

# Znaczenie interakcji leków w leczeniu nadciśnienia

## The Role of Drug Interaction in the Hypotensive Therapy

### Summary

Expansion of the drug interaction knowledge base continues at a rapid rate, especially because of recent focus on the mechanisms of the cytochrome P 450 family enzymes. The failure of hypotensive pharmacotherapy may be linked with pharmacokinetic interactions of 4 main groups of antihypertensive drugs.

**key words:** cytochrome P 450 isoenzymes, pharmacokinetic interactions, hypotensive drugs

*Arterial Hypertension* 2000, vol. 4, no 1, pages 47–52.

Interakcje leków, zwłaszcza typu farmakokinetycznego, są ważnym problemem współczesnej terapii. Liczba leków przepisywanych na recepty i uzyskiwanych bez recept dynamicznie wzrasta, zaś problem polipragmazji staje się zjawiskiem powszechnym. Leki są przepisywane przez kilku specjalistów równocześnie, bez kontroli nad całością terapii.

Ostatnio zwróciły uwagę dwa wydarzenia. Pierwszym z nich było niespodziewane wycofanie z użycia, dobrze zapowiadającego się leku hipotensyjnego — mibefradylu, który okazał się silnym inhibitorem izoenzymu cytochromu P 450 i powodował liczne, niebezpieczne interakcje z wieloma lekami. Wykazano również, że sildenafil (Viagra) niekorzystnie działa w połączeniu z azotanami, które do niedawna uważano za obciążone niewieloma poważnymi interakcjami. Sildenafil hamuje fosfodiesterazę (PDE 5) znajdującą się w męskich narządach płciowych, co powoduje silne, miejscowe uwalnianie tlenu azotu i doprowadza do

wzwołu. Niewielkie ilości PDE 5 znajdują się także w naczyniach krążenia ogólnego i jeśli wraz z sildenafilem w jakiegokolwiek postaci zostaną podane nitraty (nawet w maści lub transdermalnie) albo inne donory tlenu azotu, wówczas dochodzi do gwałtownego wzrostu NO w naczyniach, rozszerzenia naczyń i zapaści. Sądzi się, że niektóre spośród zgonów przypisywanych działaniu sildenafilu mogły być następstwem połączenia obu leków. Dziś wiadomo, że w czasie do 24–48 h po przyjęciu sildenafilu nie można stosować nitratów, nawet jeśli, na przykład w związku z aktywnością seksualną, wystąpi ból wieńcowy.

Interakcje leków dzielimy na pożądane i niepożądane, każde z nich mogą być farmakodynamiczne, farmakokinetyczne i mieszane. Lekarze praktycy orientują się, na ogół dobrze, w interakcjach typu farmakodynamicznego, natomiast znacznie słabiej zdają sobie sprawę z interakcji farmakokinetycznych.

Interakcje farmakokinetyczne zachodzą wówczas, gdy jeden lek (*praecipitant drug* — sprawca) wpływa na kinetykę drugiego leku (*object drug* — poszkodowany). Niekiedy oba leki wpływają na siebie wzajemnie.

Kinetyka leku w organizmie składa się z kilku faz, z których najważniejsze to: wchłanianie, dystrybucja, metabolizm i wydalanie (tab. I). Interakcje mogą występować w każdej z faz [1].

### Wchłanianie

Podczas procesu wchłaniania wiele leków i substancji zmienia kinetykę innych leków. Można przyjąć, że *antacida* utrudniają wchłanianie leków kwaśnych. Leki prokinetyczne (metoklopramid, cyzapryd, erytromycyna), przyspieszając pasaż jelitowy, zmniejszają absorpcję wszystkich równocześnie podanych leków. Kaolin, pektyny i niektóre kationy ( $Mg^+$ ,  $Al^+$ ,  $Ca^+$ ) wiążą pewne leki, zwłaszcza antybiotyki, utrudniając ich wchłanianie. Sposobem na tego typu interakcje jest podawanie poszczególnych leków w odstępie czasowym.

Adres do korespondencji:  
prof. dr hab. med. Halina Adamska-Dyniewska  
Zakład Farmakologii Klinicznej Instytutu Medycyny Wewnętrznej  
Wojskowa Akademia Medyczna w Łodzi  
Szpital im. dr. W. Biegańskiego  
ul. Kniaziewicza 1/5, 91–347 Łódź  
tel./faks: (042) 651–10–59

**Tabela I** Etapy farmakokinetyki leku podanego *per os*  
**Table I** Pharmacokinetic stages of orally given drugs

<b>Absorpcja</b>	
Biodostępność	
— lek lipofilny, dobrze wchłaniany	
— lek hydrofilny, słabiej wchłaniany	
<b>Dystrybucja</b>	
wiązanie z białkami	
<b>Metabolizm</b>	
— w ścianie jelita	
— wątrobowy	
efekt pierwszego przejścia	
I faza	— oksydacja, hydroksylacja i inne; lek lipofilny → hydrofilny (może być wydany przez nerki)
II faza	— sprzężanie z kwasem glukuronowym, siarkowym i innymi; lek sprzężony nie ulega reabsorpcji w kanalikach nerkowych

Wchłanianie digoksyny może być zaburzone przez obecność w jelicie *Eubacterium lentum*. Niekiedy sa-profit ten rozkłada digoksynę w całości, co bywa mylnie oceniane jako nieskuteczność glikozydu.

## Dystrybucja

Znaczący wpływ na rozprzestrzenianie leku w organizmie ma jego wiązanie z białkami. Tylko lek wolny, niezwiązany z białkami, jest czynny farmakologicznie. Białkami wiążącymi leki są głównie albuminy i  $\alpha_1$ -kwaśna glikoproteina, która jest białkiem ostrej fazy.

W zawale serca, po operacjach, w ostrych stanach zapalnych i zranieniach pula wolnego (czynnego) leku zwiększa się pod wpływem niedoboru albumin oraz zmniejsza w wypadku nadmiaru  $\alpha_1$ -kwaśnej glikoproteiny. W tych stanach może się okazać, że dotychczas właściwa dawka leku, na przykład przeciwpadaczkowego, stanie się zbyt duża (niedobór albumin) lub zbyt mała (związanie z  $\alpha_1$ -kwaśną glikoproteina, której ilość znacząco wzrasta, np. podczas zawału serca lub po operacji). Leki silnie wiążące się z białkami (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) mogą wypierać inne leki z tych połączeń.

## Wydalenie nerkowe

Leki współzawodniczą podczas wydalania nerkowego, jeśli w grę wchodzi ten sam mechanizm

transportu czynnego. Na przykład, łączne zastosowanie probenecidu z penicyliną powoduje znaczny wzrost stężenia antybiotyku we krwi, gdyż jest on powoli wydalany przez nerki. Taka interakcja może być pożądana i bywa wykorzystywana w celu nasilenia działania penicyliny.

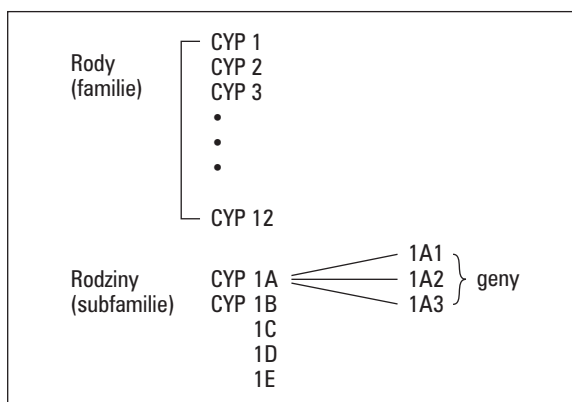
Najwięcej potencjalnie groźnych interakcji farmakokinetycznych zależy od zmian metabolizmu wątrobowego. Interakcje te można przewidywać na podstawie znajomości działania poszczególnych izoenzymów cytochromu P 450. Pozwala to na systemowe ujęcie zagadnienia interakcji i ocenę potencjalnych zagrożeń, zanim wystąpią rzeczywiste powikłania.

## Metabolizm wątrobowy

Metabolizm wątrobowy składa się z dwóch faz. Faza I odpowiada za takie przekształcenie leku, aby stał się on bardziej polarny, z lipofilnego przekształcił się w hydrofilny, mógł być wydany przez nerki oraz by zostały wprowadzone grupy funkcjonalne, które umożliwiają procesy II fazy [10]. Reakcje I fazy obejmują oksydację, hydroksylację, dealkilację, epoksydację i inne (tab. I).

Metabolizm II fazy polega na sprzężaniu cząsteczki z resztami kwasu glukuronowego, siarkowego i z aminokwasami. Związki te nie wchłaniają się zwrótnie w kanalik nerkowym, co istotnie przyspiesza proces wydalania przez nerki.

Cytochrom P 450 (superfamilia) jest układem genów kodujących metabolizm jelitowo-wątrobowy (ryc. 1). Składa się z wielu izoenzymów (CYP), które zgrupowano w 12 rodów (familii) oznaczonych liczbami arabskimi, przy czym u człowieka 70% sub-



**Rycina 1.** Cytochrom P<sub>450</sub> (superfamilia) czyli układ genów kodujących metabolizm wątrobowo-jelitowy

**Figure 1.** Cytochrom P<sub>450</sub> system — a superfamily of genes encoding entero-hepatic metabolism

**Tabela II** Najważniejsze izoenzymy cytochromu P<sub>450</sub> biorące udział w metabolizmie leków**Table II** The most important isoenzymes of cytochrom P<sub>450</sub> taking part in drug metabolism

CYP 1A2	CYP 2D6
CYP 2C9	CYP 2E1
CYP 2C19	CYP 3A4

stancji rozkładają pierwsze 3 z nich. Rody składają się z rodzin oznaczanych kolejnymi literami, a te z poszczególnych genów, których w rodzinie może być od kilku do kilkudziesięciu i które są oznaczane liczbami arabskimi [3, 4].

W metabolizmie leków i innych substancji obcych dla organizmu człowieka bierze udział 6 głównych izoenzymów (tab. II). Lek, który jest substratem, inhibitorem lub stymulatorem danego izoenzymu, może wchodzić w interakcje z każdym innym lekiem, podlegającym danemu izoenzymowi jako substrat, inhibitor lub stymulator (tab. III i IV). Szczególnie niebezpieczne jest łączenie inhibitorów izoenzymów z innymi lekami przypisanymi do danego izoenzymu.

Leki hipotensyjne są metabolizowane głównie przez izoenzym CYP 3A4 i CYP 2D6 (tab. III i IV).

**Tabela III** izoenzym CYP 3A4**Table III** Isoenzyme CYP 3A4

Substraty		Induktory	Inhibitory	Substancje modelowe
<b>Antagoniści wapnia</b>	<b>Inne</b>	Ryfampicyna	Cymetydyna	Kortyzol
Nifedypina	Cyklosporyna A	Barbiturany	Ranitydyna	Nifedypina
Niludypina	Warfaryna	Deksametazon	Sok grejfrutowy	Dapson
Nimodypina	Kodeina	Karbamazepina	Erytromycyna	Midazolam
Felodypina	Etylmorfina	Fenytoina	Ketokonazol	
Diltiazem	Cyklofosfamid	Gryzeofulwina	Itrakonazol	
<b>Statyny</b>	Sulfametoksazol	Glutetymid	Troleandomycyna	
Lowastatyna	Dekstrometorfan	Prymidon	Fluoksetyna	
Symwastatyna	Tamoksyfen		Werapamil	
Atorwastatyna	Dapson	CYP 3A4 jest bardzo podatny na indukcję	Diltiazem	
Cerywastatyna	Erytromycyna		Klarytromycyna	
Prawastatyna*	Sibutramina		Cyklosporyna	
<b>Leki antyarytmiczne</b>	Astemizol		Indinawir	
Lidokaina	Cyzapryd		Ritonawir	
Dizopiramid	Loratadyna		Sakwinawir	
Chinidyna	Midazolam		Propoksyfen	
<b>Hormony steroidowe</b>	Takrolimus		Mikonazol	
17 $\beta$ -estradiol	Ergotamina		Mibefradyl	
17 $\alpha$ -etynelestradiol	Alfentanyl		Fluwoksamina	
Progesteron	Karbamazepina		Danazol	
Androgeny	Triazolam			
Kortyzol				

\* w niewielkim stopniu

## Leki $\beta$ -adrenolityczne

Leki  $\beta$ -adrenolityczne ( $\beta$ -blokery) są rozkładane przez CYP 2D6, jednak trzeba odróżnić ich typ lipofilny, metabolizowany intensywnie, który wchodzi w liczne interakcje z lekami rozkładanymi przez ten sam izoenzym, od hydrofilnego — mało aktywnego metabolicznie.

Najsilniej lipofilnym  $\beta$ -blokerem jest propranolol. Lek ten jest metabolizowany nie tylko przez CYP 2D6, lecz także przez CYP 1A2 i 2C19, co istotnie zwiększa możliwość interakcji. Poza tym leki modyfikujące wątrobowy przepływ krwi, jak cymetydyna i lidokaina, spowalniają metabolizm propranololu (tab. III). Hydralazyne zwiększa stężenie propranololu o 300%, lidokaina i chinidyna o 100%, a cymetydyna o 50% [2].

## Antagoniści wapnia

Antagoniści wapnia to grupa leków metabolizowana przez CYP 3A4, czyli przez izoenzym wyjątkowo obciążony (tab. IV). Wiele leków hamuje ten izoenzym (cymetydyna, fluoksetyna, ketokonazol) i dla wielu grup leków CYP 3A4 jest substratem.

Antagoniści wapnia wchodzi w interakcje z hormonami steroidowymi, cyklosporyną A, kodeiną, statyną-

**Tabela IV** Izoenzym CYP 2D6

**Table IV** Isoenzyme CYP 2D6

Substraty		Induktory	Inhibitory	Substancje modelowe
<b>Leki przeciwdepresyjne</b> Amitryptylina Klomipramina Dezypramina Nortryptylina Fluoksetyna Chloropromazyna	<b>Leki antyarytmiczne</b> Enkainid Flekainid Propafenon Sparteina  <b>Inne</b> Kodeina Debryzochina Dekstrometorfan Etylomorfina Perheksylina Morfina Tramadol	CYP 2D6 jest wysoce oporny na indukcję	Chinidyna Cymetydyna Ranitydyna Propafenon Propoksyfen Ritonawir Paroksetyna Tiorydazyna Fluoksetyna Amiodaron	Debryzochina Sparteina Dekstrometorfan Metoprolol  Bardzo szybcy metabolizery 1% Powolni metabolizery 5–10%
<b>Neuroleptyki</b> Haloperydol Perfenazyna Tiorydazyna Zuklopentyksol				
<b>β-blokery</b> Alprenolol Propranolol Metoprolol Tymolol				

**Tabela V** Niepożądane interakcje β-blokerów

**Table V** Undesired β-blockers interactions

Leki	Interakcje niepożądane farmakokinetyczne	Interakcje niepożądane farmakodynamiczne
<b>β-blokery lipofilne</b> Propranolol, metoprolol, alprenolol i inne, które są intensywnie metabolizowane w wątrobie, wchodzą łatwo w interakcje: — z lekami metabolizowanymi przez ten sam izoenzym (CYP 2D6, 1A2, 2C19), — z lekami modyfikującymi przepływ wątrobowy (lidokaina, cymetydyna i inne), — z induktorami (fenobarbiton, ryfampicyna, dym tytoniowy, alkohol)	Debryzochina (↑ C β-blokerów)  <b>Leki antyarytmiczne</b> Lidokaina, chinidyna (↑ C propranolu o 100%), propafenon, enkainid, flekainid, sparteina, amiodaron (↑ C β-blokerów)  <b>Antagoniści wapnia</b> — Nifedypina (↑ C nifedypiny, ↓ C propranolu) Nisoldypina,  <b>Hydralazyna</b> (↑ C propranolu o 300%, ↑ C metoprolu o 50%, ↑ C oksyprenololu u wolnych acetylatorów)  <b>Neuroleptyki</b> Haloperidol, tiorydazyna, diazepam,	<b>Leki antyarytmiczne</b> Chinidyna, dizopiramid, propafenon i in.  <b>Antagoniści wapnia</b> Werapamil, diltiazem  <b>Anestezja</b> Głównie z propranolem (malignant hipertermia, hipotonia) felodypina (↓ C propranolu)  <b>Niesteroidowe leki przeciwzapalne</b> Indometacyna, sulindak, diklofenak i in. (osłabienie działania hipotensyjnego β-blokera)  <b>Leki przeciwcukrzycowe</b> Glibenklamid (propranolol, acebutolol → silna hipoglikemia)  Klonidyna (+ β-blokery nieselektywne → zniesienie działania β-blokera, wzrost ciśnienia ( <i>rebound phenomenon</i> ))
<b>β-blokery hydrofilne</b> Wykazują znacznie mniej interakcji niż lipofilne	<b>Leki przeciwdepresyjne</b> Amitryptylina, klomipramina, dezypramina, nortryptylina, fluoksetyna — ↑ C β-blokerów  <b>Leki anty-HIV</b> Ritonawir  <b>Leki gastrologiczne</b> Cymetydyna (↑ C propranolu o 50%) ranitydyna — słaba interakcja  <b>Leki przeciwbólowe</b> Paracetamol (↑ C propranolu)	

C — stężenie w surowicy

**Tabela VI** Ważne farmakokinetyczne interakcje niepożądane leków hipotensyjnych**Table VI** Main undesired pharmacokinetic interactions of hypotensive drugs

Leki hipotensyjne	Leki wchodzące w interakcje
<b>Antagoniści wapnia</b>	Statyny, sok grejpfrutowy, flawonoidy, leki przeciwpadaczkowe, hormony steroidowe, warfaryna, cymetydyna, ketokonazol, cyklosporyna A, erytromycyna
<b><math>\beta</math>-blokery</b> Głównie lipofilne: Propranolol Metoprolol	Leki antyarytmiczne, kodeina, cymetydyna, amiodaron, hydralazyna, chinidyna, neuroleptyki, leki przeciwdepresyjne, erytromycyna, cyprofloksacyna
<b><math>\beta</math>-blokery hydrofilne</b>	Znikome interakcje
<b>Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE)</b>	Związki litu, cyklosporyna A, diuretyki sodopędne i oszczędzające potas, niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>Diuretyki</b>	Inhibitory ACE w odpowiednich dawkach wywołują interakcję pożądaną, w zbyt dużych dawkach — niepożądaną

mi i wieloma innymi lekami. Cztery główne statyny (atorwastatyna, symwastatyna, lowastatyna i cerywastatyna) mogą wchodzić w interakcje z lekami rozkładanymi przez CYP 3A4 [5–9]. Przykładowo, połączenie lowastatyny z itrakonazolem powoduje 20-krotny wzrost stężenia lowastatyny we krwi, co prowadzi do ciężkich powikłań w postaci miopatii, a nawet rhabdomyolizy. Podobne skutki może dać połączenie tej i pozostałych statyn z erytromycyną, ketokonazolem, diltiazemem, a także z sokiem grejpfrutowym. Sok pomarańczowy nie wywołuje interakcji. Prawastatyna jest również rozkładana przez CYP 3A4, chociaż w niewielkim stopniu, ze względu na swoją hydrofilność. Tylko syntetyczna statyna, jaką jest fluwastatyna, podlega metabolizmowi przez CYP 2C9, który jest izoenzymem o mniejszym zasięgu działania.

Znajomość sposobu metabolizowania statyn pozwala na odpowiednie kojarzenie z lekami hipotensyjnymi.

### Inhibitory konwertazy angiotensyny i diuretyki

W przeciwieństwie do antagonistów wapnia i  $\beta$ -blokerów, dwie inne grupy leków hipotensyjnych: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i diuretyki są dość bezpieczne pod względem potencjalnych interakcji typu metabolicznego. Inhibitory konwertazy angiotensyny wywołują niepożądane interakcje z solami litu, cyklosporyną A i z dużymi dawkami niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Skojarzenie inhibitorów ACE i diuretyków w odpowiednich dawkach jest pożądaną pod względem farmakodynamicznym (m.in. nasilenie działania hipotensyjnego, wpływ oszczędzający potas) lub niepożądaną, gdy dawki są zbyt duże (znaczne niedociśnienie).

Inhibitory ACE i diuretyki mogą być łączone także z innymi lekami hipotensyjnymi bez obawy interakcji typu metabolicznego (tab. VI).

Dodatkową komplikacją jest polimorfizm genetyczny. Osoby z uwarunkowanym genetycznie powolnym metabolizowaniem w obrębie danego izoenzymu są szczególnie podatne na powikłania wynikające z kojarzenia leków. W populacji kaukaskiej obserwuje się osoby cechujące się powolnym metabolizowaniem (*poor metabolizers*) w ramach CYP 2C19 (3%), CYP 2C9 (2–6%) i CYP 2D6 (5–10%).

Staranny dobór leków w terapii skojarzonej jest szczególnie istotny w wypadku osób wykazujących polimorfizm genetyczny.

W celu poprawy skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej wprowadzono stałe kombinacje małych dawek leków hipotensyjnych (*fixed low dose combinations*) o sprawdzonym działaniu. W grupie leków obniżających ciśnienie tętnicze najczęściej są to połączenia ACE bądź diuretyków z innymi lekami hipotensyjnymi. Dowolne pomnażanie liczby różnych leków, stosowanych równocześnie bez odpowiedniej kontroli, nie może być uznane za racjonalne.

### Streszczenie

Ostatnie lata przyniosły znaczny postęp wiedzy na temat interakcji leków, w tym zwłaszcza pochodzenia metabolicznego, związany z rolą izoenzymów cytochromu P 450. W pracy przedstawiono możliwość niepożądanych interakcji farmakokinetycznych czterech głównych grup leków hipotensyjnych.

**słowa kluczowe:** izoenzymy cytochromu P 450, interakcje farmakokinetyczne, leki hipotensyjne  
*Nadciśnienie Tętnicze* 2000, tom 4, nr 1, strony 47–52.

## Piśmiennictwo

1. Adamska-Dyniewska H. (red.): Terapia monitorowana. Wydział Nauk Medycznych PAN, Wydawnictwo TTM, Łódź 1994.
2. Cruickshanks J., Prichard B.: Beta-blockers in clinical practice. 2-nd ed. Edingburgh, Churchill Livingstone 1994.
3. Gawrońska-Szklarz B.: Klasyfikacja enzymów mikrosomalnych cytochromu P450. *Probl. Terapii Monitorowanej* 1995, 6, 158–164.
4. Hansten P.: Understanding drug-drug interactions. *Science Med.* 1998, 5, 16–25.
5. Kantola T., Kivisto K., Neuvonen P.: Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin. Pharmacol. Therap.* 1998, 63, 397–405.
6. Morales A., Gingell C., Collins M. i wsp.: Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRA™) in the treatment of erectile dysfunction. *Intern. J. Impotent. Res.* 1998, 10, 69–74.
7. Mück W., Ochmann K., Rohde G. i wsp.: Influence of erythromycin pre co-treatment on single-dose pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1998, 53, 460–473.
8. Neuvonen P., Kantola T., Kivisto K. i wsp.: Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP 3A4 inhibitor itraconazole. *Clin. Pharmacol. Therap.* 1998, 63, 332–341.
9. Sachse R., Ochman K., Rohde G. i wsp.: The effect of omeprazole pre- and cotreatment on cerivastatin absorption and metabolism in man. *Intern. J. Clin. Pharmacol. Therap.* 1998, 36, 517–520.
10. Szutowski M.: Reakcje I fazy metabolizmu leków. *Probl. Terapii Monitorowanej* 1997, 8, 143–150.