

## LECZYĆ BEZPIECZNIEJ

# Istotne interakcje leków kardiologicznych — wprowadzenie

Począwszy od pierwszego numeru pisma, będą w nim publikowane cykle opracowań dotyczących problemów, które w codziennej praktyce pojawiają się stosunkowo rzadko i dlatego co pewien czas wymagają przypomnienia.

Jedną z takich pozycji będą krótkie artykuły dotyczące wartych przypomnienia interakcji leków stosowanych w chorobach układu krążenia. Wybór głównego źródła przedstawianych opracowań [*Stockley Drug Interactions*. Ivan Stockley (red.). Pharmaceutical Press, London 2002] nie jest przypadkowy. Jest to sprawdzona publikacja, wielokrotnie wydana w Wielkiej Brytanii i od lat służąca tamtejszym lekarzom jako źródło praktycznych, klinicznych informacji na temat wszystkich istotnych interakcji leków. Ponadto, przygotowano ją zgodnie z zasadami praktyki medycznej opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*) — zawiera omówienie dostępnych w piśmiennictwie badań dotyczących każdej z wymienionych w książce interakcji. Zgodnie z tematem przewodnim pisma i własnym doświadczeniem w kolejnych numerach autorzy będą przybliżać wybrane, wymagające szczególnej uwagi zestawienia leków. Na pewno zostaną także uwzględnione propozycje Czytelników w tym zakresie (chsin@viamedica.pl).

Poniżej przedstawiono kilka uwag na temat zjawiska interakcji oraz trudności związanych z jego analizą.

### CZYM JEST ZJAWISKO INTERAKCJI?

O interakcji dwóch leków mówi się wtedy, gdy efekt działania jednego z nich zmienia się (tj. nasila się lub słabnie) pod wpływem podania drugiego. Skutki interakcji mogą być pożądane, korzystne. Tak się dzieje na przykład w wypadku jednoczesnego stosowania diuretyków i leków przeciwnadciśnieniowych z innych grup, co powoduje potencjalizację efektu hipotensyjnego niemożliwą do osiągnięcia wyłącznie poprzez zwiększenie dawki leku podawanego w monoterapii. Interakcje niepożądane, wymagające ostrożnej kontroli terapii lub nawet modyfikacji dawek, ze względu na różnorodne mechanizmy i wpływ cech osobniczych (w tym wariantów genetycznych) sprawiają lekarzom na co dzień najwięcej kłopotu.

U podłoża obu typów reakcji, zarówno korzystnych, jak i niepożądanych, leżą niekiedy zupełnie nieznanne lub nietypowe mechanizmy. Najczęściej jednak są to powtarzające się, czasem dobrze zbadane mechanizmy, z których najistotniejsze zestawiono w tabeli 1.

**Tabela 1. Najważniejsze poznane mechanizmy interakcji leków**

#### **Interakcje farmakokinetyczne**

- Dotyczące absorpcji leków:
  - zmiany pH w żołądku
  - tworzenie kompleksów (np. adsorpcja, chelatowanie)
  - zmiany motoryki przewodu pokarmowego
  - zespół złego wchłaniania (powoduje go np. neomycyna, upośledzając wchłanianie digoksyny i penicyliny V)
- Dotyczące wiązania z białkami
- Dotyczące metabolizmu leków:
  - indukcja enzymów (przyspieszenie metabolizmu
  - zazwyczaj osłabienie efektu aktywnego leku)
  - inhibicja enzymów (zazwyczaj nasilenie działania aktywnego leku)
  - polimorfizm izoenzymów cytochromu P450 (w tym izoenzymu CYP2D6 metabolizującego m.in.: niektóre leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne, amiodaron, flekainid, meksyletynę, metoprolol, oksprenolol, timolol)
  - upośledzenie przepływu krwi przez wątrobę
- Dotyczące wydalania leku:
  - zmiany pH moczu
  - kompetycja w zakresie aktywnego wydalania w kanalikach nerkowych
  - zmiany perfuzji nerek
  - zmiany krążenia wątrobowo-jelitowego leków wydalanych z żółcią (np. przyspieszenie eliminacji i zmniejszenie skuteczności leku antykoncepcyjnego podczas stosowania penicyliny lub tetracykliny)
  - interakcje z glikoproteiną P, pełniącą funkcję pompy służącej do przemieszczania leku na zewnątrz komórki w błonach niektórych komórek

#### **Interakcje farmakodynamiczne**

- Działanie addytywne, synergistyczne lub toksyczność zsumowana
- Działania antagonistyczne
- Interakcje wynikające ze zmienionych mechanizmów transportu
- Interakcje związane z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej

## **CZĘSTOŚĆ INTERAKCJI W PRAKTYCE**

Nawet dobrze poznane i stosunkowo często opisywane w piśmiennictwie interakcje nie wystąpią u znacznej większości identycznie leczonych chorych. Wnikliwa analiza piśmiennictwa na temat częstości istotnych klinicznie interakcji może jednak wywołać zaskoczenie — podane liczby, w zależności od badanej populacji, liczebności próby, dodatkowych kryteriów włączenia (np. liczba przyjmowanych leków, chorzy hospitalizowani lub leczeni ambulatoryjnie) są tak rozbieżne (od ok. 2% do kilkudziesięciu procent chorych), że na tej podstawie nie sposób się zorientować, jaka jest rzeczywista skala zjawiska. Analizując przyczyny takich rozbieżności, warto pamiętać, że jest to sfera badań podlegająca trudnym do oszacowania ograniczeniom. Należą do nich między innymi: brak jednolitych zasad dotyczących zgłaszania przypadków interakcji odpowiednim instytucjom, nadmiar obowiązków lekarskich i wynikające z niego zubożenie, a także obawa przed odpowiedzialnością. Zdarza się, że skutki interakcji pozostają nierozpoznane lub pacjent ich nie sygnalizuje i często po prostu przestaje przyjmować lek, nie informując o tym lekarza.

Precyzyjne określenie częstości zjawiska interakcji nie jest zatem możliwe. Nawet jeśli najbardziej zbliżone do rzeczywistych są wartości najniższe spośród podawanych w piśmiennictwie, to — zważywszy na liczbę codziennie wystawianych recept i leków wydawanych z aptek — grupa pacjentów doświadczających istotnych klinicznie skutków interakcji jest na tyle duża, że stanowi realny problem każdego praktykującego lekarza.

Opracowanie: Dział naukowy Via Medica