejszej zdolności wiązania z białkami krwi.

Piśmiennictwo:

1. Sosnowska-Filipowicz A. i wsp.: *Dekada kości stawów – nadzieja dla chorych na choroby reumatyczne*. Terapia i Leki, 2000, 5, 6.
2. Lichtenstein D. R., Syngal S.: *Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract*. Arthritis. Rheum. 1995, 38, 5.
3. Aronson I. K.: *Side Effects of Drugs, Annual 21*, Elsevier, Amsterdam, 1998.
4. Drugs Facts and Comparisons 2001, praca zbiorowa, *Facts and Comparisons*, St. Louis, 2001.
5. Tatro S. S. *Drug Interaction Facts 2001, Facts and Comparisons*, St. Louis, 2001.
6. National Diabetes Center. *Sulphonylureas increase mortality at higher doses*. 2000, 8.
7. Praca zbiorowa: *Nadciśnienie tętnicze*, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2000, 281.
8. Leeuw P. W.: *Nonsteroidal Anti – Inflammatory and Hypertension*, Drug, 1996, 51, 179.
9. Davies D. M.: *Davies's Textbook of Adverse Drug Reactions*, Chapman & Hall, 1998, London.
10. Rang H. P., Dale MM, Ritter I. M.: *Pharmacology*, Churchill Livingstone, 1999, London.
11. Hansten D. P., Horn R. J.: *Managing Clinically Important Drug Interactions*, Applied Therapeutics, 1998, Vancouver.
12. Piscitelli S. C., Rodvold A. K.: *Drug Interactions in Infections Diseases*, Humana Press, 2001, Totowa.
13. Martindale: *The Complete Drug Reference*, PP, 1999, London.
14. Kostka-Trąbka E.: *Ból w chorobach naczyń. Ból przewlekły*; praca zbiorowa pod red. J. Dobrogowskiego i J. Wordliczka, Kraków 2002, 149 – 155.

2.9. Interakcje leków przeciwbakteryjnych

Współczesna chemioterapia zakażeń opiera się na stosowaniu coraz skuteczniejszych antybiotyków i chemioterapeutyków, które ze względu na coraz bardziej optymalne parametry farmakokinetyczne oraz skuteczność przeciwdrobnoustrojową stają się cennym narzędziem w walce z chorobami infekcyjnymi we wszystkich specjalnościach nauk medycznych. Pomimo tak dużego postępu jaki dokonał się w ostatnich latach w farmakologii klinicznej antybiotyków, nie należy zapominać o fakcie, że antybiotyki stosowane łącznie z innymi lekami, wchodząc z nimi w niekorzystne interakcje mogą z jednej strony nasilać toksyczność innych leków, z drugiej strony inne leki mogą wpływać na skuteczność przeciwbakteryjną oraz bezpieczeństwo stosowania antybiotyków.

Interakcje leków przeciwbakteryjnych z innymi lekami mogą być związane z ich wpływem na procesy farmakokinetyczne, a szczególnie na metabolizm wątrobowy, co wiąże się bezpośrednio z inhibicją aktywności izoenzymów cytochromu P 450 lub z interakcjami farmakodynamicznymi.

Interakcje antybiotyków beta laktamowych

Penicyliny stosowane parenteralnie mogą zwiększać ryzyko krwawień u pacjentów przyjmujących

doustne środki przeciwzakrzepowe. Wyjątek stanowią nafcylina i dikloksacylina, których stosowanie może być związane z występowaniem oporności na działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych. Ampicylina może zmniejszać biodostępność atenololu z przewodu pokarmowego.

Antybiotyki beta laktamowe mogą ograniczać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych.

Z kolei stosowana u pacjentów leczonych allopurinolem ampicylina zwiększa ryzyko wystąpienia skórnych objawów alergicznych. Obecnie w trądziku o dużym nasileniu zmian grudek-krostkowych stosuje się preparaty tetracykliny przez okres kilku tygodni. W przypadku konieczności zastosowania u tych pacjentów z powodu dodatkowej infekcji antybiotyku, należy pamiętać, że efekt bakteriostatyczny tetracyklin upośledza działanie bakteriobójcze antybiotyków beta laktamowych.

Interakcje penicylin z innymi lekami mogą dokonywać się na etapie wydalania nerkowego.

Aspiryna, sulfonamidy, indometacyna, diuretyki tiazydowe i pętlowe hamują wydzielanie cewkowe penicyliny G i przedłużają jej okres półtrwania w surowicy.

Podobnie jak w przypadku penicylin, także cefalosporyny posiadające w swojej strukturze ugrupowa-

nie metylotetrazolotiolowe (cefazolin, cefaperazon, cefotetan) nasilają efekt działania leków przeciwzakrzepowych zwiększając ryzyko wystąpienia krwawienia.

Cefalosporyny z wymienionym powyżej ugrupowaniem mają również zdolność do hamowania dehydrogenazy aldehydu octowego i w przypadku spożycia alkoholu mogą być przyczyną wystąpienia reakcji disulfiramowej.

Zwiększenie ryzyka wystąpienia nefrotoksyczności obserwujemy przy łącznym stosowaniu cefalosporyn z aminoglikozydami i diuretykami pętlowymi.

Nie należy stosować leków z grupy antacida u pacjentów przyjmujących cefaklor, cefdinir i cefpodoxym ze względu na zmniejszenie wchłaniania antybiotyków i ograniczenie ich skuteczności klinicznej. H₂ blokery z kolei mogą ograniczać absorpcję z przewodu pokarmowego cefuroksymu i cefpodoxymu.

Absorpcja cefdiniru może być upośledzona przez sole żelaza (także preparaty wielowitaminowe zawierające sole żelaza).

Monobaktamy z kolei (Aztreonam) może nasilać efekt nefrotoksyczny aminoglikozydów.

Interakcje aminoglikozydów

Należy unikać stosowania aminoglikozydów z innymi lekami, które mogą powodować ototoksyczność – diuretyki pętlowe, karboplatyna, wankomycyna.

Działanie aminoglikozydów mogą osłabiać leki zakwaszające moczkę (kwas askorbinowy) [1].

Aminoglikozydy należy ostrożnie stosować u pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwzakrzepowe, co wynika z hamowania jelitowej flory bakteryjnej wytwarzającej endogennie witaminę K.

Interakcje tetracyklin

Leki z grupy antacida hamują wchłanianie tetracyklin z przewodu pokarmowego. Tetracykliny mają zdolność do hamowania wytwarzania protrombiny a to może skutkować nasileniem działania leków przeciwzakrzepowych.

Ważne jest, aby pamiętać, że długotrwale stosowane tetracykliny, np. w leczeniu trądzika młodzieńczego, mogą zmniejszyć skuteczność działania doustnych środków antykoncepcyjnych.

Interakcje linkozamidów

Linkozamidy nasilają efekt działania niedepolaryzujących środków zwiotczających.

Interakcje makrolidów

Makrolidy są szczególną grupą antybiotyków, jeżeli chodzi o problem interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami. Wynika to z faktu, że makrolidy wykazują powinowactwo do izoenzymów cytochromu P450 i hamując jego aktywność mogą zaburzać metabolizm innych równocześnie stosowanych leków. Zdolność do inhibicji cytochromu P450 nie jest jednakowa dla wszystkich antybiotyków i z tego właśnie względu dzielimy je na 3 grupy.

Do grupy pierwszej należy erytromycyna i jej 11,12 cykliczny węglan erytromycyny – dawercyna, które wykazują najwyższą zdolność do hamowania CYP3A4, co powoduje, że ryzyko wystąpienia interakcji z innymi lekami jest najwyższe wśród makrolidów.

Grupa druga obejmująca klarytromycynę i roksytromycynę w mniejszym stopniu zagraża wystąpieniem interakcji z lekami metabolizowanymi przez CYP3A4.

Najmniejsze ryzyko interakcji wiąże się ze stosowaniem makrolidów grupy trzeciej – spiramycyna i azytromycyna, które powinny być antybiotykami z wyboru u pacjentów, którzy równocześnie przyjmują leki metabolizowane przez CYP3A4, w sytuacji gdy zahamowanie ich metabolizmu może skutkować ciężkimi powikłaniami polekowymi [2].

Nie należy także zapominać, że makrolidy są równocześnie metabolizowane przez CYP 3A4, toteż inne równocześnie podane leki hamujące aktywność CYP3A4 mogą nasilić objawy niepożądane występujące po podaniu makrolidów.

Ma to obecnie coraz większe znaczenie w związku z faktem wykazania zdolności do wydłużania odstępu QT i wywoływania arytmii u pacjentów stosujących erytromycynę i klarytromycynę szczególnie w sytuacji zablokowania ich metabolizmu.

Makrolidy mogą nasilać efekt działania digoksyny, co wiąże się z eradykacją drobnoustrojów rozkładających w jelicie digoksynę. Prowadzi to do zwiększenia dostępności digoksyny z przewodu pokarmowego.

Interakcje pochodnych nitroimidazolu

Metronidazol i tynidazol mogą, podobnie do disulfiramu, hamować metabolizm aldehydu octowego, co może powodować wystąpienie objawów nietolerancji po wypiciu alkoholu etylowego.

Metronidazol ma zdolność do hamowania metabolizmu karbamazepiny oraz doustnych leków przeciwzakrzepowych, co zwiększa ryzyko występowania objawów niepożądanych.

Cymetydyna hamuje metabolizm metronidazolu i tynidazolu.

Interakcje sulfonamidów

Sulfonamidy należy ostrożnie kojarzyć z lekami przeciwzakrzepowymi ze względu na wzrost ryzyka wystąpienia krwawień oraz pochodnymi sulfonylomocznika ze względu na ryzyko hipoglikemii.

Interakcje te wynikają z wypierania innych leków przez sulfonamidy z połączeń z białkami krwi.

Interakcje chinolonów i fluorochinolonów

Chinolony i fluorochinolony wykazują dużą zdolność do wchodzenia w interakcje z innymi lekami, co wiąże się ze zdolnością tej grupy leków do hamowania aktywności metabolicznej izoenzymów cytochromu P 450. Leki oraz hamowane przez nie izoenzymy przedstawiono w tabeli 1 [3].

Tabela 1. Izoenzymy cytochromu P 450 hamowane przez fluorochinolony

Lek	Izoenzym ulegający inhibicji
Ciprofloksacyna	1A2, 3A4
Enoksacyna	1A2
Norfloksacyna	1A2, 3A4
Ofloksacyna	1A2
Sparfloksacyna	1A2, 3A4

W latach 90-tych zwrócono uwagę, że u niektórych pacjentów leczonych chinolonami i fluorochinolonami oraz niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) występują objawy neurotoksyczności objawiające się drgawkami.

Jak wykazano, NLPZ nasilają wychwyt fluorochinolonów do OUN (ciprofloksacyna, norfloksacyna i ofloksacyna), które mają z kolei zdolność do antagonistycznego wpływu na receptor GABA_A [4].

Należy w tym miejscu z całą mocą podkreślić, że nie wszystkie NLPZ w równym stopniu potęgują antagonistyczny wpływ fluorochinolonów na receptor GABA_A. Większe tego ryzyko występuje u pacjentów przyjmujących flurbiprofen, indometacynę, ketoprofen, naproksen i ibuprofen.

Działania takiego nie wykazują diklofenak i piroksykam.

Nie należy stosować – pefloksacyny z cymetydyną, która hamuje metabolizm pefloksacyny i może powodować pojawienie się objawów przedawkowania (nudności, senność, zaburzenia świadomości).

Przedstawione interakcje wskazują w sposób jednoznaczny, że zjawisko to może w znaczącym stopniu zmienić efekt końcowy farmakoterapii z użyciem leków przeciwbakteryjnych, toteż należy tak dobrać leki, jeżeli muszą być łącznie stosowane, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

2.9.1. Wnioski kliniczne:

U pacjentów leczonych doustnymi środkami przeciwwakczepowymi powinno unikać się stosowania penicylin droga parenteralną oraz cefalosporyn z ugrupowaniem metylotetrazolotiolowym gdyż w takich przypadkach zwiększa się ryzyko wystąpienia krwawienia.

U chorych stosujących diuretyki pętlowe powinno unikać się podawania cefalosporyn III generacji oraz aminoglikozydów z uwagi na addycyjny efekt nefro i ototoksyczny, a w przypadku braku możliwości zamiany wymienionych antybiotyków na inne najlepiej zamienić diuretyk pętłowy na inny lek moczopędny nie nasilający toksyczności antybiotyków.

Często wykorzystywaną grupą antybiotyków w praktyce klinicznej są makrolidy.

Z punktu widzenia ryzyka wystąpienia interakcji, u pacjentów leczonych równocześnie kilkoma lekami powinno się unikać podawania erytromycyny i klarytromycyny dla których ryzyko wystąpienia interakcji w tej grupie leków jest najwyższe.

Wymienionych makrolidów nie powinno stosować się u pacjentów przyjmujących równocześnie leki posiadające zdolność do wydłużania odstępu QT w zapisie EKG, gdyż takie połączenie skutkuje wzrostem ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca.

Podając pacjentom metronidazol i tynidazol należy poinformować o bezwzględnym zakazie spożywania w tym okresie alkoholu z uwagi na występowanie objawów nietolerancji związanych z hamującym wpływem metronidazolu i tynidazolu na metabolizm alkoholu etylowego.

Ograniczenia stosowania niektórych leków dotyczą także pacjentów leczonych chinolonami i fluorochinolonami.

Wynika to z jednej strony ze zdolności fluorochinolonów do blokowania aktywności 2 izoenzymów cytochromu P450- CYP1A2 i CYP3A4, z drugiej zaś z możliwości nasilenia neurotoksyczności przy łącznym ich podaniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Infekcje w których stosowane są fluorochinolony nierzadko przebiegają z bólem, gorączką i stanem zapalnym kiedy to stosowanie NLPZ jest jak najbardziej wskazane.

Stosując ciprofloksacyne, norfloksacyne i ofloksacyne należy unikać ich podawania z flurbiprofenem, indometacyną, ketoprofenem i ibuprofenem, w ich miejsce można zastosować diklofenak, piroksykam lub paracetamol, które nie nasilają neurotoksyczności fluorochinolonów.

Piśmiennictwo:

1. Rubenis M.; *Laboratory studies on gentamycin*; Antimicrobial Agent Chemotherapy, 1963, 3, 153.
2. Gorski J. C.; *The contribution of intestinal and hepatic CYP3A to the interaction between midazolam and clarithromycin*; Clin. Pharmacol Ther, 64, 133 – 143, 1998.
3. Cozza K. L., Armstrong S. C.; *The cytochrome P 450 System*; American Psychiatric Publishing; Washington, 2001.
4. Piscitelli S. C., Rodvold K. A.; *Drug Interactions in Infections Diseases*; Humana Press, Totowa 2001.

Podsumowanie i wnioski

Problem interakcji leków jest niezwykle ważny w przypadku prowadzenia politerapii. Istotną rolę w zapobieganiu skutkom niekorzystnych interakcji leków odgrywają zarówno lekarz i farmaceuta, który w ramach opieki farmaceutycznej powinien dołożyć wszelkich starań aby nie tylko ograniczyć się do zrealizowania recepty i sprawdzenia czy jest ona poprawna pod względem merytorycznym ale także powinien zastanowić się czy przedstawiane do realizacji recepty nie zawierają leków, które mogą wchodzić pomiędzy sobą w niekorzystne a niejednokrotnie niebezpieczne interakcje.

Farmaceuta w sposób aktywny uczestniczy w samoleczeniu i jego rola nie powinna ograniczyć się tylko do polecenia pacjentowi konkretnego preparatu na konkretne dolegliwości zgłaszane przez pacjenta ale powinna również obejmować analizę schorzeń współistniejących i ocenę interakcji polecanego preparatu z innymi równocześnie stosowanymi lekami. Taka analiza gwarantuje dobór leku zgodny z oczekiwaniami pacjenta i również ze zminimalizowanym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych.

Ważny w doborze leku jest wiek pacjenta ponieważ niektóre grupy leków cechują się częstszym występowaniem objawów niepożądanych u

pacjentów starszych w porównaniu z młodszą grupą wiekową. Dotyczy to między innymi NLPZ gdzie ryzyko gastro i nefropatii polekowej a także krwawień z przewodu pokarmowego zwiększa się u pacjentów powyżej 65 roku życia. Nie bez znaczenia jest także dobór leków u starszych mężczyzn u których występuje łagodny przerost gruczołu krokowego i zastosowanie w tej grupie chorych leków z komponentą cholinolityczną (środki rozkurczowe- Scopolan, antyhistaminiki 1 generacji) może spowodować wzmożenie objawów dysurycznych towarzyszących przerostowi oraz może ograniczyć skuteczność leków z grupy uroselektywnych blokerów receptora alfa 1 adrenergicznego (alfuzosyna, tamsulozyna, doksazosyna). U tych pacjentów w przypadku bólów brzucha, kolki nerkowej czy żółciowej zamiast butylobromku hioscyny warto zaproponować drotawerynę (No-Spa), która jest spazmolitykiem muskulotropowym pozbawionym efektu cholinolitycznego. Podobnie należy postąpić w przypadku doboru leku przeciwhistaminowego lub stosowanego w objawowym leczeniu przeziębienia i grypy w skład których zwykle wchodzi leki przeciwhistaminowe skuteczne w zwalczaniu infekcyjnego i alergicznego nieżyty nosa. Zamiast preparatów zawierających leki przeciwhistamino-

we pierwszej generacji (chlorfeniramina, bromfeniramina, dimetinden, doksyamina) obdarzone dodatkowo efektem cholinolitycznym powinny stosować się antyhistaminiki generacji drugiej pozbawione działania cholinolitycznego. Działanie antycholinergiczne może także zmieniać skuteczność leków przeciwartmicznych ograniczając ich skuteczność. Efekt cholinolityczny może także ograniczyć skuteczność leków mukolitycznych, mukokinetycznych i wykrztuśnych ze względu na ograniczanie przez cholinolityki ruchu rzęsek odgrywających ważną rolę w mechanizmie oczyszczania drzewa oskrzelowego z zalegającej wydzieliny. Cholinolityki zmieniają także charakter wydzieliny oskrzelowej czyniąc ją mniej uwodnioną, lepka i trudno odkrztuszalną.

Należy także unikać jednoczesowego podawania dwóch i więcej leków blokujących receptor H1 gdyż w takim przypadku nie obserwuje się synergizmu ich działania a jedynie dochodzi do konkurencji w zakresie wiązania z receptorem co prowadzi do nasilenia częstości występowania działań niepożądanych. Wynika z tego, że przed zastosowaniem u pacjenta leku przeciwhistaminowego należy upewnić się czy nie przyjmuje on innego antagonisty receptora H1. Aktywność blokującą receptor H1 posiadają nie tylko klasyczne antyhistaminiki ale również inne leki co należy uwzględnić podczas planowania terapii. Dotyczy to hydroksyzyny, która używana jest głównie jako lek uspokajający i nasenny, fenspirydu (Eurespal) posiadającego dodatkowo efekt przeciwwzpalny w układzie oddechowym oraz często stosowanej w warunkach polskich fenotiazyny – prometazyny (Diphergan, Polfergan) – co szczegółowo omówiono w rozdziale opisującym interakcje leków stosowanych w farmakoterapii chorób alergicznych.

Centralnie działające leki antyhistaminowe wykazują również komponentę przeciwkaszlową czego nie wolno pominąć u pacjentów leczonych mukolitykami i lekami wykrztuśnymi. W takim przypadku należy zastosować leki przeciwhistaminowe generacji drugiej (cetyryzyna, loratadyna), które o wiele słabiej penetrują do OUN. Podobnie należy uczynić u pacjentów leczonych z powodu zawrotów głowy betahistyną (Betaserc, Microser), która nasila przekaznictwo histaminergiczne w OUN a efekt leku może zostać ograniczony przez blokadę receptora H1 w OUN.

Często stosowaną grupą leków w ramach opieki farmaceutycznej są leki wykrztuśne i przeciwkaszlowe. W praktyce obserwuje się przypadki ich łącznego stosowania co w sposób oczywisty antagonizuje ich efekt terapeutyczny. Nie wolno zapominać, że dekstrometorfan jeden z częściej obecnie stosowanych leków przeciwkaszlowych wchodzi

również w skład złożonych preparatów stosowanych w objawowym leczeniu grypy i przeziębienia (Gripex, Tabcin impakt).

Jednak najczęstszym problemem z jakim zgłaszają się pacjenci do apteki i proszą farmaceutę o pomoc jest ból oraz gorączką. Na podstawie posiadanej wiedzy farmaceuta powinien zaproponować choremu lek najwłaściwszy i najbezpieczniejszy oraz dobrać go tak aby zminimalizować ryzyko niekorzystnych interakcji z innym przyjmowanymi przez pacjenta lekami.

Do dyspozycji mamy NLPZ a wśród nich najczęściej stosowane :

1. ibuprofen (Ibuprofen, Ibuprohm, Nurofen, Advil, Bolinet)
2. metamizol (Pyralgin)
3. diklofenak (Voltaren Acti, Voltaren, Diclac, Naklofen, Dicloberl, Majamil)
4. naproksen (Anapran, Aleve)

oraz paracetamol występujący pod różnymi nazwami firmowymi co może stanowić istotny czynnik ryzyka przedawkowania paracetamolu wynikający z nieświadomości pacjenta, który w jednym czasie może przyjąć kilka preparatów zawierających paracetamol.

NLPZ ograniczają skuteczność terapeutyczną licznych grup leków stosowanych w farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego, a głównie inhibitorów konwertazy angiotensyny, diuretyków pętlowych a także zmniejszają efekt hipotensyjny diuretyków tiazydowych. Jeżeli na podstawie wywiadu z pacjentem stwierdzimy, że przyjmuje którąś z wyżej wymienionych grup leków to jako lek przeciwbólowy lub przeciwgorączkowy powinniśmy polecić paracetamol.

Prace kliniczne. wskazują na możliwość wystąpienia oporności na działanie przeciwplytkowe małych dawek aspiryny (75-100 mg/dobę) u pacjentów przyjmujących równocześnie inne NLPZ a w szczególności ibuprofen. Jeżeli zatem pacjent przyjmuje aspirynę w dawkach przeciwplytkowych to w przypadku wystąpienia dolegliwości bólowych powinien zastosować również paracetamol.

Paracetamol jest także lekiem z wyboru u osób leczonych H2 blokerami i/lub inhibitorami pompy protonowej (PPI) z powodu schorzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego związanych z nadmiarem wydzielania kwasu. Wynika to z 2 przesłanek. Po pierwsze paracetamol nie wykazuje efektu drażniącego na przewód pokarmowy a zatem nie ogranicza skuteczności leków przeciwwydzielniczych. Po drugie większość NLPZ to pochodne słabych kwasów organicznych, które dobrze wchłaniają się w środowisku kwaśnym. Terapii H2 blokerami i PPI towarzyszy podniesienie pH w żołądku

co skutkuje zmniejszeniem wchłaniania NLPZ, ogranicza ich skuteczność i powoduje konieczność przyjmowania wyższych dawek tych leków a to z kolei nasila ich efekt ulcerogenny.

Pacjenta cierpiącego z powodu bólu należy także zapytać czy nie przyjmuje równocześnie innych NLPZ ponieważ w żadnym wypadku nie zaleca się ich kojarzenia ze względu na brak synergizmu ich działania terapeutycznego a potęgowanie ryzyka działań niepożądanych. Nieskuteczność NLPZ w terapii bólu może wynikać z charakteru bólu lub zbyt małej dawki stosowanego leku.

Warto pamiętać, że na rynku dostępne są także preparaty złożone zawierające oprócz NLPZ słabe opioidy, które mogą uzupełniać terapię NLPZ.

Ważną własnością NLPZ jest ich zdolność do wiązania z białkami a wysoki stopień powinowactwa do albumin indukuje zdolność do wypierania z połączeń z nimi innych leków posiadających również tą właściwość.

Ma to szczególnie znaczenie u pacjentów równocześnie leczonych pochodnymi sulfonilomocznika oraz doustnymi antykoagulantami, które mogą być wypierane z połączeń z białkami co nasila ich efekt działania oraz toksyczność.

Nie wszystkie NLPZ w równym stopniu wiążą się z białkami co należy uwzględnić przy doborze leku przeciwbólowego.

Paracetamol nie powinien być natomiast polecany kobietom przyjmującym doustne środki antykoncepcyjne gdyż ich składnik estrogenowy nasila glukuronidację paracetamolu a skutkiem tego jest skrócenie czasu jego działania co w naturalny sposób zachęca do przyjmowania wyższych dobowych dawek leku a to przekłada się na możliwość wzrostu toksyczności stosowanego leczenia.

W ostatnich latach zauważamy wzrost zużycia preparatów fluorochinolonów, nie zawsze jednak pamięta się że istotnym powikłaniem terapii tymi lekami może być neurotoksyczność objawiająca się wystąpieniem drgawek. Ryzyko to może być nasilone szczególnie u pacjentów przyjmujących NLPZ a w szczególności flurbiprofen, ibuprofen, ketoprofen i naproksen, natomiast jest minimalne przy stosowaniu diklofenaku i piroksykamu, które powinno się w takich przypadkach preferować.

Dla ograniczenia toksyczności a w szczególności gastrotoksyczności powinno się unikać preparatów NLPZ długo działających dla których jest ono znacznie wyższe niż w przypadku krótko działających a zatem przy doborze leku należy też uwzględnić czas jego działania.

Istotnym celem opieki farmaceutycznej jest maksymalizacja efektu terapeutycznego leków co można uzyskać poprzez odpowiedni dobór leku w zależności od charakteru objawów jakie zgłasza

pacjent. Dobrym przykładem takiego postępowania może być dobór leku przeciwbólowego w zależności od patogenetycznych uwarunkowań bólu. Jak już wspomniałem jedną z najczęstszych dolegliwości bólowych z jaką zgłaszają się pacjenci do apteki prosząc o poradę jest ból głowy. Przyczyny wystąpienia bólu głowy mogą być różnorodne i po to aby polecić pacjentowi najskuteczniejszy w danej sytuacji preparat powinno przeanalizować się z jakiego typu bólem mamy do czynienia.

Przy przeprowadzaniu wywiadu z pacjentem należy zwrócić uwagę jak długo trwa ból głowy i czy u pacjenta nie współistnieją schorzenia dodatkowe, które mogą być przyczyną jego wystąpienia np. nadciśnienie tętnicze, które niewłaściwie leczone może być przyczyną wystąpienia bólu głowy. Nie należy zapominać także o możliwości wystąpienia polekowego bólu głowy, który jest bardzo prawdopodobny u pacjentów przyjmujących nitraty, blokery kanału wapniowego oraz u osób nadużywających tabletek od bólu głowy zawierających fenacetynę.

Ciągły ból głowy trwający od kilku dni powinien stać się powodem skierowania pacjenta do lekarza w celu ustalenia jego przyczyny. Pilnym wskazaniem do konsultacji lekarskiej jest także nagle występujący ból głowy u pacjentek przyjmujących hormonalną antykoncepcję lub hormonalną terapię zastępczą gdyż jego powodem może być powikłanie zakrzepowe indukowane przez składową estrogeną tych preparatów.

W najczęściej występujących jednak przygodnych bólach głowy należy polecić lek z grupy NLPZ lub paracetamol. Według danych epidemiologicznych u około 12% populacji występują migrenowe bóle głowy. U znacznego odsetka tych chorych pojawiają się one ze znaczną regularnością utrudniając normalną aktywność życiową z uwagi na swoje nasilenie i dlatego stają się przyczyną poszukiwania przez pacjentów skutecznego leku przeciwbólowego.

Patomechanizm bólu, który występuje w migrenie ma lokalizację głównie obwodową i uczestniczą w nim naczynia tętnicze i nerwy. W trakcie jego wystąpienia można wyróżnić 3 fazy. W fazie pierwszej występuje skurcz tętnic odchodzących od tętnicy szyjnej wewnętrznej. W fazie drugiej dochodzi do rozkurczu naczyń z uczuciem charakterystycznego pulsowania w okolicach skroni, faza trzecia związana jest z wystąpieniem zapalenia neurogennego i towarzyszącym obrzękiem wokół naczyń. Powoduje to, że jedną ze skuteczniejszych grup leków będą NLPZ działające nie tylko przeciwbólowo ale także przeciwzapalnie. Dla skuteczności efektu przeciwbólowego bardzo istotny jest czynnik czasu czyli im szybciej lek rozpocznie swoje działanie tym jest skuteczniejszy, a zatem w rozwiniętym bólu głowy

powinno się polecać leki w formie płynnej lub tabletek rozpuszczalnych. U pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania NLPZ można polecać preparaty paracetamolu. Ze względu na patogenezę migrenowego bólu głowy, szczególnie w rozwiniętym napadzie warto kojarzyć NLPZ lub paracetamol z kofeiną co skutecznie zmniejsza komponentę bólu związaną z rozszerzeniem naczyń.

Migrenowemu bólowi głowy towarzyszą nudności i wymioty a także zaburzenia perystaltyki przewodu pokarmowego, które mogą utrudniać wchłanianie i ograniczać skuteczność leków podanych drogą doustną. Aby przeciwdziałać tym objawom łącznie z lekami przeciwbólowymi stosujemy leki przeciwwymiotne np. dimenhydrinat (Aviomarin), lub stosujemy leki złożone zawierające lek przeciwbólowy i przeciwwymiotny np. kwas acetylosalicylowy z metoklopramidem (Migpriv). Metoklopramid wykazuje nie tylko działanie przeciwwymiotne ale także poprawia upośledzoną w trakcie napadu migrenowego perystaltykę przewodu pokarmowego.

Duży procent pacjentów proszących o poradę farmaceutyczną stanowią pacjenci cierpiący z powodu choroby zwyrodnieniowej. Trzeba wiedzieć, że u chorych tych ból ma niewielką komponentę zapalną a zatem dla jego uśmierzania wystarczające jest podanie paracetamolu, którego stosowanie obarczone jest mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych szczególnie ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu ze stosowaniem NLPZ.

W bólach o znacznym nasileniu warto pamiętać o preparatach złożonych zawierających NLPZ lub paracetamol z kodeiną (Solpadeine, Efferalgan Codeine, Dafalgan Codeine, Antidol, Ardinex, Ascodan).

Równie częstą patologią z którą zgłaszają się pacjentki z prośbą o poradę w zakresie wyboru leku przeciwbólowego jest zespół bolesnego miesiączkowania.

Jest on przyczynowo związany z nadmierną koncentracją prostaglandyn w endometrium, a zatem najważniejszą metodą postępowania będzie zastosowanie NLPZ, które blokując syntezę prostaglandyn spowodują ograniczenia dolegliwości bólowych. W początkowej terapii zespołu można oprócz NLPZ zastosować drotawerynę (No-Spa), która ograniczy efekt proskurczowy zsintetyzowanych już prostaglandyn na działanie których nie mają wpływu NLPZ.

Należy także przypomnieć, że najważniejszym lekiem w przypadku bólu u kobiety ciężarnej i karmiącej jest paracetamol.

W chwili obecnej rośnie liczba osób leczonych statynami, które stosowane są nie tylko ze wskazań lipidowych ale także pozalipidowych z uwagi na ich plejotropowy mechanizm działania, który znalazł potwierdzenie w licznych badaniach klinicznych.

W ostatnich latach z rynku farmaceutycznego została wycofana jedna z najbardziej skutecznych statyn – ceriwestatyna, która w wyniku interakcji z innymi lekami była przyczyną wystąpienia miotoksyczności oraz mogła powodować rabdomiolizę.

U pacjentów stosujących te leki hipolipemiczne musimy pamiętać, że większość statyn, z wyjątkiem fluwastatyny jest metabolizowanych przy udziale CYP 3A4 i z tego też względu nie powinno się ich stosować równocześnie z lekami, które hamują aktywność CYP3A4. Leki te omówiono w rozdziale dotyczącym udziału izoenzymów cytochromu P450 w mechanizmach interakcji leków.

Należy także zwrócić uwagę na pacjentów uskarżających się na występowanie bólu mięśni, który może być pierwszym symptomem uszkodzenia mięśni indukowanego statynami.

Ostatnie lata spowodowały wzrost liczby kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną z uwagi na fakt, że jest to obecnie najskuteczniejsza metoda zapobiegania niepożądaney ciąży. Może to być jednak metoda nie w pełni skuteczna szczególnie w sytuacji równoczesnego przyjmowania antybiotyków, które będąc przyczyną dysbakteriozy, mogą zaburzać krążenie wątrobowo – jelitowe estrogenów a to może zmniejszać skuteczność antykoncepcyjną.

W przypadku konieczności stosowania antybiotyków należy bezwzględnie poinformować kobietę o konieczności stosowania w okresie antybiotykoterapii dodatkowej metody antykoncepcji.

Na dodatkowy aspekt interakcji leków zwróciły uwagę standardy Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego poświęcone zagadnieniom prewencji nagłej śmierci sercowej. Jak się okazuje w farmakoterapii stosuje się dość sporą grupę leków, które w wyniku działania hamującego na kanały potasowe w mięśniu sercowym powodują wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG a konsekwencją kliniczną tego faktu jest ryzyko wystąpienia arytmii typu torsade de pointes co w znacznym stopniu nasila ryzyko nagłej śmierci sercowej. To powikłanie polekowe jest na tyle poważne, że wymaga zwrócenia na nie szczególnej uwagi.

Dodatkową trudnością jest tutaj to, że leki wydłużające QT w zapisie EKG należą do różnych grup terapeutycznych a liczba ich z każdym rokiem staje się coraz dłuższa. Do leków których stosowanie niesie ze sobą największe ryzyko tego powikłania należą:

1. fluorochinolony- moksifloksacyna, sparfloksacy-
na
2. makrolidy- erytromycyna, klarytromycyna
3. neuroleptyki- chloropromazyna, klozapina, halo-
peridol, olanzapina, risperidon, tiorydazyna
4. leki przeciwdepresyjne- amitryptylina, fluoksety-
na, wenlafaksyna
5. leki przeciwhistaminowe- ebastyna, emedastyna,
mizolastyna
6. cisaprid

Planując racjonalną farmakoterapię należy unikać równoczesnego stosowania tych leków tak aby nie dochodziło do synergizmu działań niepożądanych.

Ostrożność należy również zachować w przypadku podawania pacjentowi leków wywołujących zaburzenia jonowe- hipokaliemia (diuretyki, glikokortykosterydy stosowane systemowo).

Jak ważny jest to problem niech obrazuje fakt, że wspomniane standardy formułują konkretne dyrektywy w tym zakresie tak aby zminimalizować ryzyko wystąpienia polekowych zaburzeń rytmu serca.

W szpitalach, przychodniach a także aptekach powinny być dostępne listy leków powodujących wydłużenie QT.

Należy bezwzględnie unikać jednoczesnego stosowania leków wydłużających QT o czym musi pamiętać farmaceuta podczas udzielania porad w ramach opieki farmaceutycznej.

Powinniśmy także unikać podawania leków blokujących metabolizm leków mogących wydłużać odstęp QT (cisaprid !).

Po przedstawieniu i przeanalizowaniu tych kilku wybranych z dużej ich ilości, ale najczęściej spotykanych interakcji leków trzeba podkreślić, że istnieją metody, które pozwalają na zminimalizowanie ryzyka ich wystąpienia. Należy

1. przeprowadzić wywiad z pacjentem dotyczący stosowanej farmakoterapii
2. przeprowadzić analizę stosowanych już leków z punktu ryzyka wystąpienia niekorzystnych interakcji
3. dobrać najwłaściwszy lek, zakładając minimalizację działań niepożądanych przy równoczesnej optymalizacji skuteczności terapii.

Wszystko to sprawi poprawę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, a farmaceucie i lekarzowi dostarczy wiele satysfakcji z uzyskanych wyników poprawy zdrowia pacjentów.

