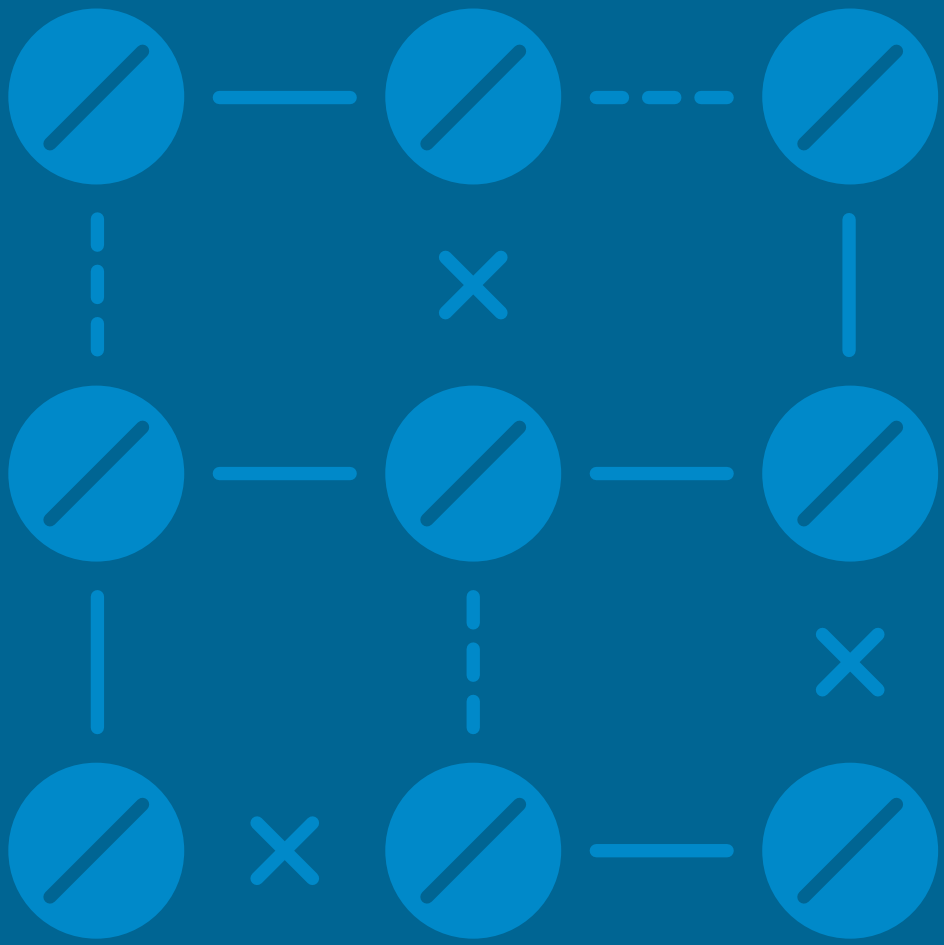
wydawnictwo farmaceutyczne

ISTOTNE INTERAKCJE LEKÓW
PRAKTYCZNY PRZEWODNIK

REDAKCJA
PAWEŁ KONRAD TUSZYŃSKI

WYDANIE II (2025)



ISTOTNE INTERAKCJE LEKÓW
PRAKTYCZNY PRZEWODNIK

Redakcja
Paweł Konrad Tuszyński

wydawnictwo farmaceutyczne

WYDANIE II (2025)

Istotne interakcje leków

Praktyczny przewodnik

Redaktor naukowy:
mgr farm. Paweł Konrad Tuszyński
dyrektor ds. naukowych 3PG

Skład DTP i okładka:
Natalia Janeczko

Koordynator projektu:
Kinga Milczarska

Ze względu na stały postęp w naukach medycznych lub odmienne opinie na temat leczenia, jak również możliwość wystąpienia błędu, Wydawca prosi, aby w trakcie podejmowania decyzji terapeutycznej uważnie oceniać informacje zamieszczone w niniejszej książce, zwłaszcza dotyczące leków nowych lub rzadko stosowanych. Informacje dotyczące praktycznego stosowania leków odpowiadają poziomowi aktualnej wiedzy medycznej. Za dawkowanie i sposób podawania leków jest odpowiedzialny użytkownik. Prosimy zapoznać się z informacjami producenta przed zastosowaniem lub rekomendacją leku. Nazwy handlowe są prawnie chronione, nawet wówczas, gdy nie zostały specjalnie oznaczone. Dzieło w całości jest chronione prawem autorskim. Żadna z części tej książki nie może być w jakiejkolwiek formie publikowana bez uprzedniej zgody Wydawcy.

Wydawca:

Wydawnictwo Farmaceutyczne sp. z o.o.
z siedzibą pod adresem
ul. Lipowa 3/217
30-702 Kraków

Zamówienia hurtowe i detaliczne:

www.wydawnictwo.farm

ISBN: 978-83-66756-97-7
Wydanie II, Kraków, 2025

REDAKTOR NAUKOWY

mgr farm. **Paweł Konrad Tuszyński**

ZESPÓŁ AUTORSKI

mgr farm. **Paweł Konrad Tuszyński**

mgr farm. **Effiom Uman-Ntuk**

mgr farm. **Magdalena Michniewska**

dr n. med. **Elżbieta Żmudzka**

dr n. med. **Karolina Matyjaszczyk-Gwarda**

mgr farm. **Barbara Żołna**

mgr farm. **Robert Radziszewski**

mgr farm. **Urszula Trybulska**

mgr farm. **Milena Januszek**

mgr farm. **Joanna Kijewska**

dr n. farm. **Marek Ellnain**

mgr farm. **Dorota Będkowska**

mgr farm. **Justyna Zagórska**

mgr farm. **Roksana Cimała**

mgr farm. **Miłosz Różański**

dr n. farm. **Dorota Wróblewska**

mgr farm. **Katarzyna Lisiecka**

mgr farm. **Kamila Czora-Poczwardowska**

dr n. farm. **Joanna Rychtyk**

mgr farm. **Joanna Smagacz**

mgr farm. **Mariola Zemła**

mgr farm. **Marlena Bojarska**

mgr farm. **Karolina Lejwoda**

mgr farm. **Michał Dąbrowski**

SPIS TREŚCI

Przedmowa do wydania I 16

Przedmowa do wydania II 17

1 **Klasyfikacja ryzyka interakcji** 18

2 **Rodzaje interakcji** 19

Interakcje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne 19

Synergizm addycyjny i hiperaddycyjny oraz antagonizm 19

Statyny i fibraty case study 20

Czym jest biodostępność i co oznacza „zwiększenie ekspozycji na lek”? 20

3 **Istotność interakcji** 22

Istotność kliniczna interakcji 22

Czy interakcja jest tylko teoretyczna, czy jednak znane są przypadki pacjentów, u których wystąpiła? 22

Czy skutki ewentualnej interakcji są poważne? 22

Przy jakiej dawce interakcja występuje? 23

Jakiej postaci leku dotyczy? 23

Kogo dotyczy interakcja? 23

Wiek pacjenta 23

Okoliczności 24

Stan zdrowia chorego 24

Różnice międzyosobnicze 24

Kolejność stosowania leków w kontekście oceny ryzyka interakcji 24

Case study – lewotyroksyna + warfaryna . 24

Scenariusz 1. Lewotyroksynę pacjent już stosuje, a warfarynę wykupuje pierwszy raz 24

Scenariusz 2. Warfarynę pacjent już stosuje, a lewotyroksynę wykupuje pierwszy raz 24

Scenariusz 3. Oba leki dopiero wykupuje 25

Scenariusz 4. Oba leki są już stosowane . 25

4 **Częstość występowania interakcji leków** 26

Różnica między interakcją potencjalną a rzeczywistą 26

Odsetek interakcji leków 27

Interakcje leków w praktyce klinicznej 28

5 **Perspektywa farmaceuty i lekarza** 30

Kiedy doświadczenie lekarza to za mało 30

Statystyczny punkt widzenia 30

Case study - recepta z ambulatorium 30

Jak poznać wszystkie istotne interakcje? 31

Rola techników farmaceutycznych 31

W jakiej sytuacji kontaktować się z lekarzem? 31

Scenariusz 1. Recepta od ginekologa 31

Scenariusz 2. Recepta od dermatologa . . 31

Scenariusz 3. Recepta od stomatologa . . 32

Zgłaszając problem, proponuj rozwiązanie . . . 32

Jak nie wejść w konflikt z lekarzem? 32

Case study – dwa NLPZ 32

Jak nie powinna wyglądać rozmowa? 32

Jak powinna wyglądać rozmowa? 32

Czym właściwie jest interwencja? 33

Zasady bezkonfliktowej interwencji farmaceuty 33

6 **Źródła wiedzy o interakcjach** 34

Polskie analizatory interakcji 34

Charakterystyka produktu leczniczego 34

Źródła amerykańskie a europejskie 34

7 **Niekorzystne efekty interakcji leków** . 36

Krwawienia z przewodu pokarmowego 36

Hiponatremia 38

Hiperkaliemia 38

Zespół długiego QT 39

Spadek ciśnienia 39

Hipotonia ortostatyczna 40

Przełom nadciśnieniowy 40

Rabdomioliza 41

Ostre uszkodzenie nerek 41

Ośrodkowy zespół antycholinergiczny 42

Zespół serotoninowy 42
Złośliwy zespół neuroleptyczny 43

8 **Izoenzymy CYP450** 47
Cytochrom P450 47
Specyficzność CYP 47
Metabolizm leków 48
Interakcje leków a CYP-450 48
Polimorfizm izoenzymów 48
Tabele CYP 49
Jak korzystać z tabeli? 49

9 **Leki zaburzające kontrolę glikemii** 56
Wpływ obecności cukru w lekach na kontrolę glikemii 56

10 **Wpływ stosowania leków na ryzyko niedoborów składników pokarmowych** 58
Polekowe zaburzenia elektrolitowe 58
Niedobory składników mineralnych i osteoporoza po PPI 58
Zaburzenia elektrolitowe po diuretykach 59
Zaburzenia elektrolitowe po środkach przeczyszczających 59
Zaburzenia elektrolitowe i zaburzenia wchłaniania po lekach zobojętniających . 59
Hipo- i hiperkaliemia polekowa 60
Hiponatremia polekowa 60
Wpływ leków na wchłanianie i metabolizm witamin 60
Wpływ leków na wchłanianie witaminy B_6 i B_{12} 61
Wpływ leków na metabolizm kwasu foliowego 61
Wpływ leków na metabolizm witaminy D 61

11 **Interakcje leków u starszych pacjentów** 63
Badania oceniające ryzyko interakcji u osób starszych 63
Wnioski z badań i wytyczne towarzystw geriatrycznych 63

12 **Interakcje leków roślinnych i suplementów diety** 65
Ashwagandha + leki 65
Czosnek + inne leki 65
Czosnek + lisinopril 66
Czosnek + warfaryna 66
Czosnek + inhibitory proteazy 66
Czosnek + leki przeciwpłytkowe 66
Dziurawiec zwyczajny + leki 67
Zespół serotoninowy a ziele dziurawca . . 67
Proponowane interwencje 68
Dziurawiec + zolpidem 69
Dziurawiec + statyny 71
Dziurawiec + doustna antykoncepcja 71
Dziurawiec + cyklosporyna 71
Jeżówka purpurowa + inne leki 72
Karczoch zwyczajny 72
Kruszyna pospolita + leki kardiologiczne 72
Lukrecja gładka + inne leki 72
Mięta pieprzowa + PPI 72
Miłorząb + inne leki 72
Miłorząb + ASA 73
Miłorząb + NLPZ 73
Miłorząb + warfaryna 73
Miłorząb + leki przeciwpłytkowe 73
Niepokalanek pospolity + agonisty receptora dopaminergicznego 74
Ostropest + inne leki 74
Ostropest + metronidazol 74
Sylimaryna + rozuwastatyna 75
Ostropest + inne leki 75
Palma sabalowa + warfaryna 75
Różeniec górski + fenytoina i warfaryna 75
Wierzba purpurowa i wierzba biała + inne leki 75
Żeń-szeń + leki 75
Żeń-szeń + fenelzyna 76
Żeń-szeń + warfaryna 76
Żeń-szeń + tamoksyfen 77

13 **Interakcje leków z alkoholem** 79
Metabolizm alkoholu 79
Metabolizm z udziałem ADH 79
Metabolizm z udziałem CYP2E1 79
Reakcja disulfiramowa i disulfiramopodobna . 80
Interakcje związane z wpływem na układ krążenia 80
Interakcje związane z wpływem na układ pokarmowy 81

Interakcje związane z wpływem na OUN 81
Interakcje z opioidami 81
Interakcje z lekami przeciwdepresyjnymi 81
Interakcje z lekami przeciwpsychotycznymi 81
Interakcje z lekami przeciwhistaminowymi 81
Interakcje z lekami nasennymi 81
Interakcje związane z obniżeniem progu drgawkowego 81
Interakcje związane z wpływem na metabolizm glukozy 81
Interakcje związane z drogami moczowymi . . 82
Interakcje związane z dysfunkcjami seksualnymi 82
Interakcje farmakokinetyczne 82
Interakcja z postaciami leku o przedłużonym uwalnianiu 82
Ryzyko toksycznego uszkodzenia wątroby przy stosowaniu paracetamolu . 82
Interakcje związane z wpływem na metabolizm leków 83
Efekt serowy 83

I4 Interakcje leków z pożywieniem 85
Rodzaje interakcji leków z pożywieniem 85
Skutki interakcji z pożywieniem 85
Charakterystyka substancji leczniczej . . . 85
Charakterystyka pokarmu 85
Zmiany biodostępności leku wywołane pożywieniem 85
Przykłady interakcji leków z pożywieniem . . . 86
Żywność + albendazol 86
Żywność + bilastyna 86
Żywność + cyprofloksacyna 87
Żywność + itrakonazol 87
Żywność + leki z grupy NLPZ 87
Żywność + lerkanidypina 88
Żywność + peryndopryl 88
Żywność + rifampicyna 88
Żywność + tetracykliny 89
Żywność + inhibitory pompy protonowej (IPP) 89
Żywność + inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) 90
Żywność + izotretynoina 90
Żywność + bisfosfoniany 90

I5 Interakcje leków z sokami owocowymi 93
Mechanizm interakcji 93
Hamowanie cytochromu CYP3A4 93
Hamowanie transporterów OATP 93
Wpływ na glikoproteinę P (P-gp) 94
Przykłady istotnych interakcji leków z sokami 94
Soki owocowe + leki przeciwhistaminowe 94
Soki owocowe + azole 94
Soki owocowe + beta-blokery 94
Soki owocowe + buspiron 95
Soki owocowe + montelukast 95
Soki owocowe + cyklosporyna 95
Soki owocowe + benzodiazepiny 95
Soki owocowe + zopiklon 95
Soki owocowe + warfaryna 95
Soki owocowe + rywaroksaban 96
Soki owocowe + albendazol 96
Soki owocowe + opioidy 96
Soki owocowe + aceklofenak 96
Soki owocowe + leki przeciwarytmiczne . 96
Soki owocowe + blokery kanału wapniowego 96
Soki owocowe + leki przeciwpłytkowe . . . 97
Soki owocowe + statyny 97
Soki owocowe + eplerenon 97
Soki owocowe + dekstrometorfan 97
Soki owocowe + omeprazol 98
Soki owocowe + fezoterodyna 98
Soki owocowe + tamsulozyna 98
Soki owocowe + inhibitory fosfodiesterazy V 98
Soki owocowe + GKS 98
Soki owocowe + lewotyroksyna 98
Soki owocowe + drospirenon + etynyloestradiol 99
Soki owocowe + estradiol 99
Soki owocowe + erytromycyna 99
Soki owocowe + cyprofloksacyna 99
Soki owocowe + takrolimus 99
Soki owocowe + syrolimus 99
Soki owocowe + karbamazepina 99
Soki owocowe + klomipramina 99
Soki owocowe + amitryptylina 100
Soki owocowe + leki przeciwdepresyjne 100
Soki owocowe + lit 100

16 **Interakcje leków z dymem tytoniowym** ... **103**
Składniki dymu tytoniowego ... **103**
Wpływ dymu tytoniowego na metabolizm leków ... **103**
Przyjmowanie leków a rzucenie palenia ... **103**
Leki przeciwcukrzycowe ... **103**
Leki stosowane w leczeniu astmy i POCHP ... **103**
Leki antyarytmiczne ... **104**
Leki przeciwpsychotyczne i antydepresyjne ... **104**
Palenie tytoniu i rola farmaceuty ... **104**

17 **Interakcje paracetamolu** ... **105**
Paracetamol + NLPZ ... **105**
Paracetamol + opioidy ... **106**
Paracetamol + metoklopramid ... **107**
Paracetamol + metamizol ... **107**
Paracetamol + antagonisty witaminy K ... **108**
Paracetamol + leki przeciwpadaczkowe ... **109**
Paracetamol + kofeina ... **109**
Paracetamol + żywność ... **110**
Paracetamol + setrony ... **110**
Paracetamol + izoniazyd ... **111**
Paracetamol + metotreksat ... **113**
Paracetamol + szczepionki przeciw grypie ... **114**
Paracetamol + ASA ... **114**

18 **Interakcje NLPZ** ... **115**
NLPZ + leki przeciwzakrzepowe ... **115**
NLPZ + glikokortykosteroidy ... **116**
NLPZ + IKA lub sartany ... **117**
NLPZ + metotreksat ... **118**
NLPZ + SSRI lub SNRI ... **119**
NLPZ + antagonisty aldosteronu ... **120**
NLPZ + antagonisty wapnia ... **121**
NLPZ + diuretyki ... **122**
NLPZ + amoksycylina ... **122**
NLPZ + kwas acetylosalicylowy ... **123**
Kwas acetylosalicylowy + kofeina ... **124**
NLPZ + żywność ... **125**
NLPZ + metoklopramid ... **126**
NLPZ + NLPZ ... **126**
NLPZ + pentoksyfilina ... **127**
NLPZ + prostaglandyny ... **128**
NLPZ + heparyny ... **129**
Diklofenak + witaminy z grupy B ... **130**
Kwas acetylosalicylowy + diuretyki pętlowe **130**
NLPZ + tryptany ... **131**
Kwas acetylosalicylowy + inhibitory konwertazy angiotensyny ... **131**
NLPZ + leki zobojętniające ... **132**
Salicylany + inhibitory anhydrazy węglanowej ... **133**
NLPZ + leki zobojętniające ... **133**
NLPZ + IPP ... **134**

19 **Interakcje opioidów** ... **136**
Opioidy + leki przeciwdepresyjne ... **136**
Kodeina + inhibitory CYP2D6 ... **137**
Opioidy + benzodiazepiny ... **138**
Opioidy + gabapentynoidy ... **139**
Opioidy + ondansetron ... **140**
Wyniki z badań ... **140**
Opioidy + metoklopramid ... **141**
Opioidy + karbamazepina ... **142**
Opioidy + leki przeciwhistaminowe ... **143**
Opioidy + fenobarbital ... **144**
Opioidy + antagonisty kanałów wapniowych ... **145**
Opioidy + kannabinoidy ... **146**
Opioidy + żywność ... **147**
Opioidy + hormonalne środki antykoncepcyjne ... **147**
Opioidy + lewotyroksyna ... **148**
Opioidy + makrolidy ... **149**
Opioidy + NLPZ ... **149**
Opioidy + opioidy ... **151**
Opioidy + pochodne fenotiazyny ... **152**
Tramadol + mirtazapina ... **152**

20 **Interakcje IPP** ... **154**
IPP + itrakonazol i ketokonazol ... **154**
IPP + cefuroksym ... **155**
Omeprazol + klopidogrel ... **155**
Omeprazol + benzodiazepiny ... **156**
IPP + metotreksat ... **157**
IPP + witamina B_{12} (cyjanokobalamina) ... **157**
IPP + żelazo ... **158**
IPP + azolowe leki przeciwgrzybicze ... **159**
IPP + lewotyroksyna ... **160**
IPP + żywność ... **160**

IPP + leki zobojętniające 161
IPP + SSRI 162

21 **Interakcje leków zobojętniających** . . 164
Leki zobojętniające + itrakonazol i ketokonazol 164
Leki zobojętniające + fluorochinolony 164
Leki zobojętniające + tetracykliny 165
Leki zobojętniające + lewotyroksyna 166
Wodorotlenek glinu + witamina C 167
Leki zobojętniające + związki wapnia 168

22 **Interakcje leków na przeziębienie i grypę** 169
Leki wykrztuśne + leki przeciwkaszlowe 169
Dekstrometorfan + inhibitory MAO 170
Dekstrometorfan + SSRI 171
Dekstrometorfan + opioidy 173
Dekstrometorfan + wenlafaksyna 174
Fenylefryna + paracetamol 174
Oseltamiwir + żywa szczepionka przeciw grypie 175
Sympatykomimetyki + leki przeciwnadciśnieniowe 175
Sympatykomimetyki + α-blokery 176
Sympatykomimetyki + bromokryptyna 177
Sympatykomimetyki + inhibitory MAO-B . . . 177
Sympatykomimetyki + kofeina 178
Mechanizm 178
Pseudoefedryna + leki zobojętniające lub przeciwbiegunkowe 180

23 **Interakcje leków na zaburzenia erekcji** 181
Inhibitory fosfodiesterazy-5 + nitraty 181
Inhibitory fosfodiesterazy-5 + α-blokery . . . 182
Inhibitory fosfodiesterazy-5 + leki przeciwnadciśnieniowe 183
Inhibitory fosfodiesterazy-5 + fluwoksamina 185
Inhibitory fosfodiesterazy-5 + inhibitory enzymatyczne 185
Inhibitory fosfodiesterazy-5 + induktory enzymatyczne 187
Inhibitory fosfodiesterazy-5 + żywność 187
Inhibitory fosfodiesterazy-5 + makrolidy . . . 188
Sildenafil + leki przeciwdepresyjne 189
Inhibitory fosfodiesterazy-5 + dapoksetyna 190

24 **Interakcje loperamidu** 192
Loperamid + kotrimoksazol 192
Loperamid + itrakonazol 192
Loperamid + leki przeciwpsychotyczne 193
Loperamid + leki przeciwdepresyjne 194
Loperamid + leki przeciwdrobnoustrojowe . 195
Loperamid + famotydyna 196
Loperamid + indapamid 196
Leki przeciwhistaminowe I generacji + inhibitory acetylocholinesterazy 197
Leki przeciwhistaminowe I generacji + leki nasenne i uspokajające 198
Leki przeciwhistaminowe I generacji + leki przeciwpadaczkowe 199
Leki przeciwhistaminowe II generacji + makrolidy 200
Leki przeciwhistaminowe II generacji + azole 201
Leki przeciwhistaminowe II generacji + żywność 202

25 **Interakcje witamin i ich pochodnych** 203
Witaminy D + leki przeciwpadaczkowe 203
Witamina D + diuretyki tiazydowe i tiazydopodone 204
Witamina D + związki glinu 205
Witamina D + digoksyna 206
Witamina D + witamina K_2 207
Witamina B_6 + lewodopa 208
Retinoidy + żywność 209
Retinoidy + tetracykliny 210
Retinoidy + witamina A 210
Kwas askorbinowy + salicylany 211

26 **Interakcje składników mineralnych** . 212
Związki żelaza + leki zobojętniające 212
Związki żelaza + napoje 213
Związki żelaza + IPP 215
Związki żelaza + związki wapnia 216
Związki cynku + związki żelaza 217
Siarczan cynku + związki wapnia 218

27 **Interakcje leków układu krążenia** . . . 219
Inhibitory konwertazy angiotensyny + allopurynol 219

Inhibitory konwertazy angiotensyny lub sartany + kotrimoksazol lub trimetoprim . . . 219
Inhibitory konwertazy angiotensyny lub sartany + heparyna 220
Inhibitory konwertazy angiotensyny + żywność 221
Inhibitory konwertazy angiotensyny lub sartany + α-blokery 222
Inhibitory konwertazy angiotensyny II (ACE-inhibitory) + antagonisty receptora angiotensyny II (sartany) 222
Inhibitory konwertazy angiotensyny II (ACE-inhibitory) lub sartany + β-blokery 224
Inhibitory konwertazy angiotensyny II (ACE-inhibitory) lub sartany + antagonisty kanałów wapniowych 225
Inhibitory konwertazy angiotensyny II (ACE-inhibitory) lub sartany + potas 226
Inhibitory konwertazy angiotensyny II (ACE-inhibitory) lub sartany + diuretyki 227
Inhibitory konwertazy angiotensyny II (ACE-inhibitory) lub sartany + azolowe leki przeciwgrzybicze 228
Antagonisty aldosteronu + kotrimoksazol . . 229
Sartany + żywność 230
Sartany + związki potasu 231
Statyny + amiodaron 231
Statyny + fenofibrat 232
Statyny + sok grejpfrutowy 233
Statyny + makrolidy 234
Statyny + niacyna 235
Antagonisty kanałów wapniowych + azolowe leki przeciwgrzybicze 236
Antagonisty kanałów wapniowych + makrolidy 237
Antagonisty kanałów wapniowych + α_1-blokery 238
Antagonisty kanałów wapniowych + amiodaron 240
Antagonisty kanałów wapniowych + leki przeciwhistaminowe 241
Antagonisty kanałów wapniowych + ASA lub NLPZ 242
Antagonisty kanałów wapniowych + aprepitant 243
Antagonisty kanałów wapniowych + inny antagonista kanału wapniowego 243
Antagonisty kanałów wapniowych + żywność 244
Antagonisty kanałów wapniowych + sok grejpfrutowy 244
Antagonisty kanałów wapniowych + dziurawiec (*Hypericum perforatum*) 245
Antagonisty kanałów wapniowych + antybiotyki makrolidowe 245
Amiodaron + makrolidy 246
Amiodaron + fluorochinolony 248
Amiodaron + dabigatran 249
β-blokery + diuretyki 250
β-blokery + α-blokery 252
β-blokery + amiodaron 253
β-blokery + inhibitory acetylocholinoesterazy 255
β-blokery + bupropion 256
β-blokery + diltiazem 257
β-blokery + pochodne dihydropirydyny 259
β-blokery + werapamil 260
β-blokery + leki wywołujące hipokaliemię . . 262
β-blokery + leki na przekrwienie błony śluzowej nosa 263
β-blokery + propafenon 264
β-blokery + wenlafaksyna 265
Diuretyki + α-blokery 266
α-blokery + żywność 268
Dronedaron + inne leki 269
Propafenon + fenobarbital 270
Leki przeciwnadciśnieniowe + hormonalne środki antykoncepcyjne 271
Klonidyna + β-blokery 272
Klonidyna + leki przeciwpsychotyczne 272
Iwabradyna + inhibitory CYP3A4 273
Iwabradyna + induktory CYP3A4 273
Digoksyna + amiodaron 274
Digoksyna + β_2-mimetyki 275
Digoksyna + diltiazem 275
Digoksyna + werapamil 276
Digoksyna + błonnik 276
Digoksyna + diuretyki wypłukujące potas . . 277
Digoksyna + diuretyki oszczędzające potas . 277
Digoksyna + leki zmieniające osoczowe stężenie wapnia 278
Digoksyna + propafenon 278
Diuretyki pętlowe + NLPZ 279
Diuretyki oszczędzające potas + związki potasu 280

Diuretyki oszczędzające potas i tiazydowe + kotrimoksazol lub trimetoprim 281
Kwas nikotynowy + ASA 282

28 **Interakcje leków przeciwzakrzepowych i przeciwpłytkowych** 283
Leki przeciwzakrzepowe + leki przeciwpłytkowe 283
Rywaroksaban + żywność 283
Leki przeciwzakrzepowe + alkohol 284
Antagonisty witaminy K + leki przeciwbakteryjne 285
Heparyny + leki przeciwpłytkowe 285
Dabigatran + induktory glikoproteiny P 286
Dabigatran + inhibitory glikoproteiny P 286
Leki przeciwpłytkowe + olej rybi 287
Leki przeciwpłytkowe + miłorząb 288
Leki przeciwpłytkowe + SSRI lub SNRI 289
Kwas acetylosalicylowy + inne leki przeciwpłytkowe 290
Cilostazol + żywność 291
Cilostazol + inhibitory CYP3A4 291
Klopidogrel + omeprazol i inne inhibitory CYP2C19 292

29 **Interakcje leków układu oddechowego** 294
Leki rozszerzające oskrzela + β-blokery 294
β_2-mimetyki + β-blokery 295
β_2-mimetyki + inhibitory MAO 296
β_2-mimetyki + ketokonazol 298
β_2-mimetyki + leki antymuskarynowe 299
β_2-mimetyki + leki obniżające stężenie potasu we krwi 300

30 **Interakcje leków przeciwcukrzycowych** 301
Analogi GLP-1 + paracetamol 301
Pochodne sulfonylomocznika + fibraty 301
Metformina + alkohol 302
Flozyny + diuretyki 303
Flozyny + gliptyny 303
Pochodne sulfonylomocznika + sulfonamidy 304
Pochodne sulfonylomocznika + salicylany . . 304
Inhibitory $SGLT_2$ + insulina lub pochodne sulfonylomocznika 305
Inhibitory $SGLT_2$ + diuretyki 306
Inkretynomimetyki + warfaryna 307
Metformina + diuretyki tiazydowe 308
Metformina + środki kontrastowe zawierające jod 309
Metformina + glikokortykosteroidy 309
Leki przeciwcukrzycowe + inhibitory konwertazy angiotensyny 310
Leków przeciwcukrzycowe + alkohol 311
Leki przeciwcukrzycowe + chlorochina, hydroksychlorochina 312
Leki przeciwcukrzycowe + przeciwpsychotyczne 314
Leki przeciwcukrzycowe + β-blokery 315
Leki przeciwcukrzycowe + glikokortykosteroidy 316
Leki przeciwcukrzycowe + diuretyki 318
Leki przeciwcukrzycowe + glukozamina 319
Leki przeciwcukrzycowe + hormonalne środki antykoncepcyjne 320
Leki przeciwcukrzycowe + SSRI 321

31 **Interakcje leków na osteoporozę** 323
Bisfosfoniany + leki zobojętniające 323
Bisfosfoniany + aminoglikozydy 323
Bisfosfoniany + lewotyroksyna 324
Bisfosfoniany + ASA i NLPZ 325
Wapń + diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne 326

32 **Interakcje leków hormonalnych** 328
Estrogeny + induktory enzymatyczne 328
Estrogeny + doustne leki przeciwzakrzepowe 328
Estrogeny + inhibitory enzymatyczne 330
Testosteron + inne leki 330
Lewotyroksyna + amiodaron 331
Lewotyroksyna + leki zobojętniające 332
Lewotyroksyna + związki wapnia 332
Lewotyroksyna + związki żelaza 333
Lewotyroksyna + inhibitory pompy protonowej (PPI) 334
Dwuskładnikowe środki antykoncepcyjne + leki przeciwbakteryjne 336
Dwuskładnikowe środki antykoncepcyjne + leki przeciwhistaminowe 338

Dwuskładnikowe środki antykoncepcyjne + karbamazepina 339
Dwuskładnikowe środki antykoncepcyjne + sok grejpfrutowy 340
Ulipristal + leki zmieniające pH żołądka 341

33 Interakcje antybiotyków i chemioterapeutyków 343
Fluorochinolony + tyzanidyna 343
Fluorochinolony + leki przeciwpsychotyczne (wydłużające QT) 343
Fluorochinolony + leki przeciwzakrzepowe . 344
Fluorochinolony + sildenafil 345
Furagina (furazydyna) + fluorochinolony . . . 345
Furagina (furazydyna) + witamina C (kwas L-askorbinowy) 346
Furagina (furazydyna) + witaminy z grupy B 347
Albendazol lub mebendazol + leki przeciwpadaczkowe 348
Albendazol + żywność 349
Atowakwon + żywność 350
Proguanil + leki podnoszące pH żołądka . . . 351
Azole + napoje gazowane 352
Azole + żywność 353
Azole + antagonisty receptora H_2 354
Iwermektyna + żywność 356
Aminoglikozydy + cefalosporyny 357
Aminoglikozydy + klindamycyna 358
Aminoglikozydy + diuretyki pętlowe 359
Aminoglikozydy + penicyliny 360
Aminoglikozydy + werapamil 362
Cefalosporyny + żywność 363
Cefalosporyny + antagonisty H_2 364
Makrolidy + żywność 365
Makrolidy + penicyliny 365
Metronidazol + fenobarbital 366
Metronidazol + diosmina 367
Metronidazol + disulfiram 367
Metronidazol + mebendazol 368
Penicyliny + allopurynol 368
Penicyliny + żywność 369
Penicyliny + tetracykliny 371
Fluorochinolony + leki zobojętniające 372
Fluorochinolony + nabiał 372
Fluorochinolony + związki cynku i żelaza . . . 373
Tetracykliny + środki zobojętniające 373
Tetracykliny + leki przeciwpadaczkowe 374
Tetracykliny + nabiał 375
Tetracykliny + związki cynku i żelaza 375

34 Interakcje leków OUN 376
Trazodon + azolowe leki przeciwgrzybicze . . 376
Trazodon + inhibitory MAO 377
SSRI + zolpidem 378
Pochodne benzodiazepiny + erytromycyna . 379
α_1-blokery + TLPD 380
SSRI + antagonisty receptora 5-HT_3 380
Wenlafaksyna + opioidy 382
SSRI + inne leki zwiększające przekaźnictwo serotoninergiczne 383
SSRI + SNRI 384
SSRI + tramadol 386
SSRI + trazodon 388
TLPD + karbamazepina 389
TLPD + żywność 391
TLPD i podobne + SSRI 392
Inhibitory MAO + leki przeciwhistaminowe 1. generacji 393
Inhibitory MAO + lewodopa 394
Inhibitory MAO + fenylefryna 395
Inhibitory MAO + tramadol 396
Inhibitory acetylocholinesterazy + leki przeciwpsychotyczne 397
Inhibitory acetylocholinesterazy + leki antycholinergiczne 397
Donepezil + miłorząb japoński 399

35 Interakcje leków przeciwpadaczkowych 400
Leki przeciwpadaczkowe + foliany 400
Karbamazepina i okskarbazepina + lamotrygina 400
Karbamazepina i okskarbazepina + werapamil i diltiazem 401
Karbamazepina + danazol 401
Karbamazepina + izoniazyd 402
Karbamazepina + makrolidy 402
Karbamazepina + SSRI 403
Karbamazepina + trazodon 404
Leki przeciwpadaczkowe + witaminy z grupy B 404
Leki obniżające próg drgawkowy 405

Lamotrygina + SSRI lub SNRI 406
Lamotrygina + walproinian 407
Fenytoina + leki przeciwgrzybicze 408
Kwas walproinowy + NLPZ 408

36 **Interakcje leków przeciwpsychotycznych** 410
Arypiprazol + induktory CYP3A4 410
Arypiprazol + inhibitory CYP3A4 410
Arypiprazol + SSRI 411
Pochodne fenotiazyny + TLPD 412
Haloperidol + dym tytoniowy 412
Klozapina + benzodiazepiny 413
Klozapina + cyprofloksacyna 414
Klozapina + dym tytoniowy 415
Klozapina + leki hipotensyjne 415
Klozapina + inne leki powodujące dyskrazję krwi 416
Klozapina + SSRI 417
Kwetiapina + induktory CYP3A4 418
Kwetiapina + makrolidy 419
Kwetiapina + SSRI 419
Olanzapina + dym tytoniowy 420
Olanzapina + cyprofloksacyna 421
Rysperidon + karbamazepina lub okskarbazepina 421
Rysperydon + SSRI 422

37 **Interakcje leków uspokajających i nasennych** 424
Benzodiazepiny i inne leki nasenne + barbiturany 424
Benzodiazepiny + blokery kanału wapniowego 425
Benzodiazepiny i podobne leki + karbamazepina i okskarbazepina 427
Benzodiazepiny + makrolidy 430
Benzodiazepiny i inne leki nasenne + melatonina 433
Benzodiazepiny i inne leki nasenne + IPP . . . 433
Benzodiazepiny i inne leki nasenne + dym tytoniowy 435
Buspiron + makrolidy 436
Buspiron + itrakonazol 437
Buspiron + inhibitory MAO 438
Buspiron + SSRI 438
Melatonina + kofeina 440

38 **Interakcje leków przeciwmigrenowych** 442
Ergotamina i jej pochodne + tryptany 442
Ergotamina i jej pochodne + β-blokery 442
Ergotamina i jej pochodne + makrolidy 443
Ergotamina i jej pochodne + nitraty 444
Ergotamina i jej pochodne + leki przeciwdepresyjne 444
Tryptany + azole 445
Tryptany + inhibitory MAO 446
Tryptany + SSRI 446

39 **Interakcje leków przeciwnowotworowych** 448
Metotreksat + kotrimoksazol 448
Metotreksat + antybiotyki 448
Metotreksat + foliany 449
Metotreksat + IPP 450
Tamoksifen + inne leki 450

40 **Interakcje leków na chorobę Parkinsona** 452
Lewodopa + inhibitory acetylocholinesterazy 452
Lewodopa + leki przeciwpsychotyczne 452
Lewodopa + kofeina 453
Lewodopa + żywność 453
Lewodopa + żelazo 454
Lewodopa + SSRI 455
Inhibitory MAO-B + żywność zawierająca tyraminę 455
Inhibitory MAO-B + SNRI lub SSRI 456
Inhibitory MAO-B + TLPD 457
Rasagilina + cyprofloksacyna 457
Lewodopa + inhibitory acetylocholinoesterazy 458

41 **Interakcje leków immunosupresyjnych** 459
Cyklosporyna + blokery kanału wapniowego 459
Cyklosporyna + makrolidy 463
Cyklosporyna + blokery kanałów wapniowych 466
Cyklosporyna + kolchicyna 471
Cyklosporyna + soki owocowe 472
Cyklosporyna + NLPZ 475

Glikokortykosteroidy + leki zobojętniające . 477
Glikokortykosteroidy + NLPZ 478
Glikokortykosteroidy + dym tytoniowy 479
Takrolimus + itrakonazol 479
Takrolimus + pozakonazol 480
Takrolimus + worykonazol 480

42 **Interakcje glikokortykosteroidów** . . . 482
Glikokortykosteroidy (GKS) + doustne środki antykoncepcyjne 482
Glikokortykosteroidy (GKS) + antybiotyki makrolidowe 483
Glikokortykosteroidy (GKS) + pochodne sulfonylomocznika 484
Glikokortykosteroidy (GKS) + leki przeciwzakrzepowe 484

43 **Inne interakcje leków** 486
Kofeina + allopurynol 486
Mirabegron + żywność 486
Betahistyna + leki przeciwhistaminowe 487
Analogi prostaglandyn + NLPZ 487
Tyzanidyna + leki przeciwnadciśnieniowe . . 489
Tyzanidyna + inhibitory CYP1A2 490
Węgiel aktywowany + inne leki 491
Izoprynozyna + allopurynol lub febuksostat 493
Izoprynozyna + diuretyki 493

Indeks interakcji 494

PRZEDMOWA DO WYDANIA I

Drodzy Czytelnicy!

Z radością oddajemy w Wasze ręce największą publikację Wydawnictwa Farmaceutycznego, czyli długo oczekiwane *Istotne interakcje leków*. Nie jest to nasze pierwsze opracowanie na temat tego zagadnienia – w 2018 ukazały się *Istotne interakcje leków z żywnością i alkoholem*, a w 2020 *Interakcje leków OTC*. Obie pozycje spotkały się z bardzo entuzjastycznym odbiorem, lecz po wyczerpaniu nakładów zamiast je wznawiać rozpoczęliśmy pracę nad zbiorczą pozycją, która objęłaby wszystkie tematy w nich omówione, a także wiele innych, w szczególności niekorzystne połączenia leków na receptę oraz interakcje leków roślinnych i suplementów diety. Naszym marzeniem było przygotowanie pierwszego w Polsce kompendium o interakcjach, które będzie pozycją obowiązkową na półce każdego farmaceuty i lekarza POZ.

Niniejszy podręcznik to właśnie spełnienie tego marzenia. Jest on efektem wielu lat pracy naszej redakcji, kompilacją wniosków z setek publikacji naukowych w tej dziedzinie oraz podsumowaniem wykładów i warsztatów dla farmaceutów, które sam miałem przyjemność prowadzić przez ostatnie 6 lat.

Podręcznik ten nazywamy przewodnikiem, ponieważ prowadzimy w nim czytelnika po kolei przez różne zagadnienia, od podstaw teoretycznych interakcji typy lek-lek, po interakcje z żywnością, alkoholem, dymem tytoniowym, sokami owocowymi i suplementami diety, kończąc na szczegółowym omówieniu interakcji między różnymi grupami leków, każdorazowo podając sugerowane rozwiązanie problemu. W opisie interakcji ograniczyliśmy się do samych wniosków z badań naukowych, a ponadto, zgodnie z tytułem książki, skupiamy się na istotnych klinicznie interakcjach, czyli takich, które mają znaczenie dla praktyki farmaceutycznej i lekarskiej.

Mamy nadzieję, że pierwsze wydanie tego podręcznika będzie pomocne dla wszystkich odbiorców – przewidujemy, że będzie ono najbardziej przydatne dla farmaceutów i lekarzy POZ. Warto zaznaczyć, że jest to pozycja przede wszystkim dla praktyków pracujących w aptekach otwartych i przychodniach – bo specjalistyczna wiedza o interakcjach leków przeciwnowotworowych i innych dostępnych w lecznictwie zamkniętym wykracza poza ramy naszego opracowania. Będzie jednak z pewnością dobrym punktem wyjścia dla farmaceutów klinicznych, od których w szczególności wymaga się znajomości zagadnień związanych z monitorowaniem bezpieczeństwa farmakoterapii.

Z podręcznika można korzystać na dwa sposoby. Można przeczytać go od deski do deski (staraliśmy się bowiem używać przystępnego języka i przyjaznej formy wypowiedzi, aby było to możliwe...), albo korzystać z indeksu interakcji, który pozwala na odnalezienie każdego omawianego połączenia.

mgr farm. Paweł Konrad Tuszyński
Dyrektor ds. Naukowych 3PG
Kraków, 05.03.2024

PRZEDMOWA DO WYDANIA II

Szanowne Czytelniczki, Szanowni Czytelnicy!

Nowe wydanie zostało zaktualizowane i uzupełnione o ważne interakcje, jednak największą zmianą jest wprowadzenie klasyfikacji istotności interakcji, którą opisałem w pierwszym rozdziale. Polecam rozpocząć lekturę podręcznika właśnie od niego.

W praktyce większość analizatorów klasyfikuje interakcje jako bardzo istotne, istotne lub umiarkowanie istotne. Nie jest to jednak szczególnie pomocne – bo jak to przełożyć na codzienną praktykę? Jeśli interakcja jest bardzo istotna, to znaczy, że trzeba działać, a jeśli umiarkowanie – to już tylko opcjonalnie? Nie jest to do końca jasne. Dlatego zaproponowałem inne rozwiązanie – zorientowane na praktykę. Bo w pracy z pacjentem liczy się przede wszystkim to, czy należy dany lek odradzić lub odstawić, czy wystarczy zmodyfikować leczenie lub ściśle monitorować pacjenta (ale leki można stosować jednocześnie), czy może wystarczy tylko poinformować pacjenta o ryzyku i możliwych konsekwencjach, na które powinien zwracać uwagę.

Ponadto, jak w wydaniu I, na końcu podręcznika znajduje się **indeks interakcji** uwzględniający nazwy handlowe, nazwy chemiczne oraz grupy leków. Zachęcam do korzystania z niego – za jego pomocą można łatwo odnaleźć każdą interakcję opisaną w książce.

mgr farm. Paweł Konrad Tuszyński
Dyrektor ds. Naukowych 3PG
Kraków, 18.07.2025

ROZDZIAŁ I

Klasyfikacja ryzyka interakcji

W niniejszym wydaniu zastosowano symboliczne oznaczenia poszczególnych interakcji między lekami, posługując się jednym z pięciu oznaczeń:

	Połączenie przeciwwskazane – interakcja stwarza zagrożenie życia lub jest ujęta w przeciwwskazaniach leków. Jest to poważna i niekorzystna interakcja. Należy każdorazowo podjąć odpowiednie działanie.
	Niekorzystna interakcja – połączenie może potencjalnie zmniejszyć skuteczność leczenia lub zwiększyć ryzyko działań niepożądanych na tyle, że wymagane jest zmodyfikowanie dawki czy schematu dawkowania lub ścisłe monitorowanie pacjenta. Jednak połączenie nie jest przeciwwskazane.
	Interakcja o niejasnym znaczeniu – informacje o interakcji są sprzeczne, szkodliwość połączenia jest niepotwierdzona, ale nie można wykluczyć ryzyka. Należy więc przekazać pacjentowi informacje o możliwych działaniach niepożądanych.
	Interakcja nieistotna klinicznie – w literaturze opisano pojedyncze przypadki wystąpienia interakcji lub wskazują na nią dane z badań in vitro lub na zwierzętach, ale są one nieistotne z klinicznego punku widzenia lub brak jest interakcji. Żadne działanie nie jest wymagane.
	Korzystna interakcja – połączenie leków przynosi dodatkowe korzyści dla pacjenta, zwiększając bezpieczeństwo leczenia lub jego skuteczność. Można celowo łączyć te leki.

Pozwalają one na szybkie zorientowanie się w tym, czy wymagane jest jakieś działanie (interwencja) w kontakcie z pacjentem na etapie preskrypcji, ekspedycji leku czy przeglądu lekowego.

Poważne interakcje to **połączenia przeciwwskazane**, nazwane tak dlatego, że producenci w charakterystykach produktów leczniczych informują o nich dodatkowo w sekcji „Przeciwwskazania". Połączenie jest przeciwwskazane nie tylko wtedy, gdy dowody kliniczne jednoznacznie wskazują na istotne ryzyko dla pacjenta, ale też, gdy zgłaszane były nawet pojedyncze przypadki wystąpienia poważnych w skutkach interakcji.

Niekorzystna interakcja może skutkować obniżeniem skuteczności przynajmniej jednego z leków lub bezpieczeństwo leczenia będzie zagrożone, np. przez wzrost ryzyka działań niepożądanych. Nie oznacza to jednak, że nie ma możliwości łączenia tych leków, ale gdy dojdzie do takiej konieczności, wymagane jest konkretne działanie, takie jak zmodyfikowanie dawki, schematu dawkowania czy wprowadzenie obostrzeń w zakresie czasu leczenia, albo ścisłe monitorowanie pacjenta.

Jeśli istnieją doniesienia o pojedynczych przypadkach, w których połączenie zaszkodziło pacjentowi, ale bez poważnych konsekwencji, czy też jeśli dane z literatury są sprzeczne (jedne badania wykazały szkodliwość połączenia, inne nie wykazały zwiększonego ryzyka), a możliwa interakcja i tak nie jest poważna w skutkach, oznaczono ją jako **interakcję o niejasnym znaczeniu**. Dowody na jej istotność nie są na tyle przekonujące, aby wprowadzać zmiany w leczeniu, ale na tyle, aby rozważyć poinformowanie pacjenta o zwiększonym ryzyku (tak samo jak informuje się pacjenta częstych czy też o poważnych działaniach niepożądanych), aby podjął świadomą decyzję o leczeniu.

Interakcje nieistotne klinicznie to takie, które nie znalazły potwierdzenia w wiarygodnych badaniach i nie należy o nich informować pacjentów. To oznaczenie zastosowano też do sytuacji, w której interakcji się nie podejrzewa w ogóle, ale w niniejszej publikacji co do zasady pomijaliśmy takie połączenia, skupiając się na istotnych interakcjach. Interakcje nieistotne przytaczano wtedy, gdy mimo ich nieistotności, istnieją pewne obawy w środowisku farmaceutycznym i medycznym o dane połączenie.

Korzystne interakcje, to jak sama nazwa oznaczenia wskazuje, połączenia, dzięki którym bezpieczeństwo lub skuteczność leczenia są zwiększone. Choć powszechnie o interakcji myśli się jako o czymś negatywnym w skutkach, niekiedy łączenie leków pozwala na większą skuteczność dzięki możliwości zmniejszenia dawek i tym samym redukcji ryzyka działań niepożądanych. Może być też tak, że jeden lek zmniejsza ryzyko działań niepożądanych innego. Może być więc korzystne ich łączenie, przestrzegamy jednak, że może to prowadzić do tzw. kaskady przepisywania leków (dokładanie kolejnego leku do leczenia działań niepożądanych poprzedniego), która prowadzi do polipragmazji.

Zalecamy, aby nie ograniczać się do omówionej tu klasyfikacji i przeczytać wstępne rozdziały, aby lepiej zrozumieć, jakie jest realne ryzyko łączenia leków i jak umiejętnie korzystać z przytoczonych wyników badań. Każda sytuacja jest inna, a ponadto w ocenie stosunku korzyści do ryzyka należy brać też pod uwagę te *korzyści* – jeśli lek, który pacjent stosuje, nie ma wiarogodnych dowodów na skuteczność lub istnieje bezpieczniejsza alternatywa, nawet małe ryzyko interakcji (tu będzie to „interakcja o niejasnym znaczeniu") może być przesłanką do zmiany leczenia.

ROZDZIAŁ 2

Rodzaje interakcji

Interakcje można rozróżnić w zależności od tego, w jakich mechanizmie zachodzą, a także jak istotne są (w jak dużym stopniu mogą zaszkodzić pacjentowi.

Interakcje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne

Interakcje dzielimy na farmakokinetyczne, farmakodynamiczne i farmaceutyczne. Interakcje farmaceutyczne to inaczej niezgodności, które występują przed podaniem leku na etapie jego sporządzenia (leki recepturowe) lub przygotowania do podania (np. w kroplówce). To opracowanie nie dotyczy jednak tego rodzaju interakcji.

Interakcje farmakokinetyczne związane są z wpływem na wchłanianie leku, jego dystrybucję, metabolizm i wydalanie. Są na ogół trudne do przewidzenia z uwagi na duże różnice międzyosobnicze w metabolizmie leków i mogą powodować znaczne zwiększenie lub zmniejszenie ich biodostępności. Na przykład jednoczesne stosowanie tyzanidyny (*Sirdalud*, *Tizanor*) z doustną antykoncepcją wymaga zmniejszenia dawki tyzanidyny z uwagi na znaczne (nawet 4-krotne!) zwiększenie biodostępności tyzanidyny przez hamowanie jej wydalania przez hormony. Brak modyfikacji dawki może prowadzić do dużych spadków ciśnienia tętniczego krwi.

Interakcje farmakodynamiczne występują, gdy efekt działania farmakologicznego dwóch lub więcej leków sumuje się albo znosi, np. gdy mają one ten sam punkt uchwytu albo działają na przeciwstawnie działające układy. Te interakcje są na ogół przewidywalne i w większym stopniu zależne od dawki. Dla przykładu, zarówno przyjmowanie suplementu z **potasem** (*PotazeK, Katelin+*), jak i **spironolaktonu** (*Verospiron*) wiąże się z podniesieniem stężenia potasu we krwi. Gdy pacjent rozpocznie suplementację bez konsultacji z lekarzem i bez ustalenia wyjściowego poziomu potasu, może zagrażać mu hiperkaliemia.

WSKAZÓWKA PRAKTYCZNA

Podanie dwóch leków może wiązać się **równocześnie z interakcją farmakokinetyczną i farmakodynamiczną**. Na przykład przyjęcie cyprofloksacyny (*Ciprinex*) razem z teofiliną (*Theovent*) może wywołać drgawki – zarówno na skutek zwiększenia stężenia osoczowego teofiliny do toksycznego poziomu (w wyniku interakcji farmakokinetycznej), jak i być efektem sumarycznego działania farmakologicznego tych leków – ponieważ przyjmowanie nawet każdego z osobna może wywołać drgawki i jest to wówczas interakcja farmakodynamiczna.

Synergizm addycyjny i hiperaddycyjny oraz antagonizm

Skutkiem interakcji może być nasilenie działania leku w zakresie głównego działania czy też nasilenie efektów ubocznych (wtedy jest to efekt synergistyczny) lub zniesienie działania farmakologicznego (to efekt antagonistyczny). Wyróżniamy dwa rodzaje synergizmu: addycyjny i hiperaddycyjny:

- **synergizm addycyjny** – lub efekt addycyjny (typ 1 + 1 = 2) – występuje, kiedy efekt działania dwóch leków równa się niejako sumie ich działania z osobna. Najczęściej dotyczy interakcji farmakodynamicznych. Przykładem jest zwiększone ryzyko wydłużenia odcinka QT i arytmii po połączeniu leków, które z osobna też są obarczone takim ryzykiem (np. amiodaron i klarytromycyna),
- **synergizm hiperaddycyjny** – lub po prostu synergizm (typ 1 + 1 = 5) – występuje, gdy efekt połączenia jest nieproporcjonalnie większy od sumarycznej siły działania leków podanych z osobna. Najczęściej dotyczy interakcji farmakokinetycznych. Przykładem jest wspomniana interakcja z tyzanidyną i środkami antykoncepcyjnymi lub zwiększenie stężenia teofiliny po podaniu cyprofloksacyny.

WSKAZÓWKA PRAKTYCZNA

W praktyce, gdy mowa o **synergii** i brakuje informacji, o który jej rodzaj chodzi, autor ma na myśli efekt hiperaddycyjny.

Efekt antagonistyczny występuje, gdy leki znoszą swoje działanie, np.:

- **metoklopramid** znosi działanie lewodopy (w: *Madopar*) i może powodować nasilenie choroby Parkinsona,
- **witamina K** (*Vitacon*, ale także witamina K_2 MK-7 w suplementach diety) znosi działanie przeciwzakrzepowe warfaryny i acenokumarolu,
- **oksybutynina** (*Ditropan*, *Driptane*) na nietrzymanie moczu odwraca działanie donepezilu (*Donepex*) i rywastygminy (*Exelon*), co może nasilić demencję,
- **NLPZ** powodują retencję sodu i mogą zmniejszać skuteczność leczenia przeciwnadciśnieniowego.

ROZDZIAŁ 3

Istotność interakcji

W praktyce najważniejszą kwestią jest to czy **interakcja typu lek-lek ma znaczenie kliniczne**, a więc czy jej występowanie wiąże się z jakimiś skutkami dla pacjenta.

Istotność kliniczna interakcji

Słowo „**kliniczny**" oznacza odniesienie do leczenia pacjentów, w odróżnieniu od teoretycznych rozważań lub testów *in vitro*. Tym samym „badania kliniczne" to niekoniecznie badania „w klinice", tylko po prostu badania z udziałem ludzi. „**Istotny**" – to mający znaczenie. Problem **istotny klinicznie** to problem mogący mieć realny wpływ na leczenie pacjentów. Jeśli np. analizator interakcji podaje, że interakcja jest „**bardzo istotna**" nie oznacza to, że będzie od razu istotna klinicznie. Tylko interakcje istotne klinicznie wymagają działania – cała reszta to teoretyczne rozważania.

Podobnie jest ze słowem *clinician*, czyli klinicysta, które oznacza po prostu **lekarza praktyka**, w odróżnieniu od lekarza naukowca (niepracującego z pacjentami). Jeśli problem lekowy ma znaczenie **kliniczne**, jest po prostu istotny dla praktyki lekarskiej lub farmaceutycznej.

W aptece otwartej najrozsądniejszym postępowaniem na początku jest skupienie się na identyfikacji najbardziej istotnych klinicznie interakcji, czyli tych, które wymagają pilnego odstawienia leku lub pilnej konsultacji z lekarzem. Błędne uznanie niegroźnego połączenia leków za istotną klinicznie interakcję będzie skutkować tym, że będziesz tylko **straszyć pacjentów teoretycznymi problemami** lekowymi, co prędzej czy później narazi Cię na **konflikt z lekarzami lub przełożonymi w aptece**.

Czy interakcja jest tylko teoretyczna, czy jednak znane są przypadki pacjentów, u których wystąpiła?

Wiele leków jest metabolizowanych przez ten sam enzym i wtedy **w teorii** oznacza to konkurencję o daną izoformę. Dla przykładu, atorwastatyna teoretycznie konkuruje o izoformę CYP3A4 z **klopidogrelem**, więc jednoczesne ich przyjęcie mogłoby skutkować spadkiem aktywności przeciwpłytkowej klopidogrelu. Klopidogrel jest bowiem prolekiem oraz tiolową pochodną, jego aktywny metabolit, nie powstanie, jeśli enzym jest „zajęty" atorwastatyną, dlatego po przyjęciu recepty na:

Rp.
Sortis 20 (atorwastatyna)
Plavix 75 (klopidogrel)

system apteczny zakomunikuje „istotną interakcję" i zasugeruje zamianę na prawastatynę:

„Osłabienie działania klopidogrelu, spowodowane hamowaniem jego przejścia w postać aktywną. Zaleca się zastąpienie atorwastatyny prawastatyną."

W rzeczywistości wydajność enzymów P450 jest dużo wyższa i organizm spokojnie jest w stanie poradzić sobie **z wieloma lekami metabolizowanymi przez jeden rodzaj izoformy** (CYP3A4). Interakcja jest więc nieistotna klinicznie. Takich interakcji są setki (Horn i Hansten, 2011).

WSKAZÓWKA PRAKTYCZNA

Zdecydowana większość tzw. **interakcji istotnych** w darmowych analizatorach wcale istotna nie jest. Odmawiając wydania leku wchodzącego w interakcje lub pouczając lekarza na podstawie „rewelacji" z darmowych analizatorów, możesz w najlepszym razie stracić sporo czasu, a w najgorszym doprowadzić do odstawienia przez pacjenta potrzebnego leku.

Czy skutki ewentualnej interakcji są poważne?

Kolejny przykład to interakcja jednego z inhibitorów MAO-B – **selegiliny** (*Selgres*), czyli leku stosowanego w chorobie Parkinsona. Teoretycznie podanie **pseudoefedryny** (*Apselan, Sudafed*) mogłoby skutkować zagrażającym życiu przełomem nadciśnieniowym. Skąd taka obawa? W 1995 roku zanotowano **jeden** przypadek takiego przełomu (300/150 mm Hg) u pacjenta stosującego **efedrynę** (NIE: pseudoefedrynę), stosującego jeszcze maprotylinę, lewodopę i teofilinę (u pacjenta objawy ustąpiły po odstawieniu wszystkich leków). Dlatego też wydając lek na zatoki z pseudoefedryną osobie stosującej selegilinę, zobaczysz takie ostrzeżenie: *„Należy unikać łączenia leków ze względu na ryzyko nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego".*

Przeprowadzono jednak badanie farmakokinetyczne celem oceny, czy ta interakcja faktycznie ma znaczenie dla pseudoefedryny, w którym 10 pacjentów otrzymywało przez trzy dni selegilinę w dawce 6 mg i pseudoefedrynę w dawce dobowej 180 mg. Nie zaobserwowano żadnych wzrostów ciśnienia czy zmian w metabolizmie pseudoefedryny.

Czy zatem można łączyć sympatykomimetyki z inhibitorami MAO? Lepiej nie, skoro i tak są to leki działające jedynie objawowo i nie skracają czasu trwania choroby.

W świetle powyższych informacji interakcja nie wydaje się już taka groźna. Tysiące ludzi stosuje pseudoefedrynę z tego typu lekami i gdyby interakcja miała faktycznie znaczenie, byłby znany na świecie choć jeden przypadek przełomu nadciśnieniowego po takim połączeniu.

To jest dobry przykład, który pokazuje, że jeśli ewentualne skutki nawet **bardzo mało prawdopodobnej interakcji** mogą być **groźne dla zdrowia i życia**, należy unikać łączenia takich leków.

WSKAZÓWKA PRAKTYCZNA

Jeśli skutkiem interakcji może być śmierć lub uszczerbek na zdrowiu, nawet **teoretyczne interakcje należy uznać za bardzo istotne klinicznie**!

Przy jakiej dawce interakcja występuje?

Czasem interakcja ma znaczenie jedynie wtedy, gdy oba leki stosowane są w wyższych dawkach. Dla przykładu, jeśli farmaceuta realizuje receptę:

Rp.
Zocor 10 (simwastatyna)
Amlopin 10 (amlodypina)

...otrzyma groźnie wyglądający alert: *wzrost stężenia statyny nawet o 50% i ryzyko rabdomiolizy.*

Farmaceuta wówczas zastanawia się: *Czy lekarz nie wie o tak groźnych połączeniach? Czy przekonam go do zmiany leczenia?* W poprzednim podrozdziale wyjaśniono, że interakcje opisane jako istotne najczęściej takie nie są. W tym wypadku możemy zajrzeć do ChPL:

U pacjentów stosujących amlodypinę jednocześnie z symwastatyną w dawce 80 mg ryzyko wystąpienia miopatii jest w niewielkim stopniu zwiększone. Jednoczesne stosowanie amlodypiny u pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg nie zwiększa ryzyka miopatii. W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne stosowanie amlodypiny prowadziło do 1,6-krotnego wzrostu ekspozycji na kwas simwastatyny.

Jak widać, dopiero w dawce 80 mg spodziewane jest zwiększenie ryzyka miopatii. Dawka 80 mg nie jest już jednak stosowana. Warto dodać, że 80 mg tej statyny jest równoważne 40 mg atorwastatyny lub 10 mg rosuwastatyny. Widzimy więc, że przy aktualnie stosowanych dawkach nie ma powodu do niepokoju.

WSKAZÓWKA PRAKTYCZNA

Analizatory interakcji nie biorą pod uwagę dawek leków. Jest to kolejny dowód na to, że nie mogą zastąpić krytycznej oceny sytuacji i postępowania tylko na podstawie ostrzeżeń z systemu aptecznego, gdyż kierowanie się nimi doprowadzi tylko do konfliktu z lekarzami.

Kolejny przykład to połączenie **niacyny** (*Vitaminum PP*) z **simwastatyną** (*Zocor*). Interakcja ma być **bardzo istotna**: *leków nie powinno się podawać łącznie z uwagi na zwiększone ryzyko miopatii.*

W rzeczywistości dopiero niacyna w dawce **powyżej 1000 mg** w połączeniu z simwastatyną może zwiększać ryzyko miopatii i rabdomiolizy. Dawki witaminy PP w lekach i suplementach są wielokrotnie niższe.

WSKAZÓWKA PRAKTYCZNA

O ile **interakcje istotne** można ignorować, to na ogół **interakcje bardzo istotne** w systemie aptecznym faktycznie są istotne, lecz nadal należy brać pod uwagę faktycznie przyjmowaną dawkę.

Jakiej postaci leku dotyczy?

Zupełnie inaczej będzie wyglądać ryzyko po podaniu leku w tabletce dojelitowej, o natychmiastowym uwalnianiu, czy na skórę, do oka lub parenteralnie. Niestety znów analizatory nie wykonają za nas „roboty". Zwróć uwagę na sygnalizowanie interakcji dla połączenia **ibuprofenu** z **kwasem acetylosalicylowym**.

Według ostrzeżenia, aby uniknąć interakcji, ibuprofen należy zastosować **na 8 godz. przed podaniem aspiryny kardiologicznej lub 30 min** po jej podaniu. Jednak dostępne w Polsce leki z kwasem acetylosalicylowym są tabletkami dojelitowymi (*Acard, Polocard*), więc nie rozpadają się w żołądku. Ponadto, gdy zgodnie z zaleceniem w ulotce zostaną zażyte z posiłkiem, to zanim lek przejdzie do jelita, może minąć nawet 3–4 godziny (średnio 2 godziny dłużej przy tłustym posiłku). Jeśli ibuprofen miałby być faktycznie zażyty 30 min po leku *Acard* lub *Polocard*, zdążyłby się wchłonąć przed kwasem acetylosalicylowym i osłabić jej działanie przeciwpłytkowe.

WSKAZÓWKA PRAKTYCZNA

Kolejnym ograniczeniem gotowych analizatorów interakcji jest brak rozróżnienia postaci leku. W efekcie możesz niepotrzebnie alarmować pacjenta, kiedy ryzyka nie ma lub przeciwnie – nie ostrzec pacjenta, kiedy ryzyko istnieje.

Kogo dotyczy interakcja?

Na zakończenie tego rozdziału trzeba dodać, że ryzyko wystąpienia interakcji zależy też od samego pacjenta.

Wiek pacjenta

U młodej i zdrowej osoby ryzyko wystąpienia groźnej interakcji pomiędzy lekami OTC jest bardzo małe. Na negatywne skutki interakcji narażone są przede wszystkim **osoby starsze**. Dla przykładu, kryteria Beersa (zawierające listę leków

ROZDZIAŁ 4

Częstość występowania interakcji leków

Ryzyko wystąpienia interakcji zwiększa się wraz z ilością przyjmowanych leków – dla 2 leków wynosi 13%, dla 5 leków – 38%, a przy 7 jednocześnie przyjmowanych lekach wzrasta do 82% (Wiela-Hojeńska i Łapiński, 2010). Dotyczy to jednak potencjalnych interakcji, nie rzeczywistych problemów lekowych.

W przypadku pacjentów z wielochorobowością (czyli cierpiących na wiele chorób przewlekłych) istnieje konieczność równoczesnego podawania kilku leków, co określa się terminem **polipragmazji** (wielolekowości). Obecnie brakuje ujednoliconej definicji polipragmazji, ale przyjmuje się, że jest to jednoczesne przyjmowanie 5 lub więcej leków dziennie, w tym także leków OTC i suplementów diety (NFZ, 2020). Polipragmazja może nieść za sobą szereg niekorzystnych dla pacjenta następstw, a nieprawidłowe dobranie leków naraża go na interakcje, które mogą prowadzić nawet do zwiększenia ryzyka zgonu – nie z powodu leczonej choroby, lecz na skutek niewłaściwej farmakoterapii. Największe znaczenie w przypadku **nieprawidłowej polipragmazji** mają takie czynniki, jak (NFZ, 2020):

- ryzyko działań niepożądanych stosowanych leków, które przewyższa ich efekt terapeutyczny,
- sumowanie się działań niepożądanych poszczególnych leków,
- wystąpienie niekorzystnych interakcji między lekami czy między lekami a żywnością (w tym suplementami diety), które dodatkowo obciążają pacjenta,
- *non-adherence*, czyli nieprzestrzeganie przez pacjenta zaleceń lekarskich (nieregularne przyjmowanie leków, stosowanie nieprawidłowych dawek czy przerwanie terapii),
- przyjmowanie tej samej substancji czynnej pod różnymi nazwami handlowymi,
- stosowanie leków, które nie mają potwierdzonej skuteczności w danej jednostce chorobowej,
- ordynowanie potencjalnie niewłaściwych leków (np. leki uwzględnione w kryteriach Beersa u osób starszych).

Przedstawione dane mogą sugerować, że interakcje leków to częsty problem, a wielolekowość stanowi istotne zagrożenie dla pacjentów. Jednakże warto mieć na uwadze, że nie wszystkie teoretycznie możliwe interakcje pomiędzy lekami dadzą objawy kliniczne w postaci działań niepożądanych powodujących pogorszenie zdrowia, co zostało wyjaśnione w dalszej części rozdziału.

W kontekście jednoczesnego leczenia kilku chorób warto rozróżniać pojęcia **wielolekowości** oraz **polipragmazji**. **Wielolekowość** jest terminem spotykanym w literaturze zagranicznej, może polegać na świadomym łączeniu kilku leków w celu wykorzystania ich synergistycznego działania (interakcje korzystne). W literaturze polskiej używa się dodatkowo określenia **polipragmazja**, które według niektórych autorów oznacza nieprawidłową wielolekowość, czyli nieuzasadnione stosowanie leków zwiększających ryzyko działań niepożądanych oraz niekorzystnych interakcji między poszczególnymi substancjami. W celu lepszego zrozumienia tych pojęć w ■Tabeli 1. przedstawiliśmy różnice między nimi.

Przykładem polipragmazji jest stosowanie systemowo dwóch leków z grupy NLPZ, co nie nasila ich działania przeciwbólowego czy przeciwzapalnego, a zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (np. krwawienia z przewodu pokarmowego). Natomiast połączenie systemowego NLPZ z miejscowym NLPZ w postaci żelu, maści, aerozolu czy plastra transdermalnego daje efekt addycyjny w leczeniu bólu oraz stanu zapalnego i jest przykładem korzystnego połączenia leków (Woroń i Kutaj-Wąsikowska, 2020).

Wielolekowość najczęściej dotyczy osób powyżej 65. r.ż. – w Europie 32,1% osób w tym wieku przyjmuje 5 lub więcej preparatów dziennie, gdzie pod uwagę brane są także leki OTC oraz suplementy diety. W Polsce odsetek ten wynosi 33,8% (NFZ, 2020).

Różnica między interakcją potencjalną a rzeczywistą

Jednym ze skutków polipragmazji są niekorzystne, istotne klinicznie interakcje między lekami czy między lekami a żywnością, które mogą prowadzić do konieczności hospitalizacji pacjenta lub nawet zgonu. Z danych literaturowych wynika, że w przypadku 68–70% potencjalnych interakcji niezbędna była obserwacja kliniczna, a tylko 1–2% interakcji wiązała się z zagrożeniem życia pacjenta (Köhler i in., 2000).

Warto znać różnicę między interakcją potencjalną a rzeczywistą. **Interakcja potencjalna** to taka, która może wystąpić (sugeruje to literatura) – potencjalnie zagraża pacjentowi, ale nie zaobserwowano jej klinicznie, a **interakcja rzeczywista** daje objawy kliniczne. Przykładem jest łączne przyjmowanie leków z grupy SSRI i NLPZ – takie połączenie zwiększa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (interakcja potencjalna). Jeśli u pacjenta wystąpią fusowate

Tabela 1
Różnice między wielolekowością a polipragmazją (Woroń i Kutaj-Wąsikowska, 2020)

Wielolekowość	Polipragmazja
→ skojarzone leki wykazują efekt addycyjny lub synergiczny w zakresie efektu terapeutycznego	→ skojarzone leki nie wykazują efektu addycyjnego ani synergicznego w zakresie efektu terapeutycznego
→ skojarzone leki nie potencjalizują swoich działań niepożądanych	→ skojarzone leki wykazują efekt addycyjny lub synergiczny w zakresie profilu działań niepożądanych
→ możliwe zmniejszenie dawek leków z poszczególnych grup, szczególnie w przypadku występowania synergizmu	→ leki mogą antagonizować swoje działania farmakologiczne
→ możliwość poszerzenia spektrum efektu farmakologicznego, w tym wykorzystania efektów plejotropowych	→ leki nie poszerzają swojego spektrum efektu farmakologicznego
→ kompatybilność profilu farmakokinetycznego poszczególnych leków stosowanych w politerapii	→ brak kompatybilności w profilu farmakokinetycznym, często wręcz niekorzystny wpływ interakcji na profil farmakokinetyczny

wymioty czy smoliste stolce, będzie to już rzeczywisty problem (interakcja rzeczywista). Podsumowując – interakcja potencjalna nie świadczy o tym, że u danego pacjenta wystąpią działania niepożądane z nią związane. Nie oznacza to jednak, że nie należy zachować środków ostrożności.

Podejmowane działania w przypadku niekorzystnych potencjalnych interakcji leków obejmują (NFZ, 2020):

- → czasowe odstawienie jednego z leków,
- → przestrzeganie konkretnych zaleceń żywieniowych,
- → edukację pacjenta w zakresie niepokojących objawów związanych z przyjmowaniem leków i ewentualnym postępowaniem w przypadku ich wystąpienia,
- → zaordynowanie dodatkowego leku, który zmniejsza ryzyko działań niepożądanych innych leków.

Wśród najważniejszych potencjalnych interakcji pomiędzy lekami zaobserwowanych w Polsce w 2018 roku, na podstawie danych pochodzących z realizacji recept na leki refundowane zgromadzonych przez NFZ, znalazły się następujące połączenia (NFZ, 2020):

- → leki hipotensyjne **(sartany, ACEI, β-blokery) + NLPZ** – pogorszenie kontroli ciśnienia tętniczego (wzrost ciśnienia tętniczego najczęściej od 7. dnia przyjmowania takiej kombinacji leków),
- → **ARB** lub **ACEI + diuretyk + NLPZ** (tzw. interakcja *tripple whammy*, czyli potrójnej kaskady) – zwiększenie ryzyka niewydolności nerek,
- → **klopidogrel + omeprazol** lub **esomeprazol** – zmniejszenie działania przeciwpłytkowego klopidogrelu, co zwiększa ryzyko zawału lub udaru.

Odsetek interakcji leków

W praktyce trudno jest oszacować odsetek interakcji leków, ponieważ aby zrobić to rzetelnie, należy wziąć pod uwagę interakcje istotne klinicznie oraz interakcje rzeczywiste, które faktycznie dały objawy u pacjentów i stanowiły realny problem dla ich zdrowia.

Początkowo problem niekorzystnego oddziaływania między lekami był znacznie wyolbrzymiony, dlatego że w badaniach oceniających częstość występowania interakcji lekowych nie analizowano ich pod kątem istotności klinicznej czy rzeczywistych negatywnych skutków, które wywołują, natomiast bezkrytycznie brano pod uwagę wszystkie teoretycznie możliwe interakcje (Preston, 2019).

Wiele późniejszych badań uwzględniało już istotność kliniczną interakcji lekowych – na ich podstawie oszacowano, że odsetek potencjalnych istotnie klinicznych interakcji wynosi do 8,8% (Preston, 2019). Jednakże w dalszym ciągu nie brano pod uwagę rozróżnienia pomiędzy interakcjami potencjalnymi a rzeczywistymi.

Jednym z badań oceniających częstość interakcji między lekami jest opisowe badanie retrospektywne przeprowadzone w Iranie – przez 12 miesięcy zbierano dane z recept zrealizowanych przez pacjentów leczonych ambulatoryjnie. Pod uwagę brano potencjalne, istotne klinicznie interakcje leków (nie zbierano danych, ile spośród tych interakcji dało objawy kliniczne). Przeanalizowano ponad 8 mln recept, w których zidentyfikowano ponad 6 tys. interakcji, średnio, na każde 10 tys. recept, przypadało 7,46 interakcji. Połączenia leków dających interakcje, które występowały najczęściej, to: teofilina i fluorochinolony, warfaryna i NLPZ, benzodiazepiny i azolowe leki przeciwgrzybicze oraz antykoagulanty i digoksyna (Nabovati i in., 2016).

ROZDZIAŁ 5

Perspektywa farmaceuty i lekarza

Farmaceuci niejednokrotni spotykają się z opinią przepisującego, która zwykle brzmi *„Zawsze zapisuję ten lek i nigdy nie zaobserwowałem, aby coś się złego działo”*.

Dlaczego lekarze są sceptyczni wobec ryzyka interakcji? Może się zdarzyć, że usłyszysz od lekarza, że interakcja jest nieistotna, bo on nigdy nie zaobserwował groźnych skutków często zapisywanego połączenia.

Lekarz często opiera swoją ocenę sytuacji na doświadczeniu. Jeśli widzi, że większość przypadków przeziębienia przechodzi sama bez użycia antybiotyków (a więc bez nadkażenia bakteryjnego), wie, że nie są one konieczne w większości przypadków.

Na tym zresztą od lat opierała się medycyna: **większość** osób ze stężeniem cukru poniżej 55 mg/dl ma tachykardię, zimne poty, drżenie mięśni i będzie odczuwać silny ból głowy. Można więc założyć, że hipoglikemia objawia się takimi objawami. Jak wyjaśniają eksperci od interakcji (Horn i Hansten, 2005): jest to naturalne dla człowieka wnioskowanie indukcyjne, od szczegółu do ogółu.

Kiedy doświadczenie lekarza to za mało

Takie rozumowanie jest właściwe tylko wtedy, gdy **liczba obserwacji jest duża**. Specjalista pulmonolog na co dzień rozpoznaje choroby płuc, radiolog złamania, a ginekolog infekcje. Problem pojawia się, gdy lekarz przekłada to samo rozumowanie do oceny sporadycznych efektów ubocznych i interakcji. Rzadkie i poważne efekty uboczne i interakcje mają to do siebie, że są... rzadkie. Dla jednego konkretnego lekarza liczba obserwacji nawet w **całej jego karierze** może być po prostu zbyt mała, aby mógł w trafny sposób wyciągać wnioski co do częstości interakcji, dlatego ważny jest dostęp do źródeł, które podsumowują wiedzę i obserwacje z całego świata.

Statystyczny punkt widzenia

Wyobraź sobie interakcję między lekiem A i B występującą 1 na 1000, ale kończącą się udarem krwotocznym. Interakcji można uniknąć.

Ile pacjentów musiałoby otrzymać leki A i B i pozostać pod obserwacją lekarza, aby ten miał 95% szansy wychwycić choć jeden przypadek wylewu?

3000!

Oznacza to, że wnioskowanie na podstawie swojego doświadczenia w przypadku interakcji nie pozwala na wychwycenie rzadkich, ale poważnych i łatwych do uniknięcia konsekwencji zdrowotnych (Horn i Hansten, 2005).

Case study - recepta z ambulatorium

Pani Asia l. 30 stosuje **doustną antykoncepcję** (*Harmonet*) od roku. Dziś na dyżurze nocnym udała się z silnym bólem pleców do ambulatorium całodobowego.

Otrzymała od lekarza receptę na:

Rp.
Sirdalud 4 mg (tyzanidyna) 1 × 1 na noc
Movalis 15 mg (meloksykam) 1 × 1

Po zażyciu leku zaszła interakcja z lekiem antykoncepcyjnym. Po połączeniu doustnej antykoncepcji z **tyzanidyną** (*Sirdalud*) w badaniach jej biodostępność wzrastała średnio 4 razy (u jednej pacjentki nawet 20 razy), dlatego nic dziwnego, że **u pacjentki wystąpił duży spadek ciśnienia, zawroty głowy, w wyniku czego upadła na schodach i złamała rękę**.

Czy doświadczenie lekarza z nocnego dyżuru wzbogaci się o ten przypadek? Nie. Pani Asia uda się na SOR, gdzie zostanie jej założony gips, a problematyczny lek odstawi. Z pewnością, żeby zmienić leczenie, nie będzie odszukiwała lekarza z nocnego dyżuru, który jej lek zapisał. Prawdopodobnie nigdy się nie dowie, że spadek ciśnienia wystąpił na skutek interakcji ze środkiem antykoncepcyjnym. Skąd ma to wiedzieć? W ulotce jest takie ostrzeżenie, ale znajduje się na niej bardzo duża lista wielu ostrzeżeń i działań niepożądanych.

Jakie są wnioski z tej historii? Lekarz z ambulatorium nadal będzie wypisywał *Sirdalud* na bóle pleców, nie dostosowując dawki do innych leków pacjenta, bo **nigdy nie zauważył, aby interakcja wystąpiła**. Ale jak miał zauważyć, skoro nikt nawet się nie zorientował, że spadek ciśnienia był skutkiem interakcji?

WSKAZÓWKA PRAKTYCZNA

Doświadczenie lekarza najczęściej pokazuje, że zapisywane przez niego połączenie jest bezpieczne, dlatego nie zdziw się, kiedy usłyszysz, że interakcja jest nieistotna, bo zwykle nikt mu problemów nie zgłaszał.

ROZDZIAŁ 6

Źródła wiedzy o interakcjach

Źródłem wiedzy o interakcjach mogą być programy komputerowe (bazodanowe), publikacje naukowe, podręczniki oraz charakterystyki produktów leczniczych. W tym rozdziale omówiono dostępne opcje do wykorzystania przez farmaceutów i lekarzy.

Polskie analizatory interakcji

Jeśli jesteś farmaceutą i korzystasz z oprogramowania firmy Kamsoft, zapewne wiesz, że zaimplementowano w nim ostrzeżenia o interakcjach pomiędzy wydawanymi preparatami. Ta sam baza jest dostępna na stronie: **https://ktomalek.pl/l/interakcje/pomiedzy-lekami**

Analizator ten odróżnia postacie leku (podanie zewnętrzne i wewnętrzne), zawiera wszystkie leki dostępne na rynku polskim, lecz ma bardzo dużo ograniczeń. Warto zaznaczyć, że:

- W analizatorze nie podano, na jakiej podstawie napisano ostrzeżenie – brakuje źródeł do zawartych w nim informacji.
- W wielu przypadkach błędnie zaklasyfikowano interakcje – w praktyce interakcje *istotne* są **nieistotne klinicznie**, więc nie wymagają interwencji farmaceuty, przykładem jest interakcja witaminy C z paracetamolem, którą uznano za istotną.
- Interakcje określone jako **bardzo istotne** są zwykle faktycznie istotne, ale nie napisano, przy jakich dawkach może wystąpić interakcja oraz jaki odstęp czasowy należy zachować. Na przykład poprawnie sklasyfikowano interakcje **simwastatyny** z **itrakonazolem**, ale nie podano, że zwiększone ryzyko utrzymuje się nawet przez dwa tygodnie od odstawienia itrakonazolu. Analizator nie wykazał też interakcji statyny z mikonazolem (*Daktarin oral*), która również ma istotne znaczenie i wymaga odstawienia statyny.

Ta sama baza jest dostępna w systemie OSOZ sprzężonym z programem aptecznym.

Dla przykładu, przy realizacji recepty na **cyprofloksacynę** i **teofilinę** program prawidłowo podpowie, że wymagane jest zmniejszenie dawki teofiliny. Analizator słusznie nie pokaże tej interakcji dla **lewofloksacyny** (*Levoxa*) i **moksyfloksacyny** (*Moloxin*), bo w przypadku nowszych chinolonów interakcja nie zachodzi.

Alternatywne polskie analizatory interakcji to przeznaczony dla lekarzy serwis polipragmatyk.pl (płatny) oraz Smart Pharma Finder + (płatny).

Charakterystyka produktu leczniczego

Charakterystyki produktów leczniczych (ChPL) należy pobierać zawsze ze stron rządowych oraz serwisów Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA).

W internecie jest bardzo wiele stron hostujących pliki PDF z charakterystykami leków, lecz nie jest jasne, czy są to aktualne wersje, dlatego szukając charakterystyki, korzystaj ze strony: **rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl**

Zauważ, że pliki PDF z charakterystykami i ulotkami nie są dostępne dla leków z importu. Dlatego w przypadku, gdy będziesz chciał pobrać ChPL leku *Aspirin*, plik nie będzie dostępny, jeśli lek rejestrowany był jako importowany (Typ procedury / Procedure = IR). Dobrze więc w wyszukiwarce wpisać od razu też nazwę producenta (tu: Bayer).

Warto studiować charakterystyki, nawet jeśli część zawartych w nich informacji nie jest zgodna z aktualnym stanem wiedzy. W ChPL znajdziesz niekiedy bardzo solidne omówienie interakcji na podstawie badań. Niestety w przypadku starszych leków opisane są jedynie interakcje z **dawno wycofanymi substancjami** (np. z terfenadyną, cymetydyną czy astemizolem) lub lekami dostępnymi **tylko za granicą** (np. fenprokumonem czy kolestyraminą) i aby dotrzeć do wiarygodnej i aktualnej informacji, trzeba sięgać po inne źródła.

Źródła amerykańskie a europejskie

Jeśli chcesz korzystać z publikacji lub bezpłatnych analizatorów amerykańskich, takich jak te dostępne na stronach **drugs.com** czy **medscape.com**, pamiętaj o różnicach w nazewnictwie leków. W USA obok systemu INN dla nazw niezastrzeżonych stosuje się też system USAN, zgodnie z którym:

- metamizol to **dipyrone**,
- paracetamol to **acetaminophen**,
- petydyna to **meperidine**,
- ryfampicyna to **rifampin**,
- salbutamol to **albuterol**,
- torasemid to **torsemide**.

Ponadto, część leków jest niezarejestrowana w USA, więc nie przeanalizujesz interakcji leków, takich jak:

- **lerkanidypina** (*Primacor*, *Lercan*),
- **chlortalidon** (*Hygroton*),
- **acenokumarol** (*Acenocumarol WZF*),
- **agomelatyna** (*Valdoxan*),
- **moklobemid** (*Moklar*).

ROZDZIAŁ 7

Niekorzystne efekty interakcji leków

Interakcje lekowe mogą powodować szereg niekorzystnych efektów. Według przeglądu systematycznego z metaanalizą z 2014 roku około 1% hospitalizacji spowodowanych było rozpoznanymi interakcjami lekowymi (Dechanont i in., 2014), natomiast 40% z nich związanych było z **krwawieniami z przewodu pokarmowego** wywołanymi głównie interakcjami NLPZ.

Interakcje lekowe mogą powodować też m.in. hiponatremię, hiperkaliemię, zaburzenia rytmu serca, znaczne obniżenie ciśnienia krwi, przełom nadciśnieniowy, rabdomiolizę, ostre uszkodzenie nerek czy ośrodkowy zespół antycholinergiczny. Mogą być również przyczyną takich rzadkich i potencjalnie śmiertelnych stanów, jak zespół serotoninowy i złośliwy zespół neuroleptyczny.

Krwawienia z przewodu pokarmowego

Krwawienia z przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal bleeding*) dotyczą najczęściej **górnego odcinka przewodu pokarmowego**, czyli przełyku, żołądka i dwunastnicy. Do ich najważniejszych przyczyn należą wrzody trawienne, jak również żylaki przełyku, guz, pęknięcie przełyku.

Do objawów krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego należą:

- **wymioty krwawe** (sugerujące umiarkowane lub obfite krwawienia) lub przypominające **fusy z kawy** (sugerujące umiarkowane krwawienie, związane z przemianą w żołądku czerwonej hemoglobiny w ciemną hematynę),
- **czarne, smoliste stolce** (będące efektem przemiany hemoglobiny w hematynę w jelitach),
- **ból brzucha**.

WSKAZÓWKA PRAKTYCZNA

Czarne zabarwienie stolca może być też związane ze stosowaniem leków zawierających żelazo, węgiel leczniczy i bizmut. Może być też wynikiem spożycia kaszanki.

Czerwona lub bordowa krew w stolcu jest zwykle wynikiem krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, ale może też wystąpić w przypadku masowego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (Saltzman, 2022).

Śmiertelność pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego wynosi **5–10%** i nie zmieniła się znacznie od 1945 roku (Aljard i Mobayed, 2021).

Do leków w istotnym stopniu związanych z krwawieniami z górnego odcinka przewodu pokarmowego należą (Masclee i in., 2014):

- **niesteroidowe leki przeciwzapalne NLPZ**, zwłaszcza nieselektywne oraz kwas acetylosalicylowy, które mogą powodować **owrzodzenia przewodu pokarmowego**,
- **leki przeciwzakrzepowe i przeciwpłytkowe,**
- **kortykosteroidy**, które **mogą hamować gojenie się wrzodów**,
- **antagonisty aldosteronu** (spironolakton, eplerenon), które mogą **upośledzać gojenie się wrzodów** na skutek zahamowania tworzenia się tkanki włóknistej,
- **SSRI**, które mogą upośledzać agregację trombocytów i **zwiększać ryzyko krwawień**.

Według przeglądu systematycznego z metaanalizą z 2021 roku ryzyko poważnego krwawienia z przewodu pokarmowego przy stosowaniu standardowych dawek nowych leków przeciwzakrzepowych, takich jak rywaroksaban i dabigatran, jest **większe** w porównaniu z warfaryną. Apiksaban wiąże się z mniejszym ryzykiem krwawień niż rywaroksaban i dabigatran (Radadiya i in., 2021).

Ryzyko krwawień rośnie w wyniku interakcji leków. W przeglądzie badań z 2014 roku oceniano ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego w wyniku interakcji NLPZ z innymi lekami, które zostały przedstawione w ■Tabeli 3 (Masclee i in., 2014). Jednym z badanych wskaźników było tzw. względne ryzyko wynikające z interakcji stosowanych leków (*relative excess risk due to interaction* – RERI). Można przyjąć, że nadmiarowe ryzyko interakcji lekowej występuje, gdy RERI > 0.

WSKAZÓWKA PRAKTYCZNA

RERI pozwala ocenić, czy wpływ dwóch czynników na ryzyko wystąpienia danego zdarzenia jest większy (lub mniejszy) niż by można się było spodziewać na podstawie sumy efektów obu czynników osobno. Jeśli RERI wynosi 0, oznacza to brak interakcji między czynnikami. Jeżeli RERI jest dodatnie, sugeruje to, że interakcja jest synergistyczna, czyli efekt jest większy niż by się można było spodziewać na podstawie efektów poszczególnych czynników. Z kolei wartość ujemna sugeruje, że interakcja jest antagonistyczna, czyli efekt jest mniejszy niż by się spodziewać na podstawie efektów poszczególnych czynników. Przykładowo, jeśli RERI = 5 oznacza to, że względne nadmiarowe ryzyko związane z interakcją między dwoma czynnikami jest 5 razy większe niż by można było oczekiwać na podstawie sumy efektów tych czynników osobno.

Tabela 4
Leki wydłużające odstęp QT o udokumentowanym ryzyku wywoływania TdP, również w dawkach terapeutycznych

Kategoria	Nazwa chemiczna i handlowa
Leki przeciwarytmiczne	→ **sotalol** (*Biosotal, Sotahexal*) → **amiodaron** (*Cordarone, Opacorden*)
Leki przeciwdrobnoustrojowe	→ **azytromycyna** (*Azimycin, Sumamed*) → **erytromycyna** (*Davercin*) → **klarytromycyna** (*Klacid, Klabax*) → **roksytromycyna** (*Rulid, Rolicyn*) → **cyprofloksacyna** (*Cipronex, Proxacin*) → **lewofloksacyna** (*Levoxa, Xyvelam*) → **moksyfloksacyna** (*Moloxin*) → **chlorochina** (*Arechin*) → **hydroksychlorochina** (*Plaquenil*) → **flukonazol** (*Flucofast, Flumycon*)
Leki przeciwdepresyjne	→ **citalopram** (*Citabax, Cital, Citronil*) → **escitalopram** (*Depralin, Elicea, Lexapro, Mozarin*)
Leki przeciwpsychotyczne	→ **haloperidol** → **chloropromazyna** (*Fenactil*) → **lewomepromazyna** (*Tisercin*) → **sulpiryd** (*Sulpiryd Teva*) → **chlorprotiksen** (*Chlorprothixen Zentiva*)
Opioidy	→ **metadon** (*Methadone Hydrochloride Molteni*)
Inne	→ **donepezil** (*Cogiton, Donepex*)

→ łączne stosowanie blokerów kanału wapniowego z klarytromycyną, będącą silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4 cytochromu P-450, interakcja ta jest szczególnie istotna dla osób starszych (Wright, 2011).

Hipotonia ortostatyczna

Szczególnym rodzajem niedociśnienia jest **hipotonia ortostatyczna** (HO, ang. *orthostatic hypotension*). Charakteryzuje się ona spadkiem ciśnienia skurczowego o co najmniej 20 mm Hg lub ciśnienia rozkurczowego o 10 mm Hg **w ciągu 3 min od przyjęcia pozycji stojącej**. Hipotonia ortostatyczna w istotny sposób związana jest z omdleniami i upadkami u osób starszych (Mol i in., 2019). Według przeglądu systematycznego z metaanalizą (Bhanu i in., 2021):

→ leki hamujące głównie aktywność układu współczulnego (takie jak alfa-blokery, działające ośrodkowo leki przeciwnadciśnieniowe, leki przeciwpsychotyczne II generacji, a zwłaszcza beta-blokery i TLPD) związane są ze znacznie zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia HO w porównaniu z placebo,

→ większość leków powodujących głównie rozszerzenie naczyń (takich jak blokery kanału wapniowego, inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny) nie jest istotnie związana z HO, ale reakcje mogą się różnić w zależności od dawki leku, wieku pacjenta i przynależności do grup wysokiego ryzyka. Hipotonię ortostatyczną mogą nasilać flozyny,

→ ze względu na zbyt małą liczbę badań w metaanalizie nie zostały uwzględnione niektóre leki mogące mieć wpływ na HO, m.in.: inhibitory PDE-5, agonisty przeciwcukrzycowego peptydu glukagonopodobnego-1, środki przeciwbólowe, leki przeciwpsychotyczne I generacji i diuretyki. Nie uwzględniono również leków stosowanych w chorobie Parkinsona, które mogą powodować HO zwłaszcza na początku terapii,

→ sugeruje się, że łączne stosowanie leków mogących mieć wpływ na HO może potęgować HO.

Przykładem interakcji farmakodynamicznej mogącej zwiększać ryzyko wystąpienia HO jest połączenie inhibitorów PDE-5 z alfa-blokerami (Kloner, 2005).

Przełom nadciśnieniowy

Przełom nadciśnieniowy (ang. *hypertensive crisis*) to stan kliniczny, w którym dochodzi do **nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego** (zwykle określanego jako wzrost wartości skurczowego ciśnienia krwi powyżej 180 mm Hg lub wartości rozkurczowego ciśnienia krwi powyżej 120 mm Hg). Wyróżnia się (Stępień-Wojno i Stępińska, 2012):

→ **stany nagłące**, w których dochodzi do zagrażających życiu i szybko postępujących uszkodzeń narządowych, takich jak m.in. obrzęk płuc, ostry zespół wieńcowy, rozwarstwienie aorty, udar mózgu, krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego,

→ **stany pilne**, w których nie dochodzi do powikłań narządowych.

Tabela 5
Leki mogące powodować rabdomiolizę (opracowano na podstawie: Torres i in., 2015)

Statyny	→ **simwastatyna** (*Simvacard, Zocor*) → **atorwastatyna** (*Atoris, Tulip*) → **prawastatyna** (*Pravator*) → **lowastatyna** (*Lovasterol, Liprox*) → **rosuwastatyna** (*Romazic, Roswera, Zahron*)
Inne leki hipolipemiczne	→ **ezetymib** (*Ezehron*) → **ciprofibrat** (*Lipanor*)
Leki psychiatryczne	→ **amitryptylina** → **doksepina** → **fluoksetyna** (*Bioxetin, Seronil*) → **wenlafaksyna** (*Efectin ER, Faxigen*) → **haloperidol** → **chlorpromazyna** (*Fenactil*) → **lit** → **barbiturany** → **benzodiazepiny**
Leki przeciwhistaminowe	→ **difenhydramina** (*Nodisen*) → **doksylamina** (*Noctis, Dorminox*)
Inne	→ **azatiopryna** (*Imuran*) → **naltrekson** (*Naltex*) → **penicylamina** (*Cuprenil*) → **salicylany** → **teofilina** (*Theospirex retard*)

uszkodzenia nerek. Interakcją potrójnej kaskady najbardziej zagrożeni są pacjenci starsi, z przewlekłymi chorobami nerek, narażeni na odwodnienie (Harężlak i in., 2022).

Ośrodkowy zespół antycholinergiczny

Ośrodkowy zespół antycholinergiczny (ang. *anticholinergic syndrome*) rozwija się w wyniku blokowania **przekaźnictwa cholinergicznego** na poziomie ośrodkowych receptorów muskarynowych przez leki o działaniu antycholinergicznym (cholinolitycznym). Najczęściej zespół związany jest ze stosowaniem kilku leków o różnym stopniu aktywności antycholinergicznej, czyli z interakcją farmakodynamiczną. Obecnie znanych jest wiele leków o działaniu antycholinergicznym (niektóre z nich wymienione zostały w rozdziale poświęconym interakcjom leków u osób starszych). Na wystąpienie zespołu antycholinergicznego najbardziej narażone są **osoby starsze**, ze względu na zwiększoną przepuszczalność bariery krew-mózg oraz mniejszą liczbę neuronów i receptorów cholinergicznych.

Do ośrodkowych objawów zespołu antycholinergicznego należą: **niepokój, zaburzenie orientacji, mowy i widzenia, pobudzenie, zaburzenia świadomości i majaczenie**.

Do obwodowych objawów antycholinergicznych należą:

- → sucha, zaczerwieniona, rozpalona skóra,
- → suche błony śluzowe jamy ustnej i gardła,
- → tachykardia,
- → upośledzona motoryka jelit, zaparcia,
- → retencja moczu,
- → zaburzenia widzenia.

W skrajnych przypadkach ośrodkowy zespół antycholinergiczny może prowadzić do wstrząsu kardiogennego i ostrej niewydolności oddechowo-krążeniowej (Królik i Rudnicka-Drożak, 2018).

Prócz ośrodkowego zespołu antycholinergicznego, który jest stanem ostrym, przyjmowanie kilku antagonistów receptorów muskarynowych (określane mianem **obciążenia antycholinergicznego**) przez osoby starsze może mieć długofalowe skutki i prowadzić do zaburzenia funkcji poznawczych i nasilenia objawów demencji. Temat ten został szerzej omówiony w rozdziale poświęconym interakcjom u osób starszych.

Zespół serotoninowy

Zespół serotoninowy (ZS, ang. *serotonin syndrome*, *serotonin toxicity*) jest potencjalnie zagrażającym życiu stanem związanym ze **zwiększoną aktywnością serotoninergiczną** w ośrodkowym układzie nerwowym. Może wystąpić w wyniku interakcji różnych leków o aktywności serotoninergicznej, a także po rozpoczęciu podawania pojedynczego leku serotoninergicznego lub zwiększeniu jego dawki u osób szczególnie wrażliwych na serotoninę. Do spotęgowania działania leku serotoninergicznego może dojść też w wyniku interakcji farmakokinetycznej z lekiem hamującym jego metabolizm.

- → słabo metabolizujący – najczęściej homozygota recesywna,
- → bardzo intensywnie metabolizujący, może natomiast posiadać więcej niż dwie kopie.

Pacjenci słabo metabolizujący są narażeni na toksyczne działania niepożądane, bo zahamowany metabolizm zmniejsza tempo wydalania leku z organizmu. Z kolei leki wymagające aktywacji enzymatycznej mogą być nieskuteczne. W przypadku pacjentów metabolizujących bardzo intensywnie efekt będzie odwrotny. Ciekawą obserwacją jest występowanie działań niepożądanych opiatów po zastosowaniu kodeiny u pacjentów z ultraszybkim metabolizmem CYP2D6. Enzym ten zwykle przekształca około 10% dawki kodeiny do morfiny. Szybszy metabolizm skutkuje zwiększeniem tej przemiany i możliwe jest wystąpienie działań niepożądanych (Królik i in., 2014).

Tabele CYP

W ■Tabelach 7 do 14 zebrano substraty, inhibitory i induktory głównych izoenzymów cytochromu P450 biorących udział w metabolizmie leków.

Lek znajduje się w tabeli, jeśli opublikowano dowody, że jest metabolizowany, przynajmniej częściowo, przez daną izoformę. Nie musi to oznaczać, że dana izoforma jest głównym szlakiem metabolicznym, czyli zmiany szybkości reakcji metabolicznej katalizowanej przez tę izoformę nie muszą mieć dużego wpływu na farmakokinetykę leku. Tabela uwzględnia tylko interakcje spowodowane zmianą szybkości reakcji przy udziale CYP. Nie uwzględniono interakcji wywołanych przez inne enzymy, np. **UGT** (glukuronylotransferaza), ani też interakcji spowodowanych przez hamowanie lub indukcję transporterów wychwytujących i usuwających leki.

Dane pochodzą z tabel interakcji leków Flockhart Table™ opracowanych przez zespół dr. Davida A. Flockharta. Uwzględniono tylko leki dostępne w Polsce. Tabele Flockharta koncentrują się na interakcjach istotnych klinicznie i są aktualizowane dwa razy w roku. Oryginalne dane można przeglądać na stronie Uniwersytetu w Indianie: **drug-interactions.medicine.iu.edu**

Jak korzystać z tabeli?

Załóżmy, że pacjent przyjmuje amiodaron i do terapii włączono symwastatynę. Tabela pokazuje, że amiodaron jest inhibitorem CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4. Symwastatyna jest metabolizowana przez CYP3A. Podanie symwastatyny z amiodaronem, który hamuje CYP3A4, może spowodować osiągnięcie toksycznego stężenia statyny. Skutkiem może być reakcja niepożądana: rabdomioliza lub uszkodzenie wątroby. Lepszym wyborem byłaby rosuwastatyna lub prawastatyna. Prawastatyna nie jest w klinicznie znaczącym stopniu metabolizowana przez układ cytochromu P450. Prawastatyny nie ma w tabeli, bo nie jest substratem, inhibitorem ani induktorem żadnego CYP. Rosuwastatyna jest metabolizowana tylko w niewielkim stopniu (10%), głównie przez CYP2C9, w mniejszym stopniu przez 2C19, 3A4 i 2D6. Nie stwierdzono występowania klinicznie istotnych interakcji z inhibitorami CYP2C9, CYP3A4 ani CYP2A6.

■ **Tabela 7**
Izoenzym CYP1A2

Substraty CYP1A2	Inhibitory CYP1A2	Induktory CYP1A2
→ amitryptylina → duloksetyna → estradiol → fluwoksamina → klomipramina → klozapina → kofeina → meksyletyna → nabumeton → naproksen → olanzapina → ondansetron → paracetamol → pirfenidon → pomalidomid → propranolol → roflumilast → ropiwakaina → ryluzol → tasimelteon → teofilina → tyzanidyna → warfaryna → werapamil → zolmitryptan	**silne inhibitory:** → cyprofloksacyna → fluwoksamina **umiarkowane inhibitory:** → rukaparyb → wemurafenib **słabe inhibitory:** → citalopram → efawirenz → rybocyklib → *kwercetyna* **inhibitory *in vitro*:** → amiodaron → metoksalen	→ karbamazepina → omeprazol → ryfampicyna → teriflunomid → *brokuł (warzywo)* → *brukselka (warzywo)* → *mięso grillowane* → *tytoń*

→ Pacjentowi leczonemu cyklosporyną, chcącemu kupić lek z wyciągiem z dziurawca stanowczo odradź ich jednoczesne stosowanie.

Jeżówka purpurowa + inne leki ⚠

→ **jeżówka purpurowa** (*Echinasal, Esberitox*)	→ **leki przeciwnowotworowe** → **paracetamol** → **midazolam** → **kwas acetylosalicylowy**

Jeżówka purpurowa nie powinna być stosowana u pacjentów onkologicznych ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia małopłytkowości podczas stosowania systemowych **leków przeciwnowotworowych**. Ponadto, jeżówka może nasilać działanie hepatotoksyczne **paracetamolu**, ze względu na zawartość alkaloidów pirolizydynowych (Abebe, 2002).

Możliwy jest wpływ jeżówki na farmakokinetykę **midazolamu**, choć ryzyko wysokiego znaczenia klinicznego tej interakcji jest raczej niewielkie (Awortwe, Bruckmueller i Cascorbi, 2019).

Przy jednoczesnym stosowaniu preparatu jeżówki i **kwasu acetylosalicylowego** wzrasta znacząco ryzyko krwawień, nie wykazano jednak klinicznie istotnego wpływu interakcji pomiędzy jeżówką purpurową a warfaryną (Abdul i in., 2010).

Karczoch zwyczajny ✓

→ **karczoch zwyczajny** (*Cynarex*, w: *Raphacholin*, w: *Sylicynar*)	brak

Preparaty z karczochem są wybierane przez pacjentów ze względu na jego działanie moczopędne, żółciopędne, żółciotwórcze, odtruwające, obniżające cholesterol i regenerujące wątrobę. Możesz je bezpiecznie rekomendować, ponieważ nie są znane żadne interakcje karczocha z innymi lekami.

Kruszyna pospolita + leki kardiologiczne ⚠

→ **kruszyna pospolita** (w: *Alax*)	→ **glikozydy nasercowe** → **leki przeciwarytmiczne** → **adrenokortykosteroidy** → **diuretyki**

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów stosujących **glikozydy nasercowe**, **leki przeciwarytmiczne**, **adrenokortykosteroidy** i **diuretyki** ze względu na hipokaliemię, którą potęguje długotrwałe stosowanie preparatów z korą kruszyny (EMA, 2019).

Lukrecja gładka + inne leki ⚠

→ **lukrecja gładka** (w: *Hederoin*, w: *Pectobonisol*, w: *Iberogast*)	→ **leki hipotensyjne** → **leki przeczyszczające** → **glikokortykosteroidy**

Wydaje się, że lukrecja może obniżać działanie leków **hipotensyjnych** i może mieć addytywny wpływ na **niedobór potasu,** jeśli jest przyjmowana w dużych ilościach ze środkami **przeczyszczającymi** i **glikokortykosteroidami** (Walker i Edwards, 1994).

Mięta pieprzowa + PPI ?

→ **mięta pieprzowa** (*Oleomint*, w: *Iberogast*, w: *Raphacholin C*)	→ **inhibitory pompy protonowej (PPI)**

W badaniu *in vitro* wykazano, że olejek z mięty pieprzowej umiarkowanie hamuje aktywność izoenzymów CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 cytochromu P450 (Unger i Frank, 2004). Nie wydaje się jednak, aby miało to istotne znaczenie kliniczne.

WSKAZÓWKA PRAKTYCZNA

Wyciąg z mięty pieprzowej rozluźnia zwieracz przełyku, dlatego nie należy go stosować razem z PPI, które stosuje się w leczeniu refluksu.

Miłorząb + inne leki ⚠

→ **miłorząb** (*Tanakan, Ginkofar, Bilobil*)	→ **kwas acetylosalicylowy** (*Aspirin Pro*, *Polopiryna S*) → **ibuprofen** (*Ibuprom*, *Nurofen*), → **diklofenak** (*Diclac*, *Diclober retard, Voltaren express forte*) → **warfaryna** (*Warfin*) → **tiklopidyna** (*Aclotin*) → **cilostazol** (*Cilozek*) → **klopidogrel** (*Areplex*)

Miłorząb dwuklapowy (*Ginkgo biloba* L.) dzięki obecności **flawonoidów, terpenów i proantocyjanidyn** wykazuje wielokierunkowe działanie, m.in. poprawiające ukrwienie ślimaka w uchu wewnętrznym, ochronne na osłonki mielinowe, usprawniające przepływ krwi przez naczynia krwionośne, szczególnie w obrębie naczyń mózgowych oraz ułatwi wykorzystanie tlenu i glukozy przez komórki mózgowe. Ponadto **ginkgolid B**, zawarty w wyciągu z miłorzębu jest **antagonistą czynnika aktywującego płytki krwi**, przez co hamuje agregację trombocytów i erytrocytów, zapobiegając ich adhezji do ścian naczyń krwionośnych. Miłorząb japoński znalazł zastosowanie w leczeniu objawowym łagodnej lub umiarkowanej niewydolności naczyń mózgowych, w zespołach otępiennych z takimi objawami jak: deficyty

Raffa R. (2006). Pharmacological aspects of successful long-term analgesia. *Clinical rheumatology*, 25 Suppl 1, S9–S15. https://doi.org/10.1007/s10067-006-0201-x

Wordliczek, J., Zajączkowska, R., Dziki, A., Jackowski, M., Richter, P., Woroń, J., Misiołek, H., Dobrogowski, J., Paśnik, K., Wallner, G., Malec-Milewska, M. (2019). Postoperative pain relief in general surgery - recommendations of the Association of Polish Surgeons, Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy, Polish Association for the Study of Pain and Polish Association of Regional Anaesthesia and Pain Treatment. *Polski przegląd chirurgiczny*, 91(1), 47–68. https://doi.org/10.5604/01.3001.0013.1088

Paracetamol + metoklopramid

- **paracetamol** (*Efferalgan, Paracetamol Biofarm, Panadol, Apap*)
- **metoklopramid** (*Metoclopramidum Polpharma*)

W ChPL *Panadol* znaleźć możemy informację, że „szybkość wchłaniania paracetamolu może zostać zwiększona przez metoklopramid" (GlaxoSmithKline, 2018). Za granicą dostępne są leki, które łączą metoklopramid i paracetamol, zarejestrowane do leczenia ataków migreny.

Mechanizm interakcji

Wchłanianie paracetamolu jest ściśle **skorelowane z szybkością opróżniania żołądka**. Zastosowanie leków prokinetycznych, takich jak metoklopramid przyspiesza opróżnianie żołądka i zwiększa wchłanianie paracetamolu (Preston, 2019).

Wnioski z badań

W podwójnie zaślepionym badaniu z randomizacją z 2023 roku pacjentom podawano dożylnie paracetamol z ondansetronem oraz paracetamol z metoklopramidem. W badaniu wykazano, że łączne podawanie metoklopramidu i paracetamolu pozwala na **lepsze opanowanie dolegliwości bólowych** u pacjentów po laparoskopowej cholecystektomii (Saber Moghaddamranjbar, Zoka i Jamali, 2023).

Z kolei w badaniu przeprowadzonym na pacjentach żywionych pozajelitowo z opóźnionym opróżnianiem żołądka wykazano, że metoklopramid działa **prokinetycznie**, a jego zastosowanie pozwala na przywrócenie poziomu absorpcji paracetamolu do poziomu takiego jak u osób z normalnym jego opróżnianiem (Jooste, Mustoe i Collee, 1999).

Podanie 10 mg metoklopramidu dożylnie zwiększyło stężenia maksymalne pojedynczej dawki paracetamolu o 64%, a także szybkość absorpcji. Nie odnotowano jednak istotnej klinicznie różnicy w ilości wchłoniętego paracetamolu (Nimmo i in., 1973).

Proponowana interwencja

Z uwagi na zmiany w szybkości wchłaniania paracetamolu bez wpływu na całkowitą wchłoniętą ilość:

→ zaleć łączne stosowanie paracetamolu z metoklopramidem. Co istotne, łączenie obu leków w praktyce najczęściej ma miejsce w przypadku leczenia **ataku migreny**, kiedy osiągnięcie szybkiego efektu analgetycznego jest szczególnie istotne.

Piśmiennictwo:

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Sp. z o.o. (2018). *ChPL Panadol.*

Jooste, C.A., Mustoe, J., Collee, G. (1999). Metoclopramide improves gastric motility in critically ill patients. *Intensive care medicine, 25*, 464-468.

Nimmo, J., Heading, R.C., Tothill, P., Prescott, L.F. (1973). Pharmacological Modification of Gastric Emptying: Effects of Propantheline and Metoclopromide on Paracetamol Absorption. *BMJ, 1*(5853), 587–589. doi:10.1136/bmj.1.5853.587

Preston, C.L. (red.). (2019). *Stockley's Drug Interactions. Twelfth edition.* Pharmaceutical Press.

Saber Moghaddamranjbar, M., Zoka, A., Jamali, J. (2023). Effect of adding ondansetron and metoclopramide to intravenous acetaminophen on pain control and post-operative nausea and vomiting: A randomized double-blind clinical trial. *Evidence Based Care.*

Paracetamol + metamizol

- **paracetamol** (*Apap*, *Efferalgan*).
- **metamizol** (*Pyralgin*, *Pyralgina*).

Zarówno paracetamol, jak i metamizol należą do nieopioidowych leków przeciwbólowych. Są to leki, których mechanizm działania nie został do końca wyjaśniony. Paracetamol wykazuje istotne działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, lecz nie działa przeciwzapalnie. Metamizol wykazuje działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe z dodatkowym ośrodkowym działaniem spazmolitycznym, co czyni go lekiem skutecznym w bólach trzewnych.

Mechanizm interakcji

U pacjenta z bólem pooperacyjnym nieprzekraczającym wartości 4 w skali NRS (*numerical rating scale* – skala numeryczna oceniająca nasilenie bólu, od 0 do 10) zaleca się stosowanie analgetyków nieopioidowych. Mogą być podawane w monoterapii, natomiast przy wyższym nasileniu bólu powinny być składnikami analgezji multimodalnej, co pozwala na poszerzenie spektrum działania przeciwbólowego oraz redukcję dawki całkowitej analgetyków opioidowych o około 25–40%. Zmniejsza się tym samym ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów: niewydolności oddechowej, senności, nudności, wymiotów, zawrotów głowy. W postępowaniu przeciwbólowym należy rozważyć łączne stosowanie NLPZ z paracetamolem i/lub metamizolem, co pozwala na uzyskanie addycyjnego efektu przeciwbólowego (Wordliczek i in., 2019).

Inne sekretolityki, np. **sulfogwajakol** czy ekstrakt z ziela tymianku, są także łączone z lekami przeciwkaszlowymi, ale nie ma dostępnych badań wskazujących na ich działanie hamujące odruch kaszlowy.

Proponowana interwencja

Biorąc pod uwagę dostępne badania:

→ zarekomenduj leki złożone zawierające połączenie **gwajafenezyny z dekstrometorfanem** a także **sulfogwajakolu z kodeiną** lub **wyciągu z ziela tymianku z kodeiną** pacjentom skarżącym się na suchy, męczący kaszel i podrażnienie dróg oddechowych. Dodatek substancji wykrztuśnych do leków przeciwkaszlowych ma zwiększać wydzielanie śluzu w oskrzelach i dzięki temu nawilżać drogi oddechowe, a także osłaniać receptory kaszlowe w oskrzelach przed bodźcami prowokującymi odruch kaszlowy.

WSKAZÓWKA PRAKTYCZNA

Kodeina ma ograniczoną skuteczność kliniczną w dawce 15 mg (OTC), więc nie jest najlepszym wyborem jako lek przeciwkaszlowy. Rekomendujemy polecanie lewodropropizyny lub butamiratu jako substancji o bardziej wiarygodnych dowodach na skuteczność i mniejszym ryzyku interakcji.

Przytoczone badania dotyczyły gwajafenezyny. Nie wiadomo, czy łączenie innych leków wykrztuśnych będzie korzystne. Interakcja nie jest jednak połączeniem przeciwwskazanym.

Piśmiennictwo:

Dicpinigaitis, P.V., Gayle, Y.E. (2003). Effect of guaifenesin on cough reflex sensitivity. *Chest*, *124*(6), 2178-2181. doi: 10.1378/chest.124.6.2178

Dicpinigaitis, P.V., Gayle, Y.E., Solomon, G., Gilbert, R.D. (2009). Inhibition of cough-reflex sensitivity by benzonatate and guaifenesin in acute viral cough. *Respiratory Medicine*, *103*(6), 902-906. doi: 10.1016/j.rmed.2008.12.008

Dekstrometorfan + inhibitory MAO ⊘

→ **dekstrometorfan** (*Acodin*, *Tussidex*, *Tussi Drill*, w: *Gripex Hot Zatoki*, w: *Gripblocker Express*, w: *DexaCaps*)

Inhibitory MAO-A:
→ **moklobemid** (*Aurorix*, *Moklar*, *Mobemid*)
Inhibitory MAO-B:
→ **rasagilina** (*Asanix PPH*, *Ralago*)
→ **selegilina** (*Segan*, *Selgres*)

Zarówno dekstrometorfan, jak i leki z grupy IMAO działają w OUN – wykazują aktywność serotoninergiczną, czyli nasilają neurotransmisję serotoniny. Łączne przyjmowanie dwóch lub więcej leków o takim działaniu zwiększa ryzyko zespołu serotoninowego, który jest rzadkim, ale potencjalnie groźnym dla zdrowia, a nawet życia, stanem charakteryzującym się nagłym wystąpieniem objawów związanych z zaburzeniami świadomości (pobudzenie, splątanie, nerwowość, mania), nadmiernym pobudzeniem układu współczulnego (biegunka, gorączka, obfite pocenie się, wzrost ciśnienia tętniczego krwi) oraz nadpobudliwością nerwowo-mięśniową (mimowolne skurcze mięśni, drżenie, mioklonie, sztywność) (Preston, 2019).

Mechanizm interakcji

Pomiędzy dekstrometorfanem a inhibitorami MAO zachodzi interakcja farmakodynamiczna ze względu na nasilenie działania serotoninergicznego. Leki z grupy IMAO hamują aktywność monoaminooksydazy – enzymu, który jest odpowiedzialny za rozkład neuroprzekaźników, w tym serotoniny, przez co zwiększa się jej stężenie w szczelinie synaptycznej. Serotonina może ponownie pobudzić receptory postsynaptyczne – nasila się transmisja tego neuroprzekaźnika.

Wiadomo, że dekstrometorfan także powoduje działanie serotoninergiczne – podobnie jak SSRI hamuje wychwyt zwrotny serotoniny, jest jednak umiarkowanym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (jego działanie w tym mechanizmie jest słabsze niż SSRI), dodatkowo pobudza uwalnianie tego neuroprzekaźnika z zakończeń neuronów presynaptycznych. Działa antagonistycznie względem receptorów NMDA, co wiąże się ze stymulacją postsynaptycznych receptorów 5-HT2A (Chlebda i in., 2009).

Wzrost stężenia serotoniny powoduje nadmierne pobudzenie receptorów dla tego neuroprzekaźnika w OUN oraz na obwodzie, co zwiększa ryzyko wystąpienia **zespołu serotoninowego**. Uważa się, że odpowiedzialne za to są głównie receptory 5-HT2A oraz 5-HT1A. Objawy zespołu serotoninowego mogą być łagodne, a czasem nawet ledwo odczuwalne, np. biegunka czy drżenia mięśni, ale też niebezpieczne dla zdrowia i życia, np. hipertermia, ciężkie nadciśnienie tętnicze krwi i tachykardia, sztywność mięśni czy zaburzenia świadomości (Boyer i Shannon, 2005).

Dodatkowo **moklobemid** hamuje aktywność CYP2D6 – enzymu, który metabolizuje **dekstrometorfan**, co bardziej nasila interakcję pomiędzy tymi lekami.

Warto mieć na uwadze, że interakcja może wystąpić jeszcze w ciągu 14 dni od odstawienia IMAO (Preston, 2019).

Wnioski z badań

Obecnie dostępna jest niewielka liczba badań czy opisów przypadków, które potwierdziłyby jednoznacznie interakcję pomiędzy IMAO i dekstrometorfanem. Znaleźliśmy jedynie dane dotyczące oddziaływania moklobemidu z dekstrometorfanem:

→ w 1998 roku przeprowadzono badanie sprawdzające wpływ moklobemidu na metabolizm dekstrometorfanu. W tym celu czterech zdrowych ochotników przyjmowało moklobemid w dawce 300 mg, 2 razy dziennie

ROZDZIAŁ 23

Interakcje leków na zaburzenia erekcji

Interakcje leków na zaburzenia erekcji dotyczą głównie inhibitorów fosfodiesterazy-5 (PDE-5) i są farmakodynamiczne. Wiążą się głównie z ryzykiem spadku ciśnienia tętniczego.

Inhibitory fosfodiesterazy-5 + nitraty

Inhibitory fosfodiesterazy:
- **sildenafil** (*Viagra, Valinger, Silcontrol, Mensil, Maxon, Maxigra, Inventum, Falsigra, PrinceX*)
- **tadalafil** (*Cialis, Adalift, Erlis, Profitadal, Tadamen, Tadaxin, Tadalafil Maxigra*)
- **wardenafil** (*Levitra, Viavardis*)
- **awanafil** (*Spedra*)

Nitraty:
- **nitrogliceryna** (*Nitrocard, Sustonit*)
- **monoazotan izosorbidu** (*Effox, Mono Mack Depot, Mononit*)
- **tetraazotan pentaerytrytolu** (*Galpent*)

Według ChPL jednoczesne stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy i nitratów jest **przeciwwskazane**, ze względu na ryzyko gwałtownych spadków ciśnienia (Actavis, 2009).

Mechanizm interakcji

Zarówno nitraty, jak i inhibitory fosfodiesterazy zwiększają stężenie cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP), który powoduje rozkurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Przy jednoczesnym stosowaniu leków z obu tych grup może dojść do **nasilenia działania hipotensyjnego** (Preston, 2019).

Wnioski z badań

Badania kliniczne potwierdzają występowanie interakcji pomiędzy inhibitorami fosfodiesterazy i nitratami:

- w badaniu klinicznym z 2000 roku brało udział 15 mężczyzn cierpiących na dusznicę bolesną i przyjmujących **nitroglicerynę** w dawce 500 µg. Podanie **sildenafilu** w dawce 50 mg, godzinę po zażyciu nitratu, spowodowało średnie obniżenie ciśnienia tętniczego o około 36/21 mm Hg, w porównaniu z grupą placebo, w której odnotowano spadek o około 26/11 mm Hg (Webb i in., 2000),
- według wyników badania klinicznego z randomizacją z 2009 roku, w którym podawano pacjentom **sildenafil** w dawce 100 mg, a następnie **nitroglicerynę** w dawce 400 µg w różnych odstępach czasu, występowanie interakcji ogranicza się do **4 godzin** od podania inhibitora fosfodiesterazy u zdrowych mężczyzn i co najmniej do **8 godzin** u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową (Olivier, Kerr i Webb, 2009),
- w badaniu klinicznym z 2003 roku wykazano, że **tadalafil** nasila hipotensyjne działanie **nitrogliceryny** podanej podjęzykowo od 2 do 24 godzin po jego zażyciu. Interakcja ta nie była już zauważalna po 48 godzinach (Kloner i in., 2003),
- według wyników badania klinicznego z 2013 roku podanie **awanafilu** i **sildenafilu** odpowiednio 8 i 12 godzin przed podjęzykową dawką **nitrogliceryny** nie wpływa na ciśnienie krwi zdrowych mężczyzn (Swearingen i in., 2013).

Analizując wyniki przedstawionych badań, można stwierdzić, że charakter interakcji pomiędzy inhibitorami fosfodiesterazy i nitratami zależy od wielu zmiennych. Wydaje się, że jednoczesne stosowanie leków z tych dwóch grup może być możliwe pod warunkiem zachowania odpowiednich środków bezpieczeństwa, np. odstępu czasowego pomiędzy ich podaniem.

W przeglądzie literatury z 2018 roku ustalono, że stosowanie inhibitorów PDE-5 z azotanami jest zasadniczo przeciwwskazanie, przy czym według autorów przeglądu dopuszcza się jednoczesne stosowanie azotanów i inhibitorów PDE-5, ale przy zachowaniu odpowiednich środków ostrożności. Niektóre z przeanalizowanych badań wykazały, że azotany można przyjmować 24 godziny (prawdopodobnie wcześniej) po ostatniej dawce krótko działającego inhibitora PDE-5 (np. sildenafilu) i 48 godzin po ostatniej dawce długo działającego inhibitora PDE-5 (tadalafilu). Pacjentom należałoby zatem ustalić odpowiednie leczenie (m.in. ze względu na czas działania inhibitora PDE-5), przeszkolić ich w zakresie interakcji, ostatecznie ocenić, czy możliwe jest przerwanie leczenia azotanami. Potrzebne są jednak dalsze badania, które pozwoliłyby dokładnie oszacować, jak szybko można ponownie włączyć inhibitor PDE-5 po przyjęciu przez pacjenta azotanu, oraz określić wpływ wysokich i niskich dawek inhibitora PDE-5 na efekt interakcji (Kloner i in., 2018).

Proponowana interwencja

Biorąc pod uwagę wyniki badań:

- poinformuj pacjenta o poważnym ryzyku jakie niesie z sobą zażywanie inhibitorów fosfodiesterazy-5 i nitratów, zaleć ewentualną zmianę farmakoterapii choroby niedokrwiennej serca lub ustalenie indywidualnego schematu leczenia.

Retinoidy + tetracykliny

Retinoidy:
- → **izotretynoina** (*Izotek*, *Axotret*, *Curacne*)
- → **acytretyna** (*Acitren*, *Neotigason*)
- → **etretynat** (*Tigason*)
- → **tretynoina** (*Acnatac*, *Aknemycin Plus*, *Vesanoid*)

Tetracykliny:
- → **tetracyklina** (*Tetracyclinum TZF*, w: *Pylera*)
- → **doksycyklina** (*Doxycyclinum TZF*, *Doxycyclinum Polfarmex*, *Efracea*, *Unidox Solutab*)
- → **minocyklina** (*Klinomycin*, *Minocin*, *Minakne*)

Jednoczesne stosowanie **retinoidów** z **tetracyklinami** może zwiększać ryzyko wystąpienia guza rzekomego mózgu, znanego również jako idiopatyczne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe wywołane lekami (DIIH). Zarówno same retinoidy, jak i tetracykliny mogą powodować zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, a stosowane razem mogą mieć działanie addytywne (Preston, 2019). Zgodnie z informacją zawartą w ChPL przeciwwskazaniem do stosowania retinoidów jest jednoczesne przyjmowanie tetracyklin (Bausch, 2022).

Mechanizm interakcji

Mechanizm interakcji nie został poznany. Uważa się, że tetracykliny mogą zmniejszać odpływ płynu mózgowo-rdzeniowego przez kosmki pajęczynówki, podczas gdy doustne retinoidy mogą upośledzać funkcje kosmków (poprzez nadmiar retinolu i białka wiążącego retinol) (Tintle i in., 2016). Idiopatyczne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe objawia się uporczywym bólem głowy, pulsującym szumem w uszach i zaciemnieniem wzroku (Tan i in., 2020).

Wnioski z badań

Interakcja była przedmiotem kilku badań:

- → Według retrospektywnego badania przeprowadzonego w 2004 roku 15 przypadków guza rzekomego mózgu wystąpiło u pacjentów w wieku 14–38 lat leczonych na trądzik z użyciem **izotretynoiny**, 4–8 tygodni po rozpoczęciu terapii (Fraunfelder, Fraunfelder i Corbett, 2004). Dwa z piętnastu przypadków były związane z jednoczesnym stosowaniem antybiotyków z grupy **tetracyklin** (Lee, 1995).
- → Do 1983 roku Amerykańska Agencja Leków i Żywności (FDA) otrzymała raporty o 10 pacjentach z guzem rzekomym mózgu lub obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego związanym ze stosowaniem **izotretynoiny**. Czterech miało krwotoki siatkówkowe, a 5 z nich przyjmowało **tetracyklinę** (Anon, 1983).
- → Istnieją pojedyncze doniesienia o podobnych interakcjach u pacjentów, którym podawano **izotretynoinę** i **minocyklinę** lub **tetracyklinę** (Shalita i in., 1983), taką samą reakcję zaobserwowano u pacjenta stosującego **etretynat** z **minocykliną** (Viraben, Mathieu i Fontan, 1985) oraz u pacjenta, któremu podano **doksycyklinę** z **tretynoiną** w postaci żelu (Tabibian i Gutierrez, 2009).

Proponowana interwencja

Uwzględniając badania retrospektywne i doniesienia:

- → pacjentowi, który stosuje retinoidy i antybiotyk z grupy tetracyklin zwróć uwagę na poważne ryzyko jednoczesnego stosowania tych leków i zarekomenduj zmianę tetracykliny na inny antybiotyk,
- → pacjentowi stosującemu antybiotyk z grupy tetracyklin lub retinoid zaleć przerwanie leczenia jeśli wystąpią u niego wczesne objawy guza rzekomego mózgu: ból głowy, nudności, wymioty, zaburzenia widzenia.

Piśmiennictwo:

Anon. Adverse effects with isotretinoin. *FDA Drug Bull* (1983) 13, 21-3.

Bausch. (2022). *ChPL Izotek*.

Fraunfelder, F.W., Fraunfelder, F.T., Corbett, J.J. (2004). Isotretinoin-associated intracranial hypertension. *Ophthalmology*, 111(6), 1248-1250.

Lee, A.G. (1995). Pseudotumor cerebri after treatment with tetracycline and isotretinoin for acne. *Cutis,* 55(3), 165-168.

Preston, C.L. (red). (2019). *Stockley's Drug Interactions. Twelfth edition.* Pharmaceutical Press.

Shalita, A.R., Cunningham, W.J., Leyden, J.J., Pochi, P.E., Strauss, J.S. (1983). Isotretinoin treatment of acne and related disorders: an update. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 9(4), 629-638.

Tabibian, J.H., Gutierrez, M.A. (2009). Doxycycline-induced pseudotumor cerebri. *Southern medical journal*, 102(3), 310-311.

Tan, M.G., Worley, B., Kim, W.B., Ten Hove, M., Beecker, J. (2020). Drug-induced intracranial hypertension: a systematic review and critical assessment of drug-induced causes. *American Journal of Clinical Dermatology*, 21, 163-172.

Tintle, S.J., Harper, J.C., Webster, G.F., Kim, G.K., Thiboutot, D.M. (2016). Safe use of therapeutic-dose oral isotretinoin in patients with a history of pseudotumor cerebri. *JAMA dermatology*, 152(5), 582-584.

Viraben, R., Mathieu, C., Fontan, B. (1985). Benign intracranial hypertension during etretinate therapy for mycosis fungoides. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 13(3), 515-517.

Retinoidy + witamina A

Retinoidy:
- → **izotretynoina** (*Izotek*, *Axotret*, *Curacne*)
- → **acytretyna** (*Acitren*, *Neotigason*)
- → **etretynat** (*Tigason*)
- → **tretinoina** (*Acnatac*, *Aknemycin Plus*, *Vesanoid*)

- → **witamina A** (*Vitaminum A Hasco*, *Vitaminum A Medana*, w: *Vitaminum A + E Hasco*, w: *Vitaminum A+E Medana*, w: *Tokovit A+E*, w: *Vitaminum A+D_3 Medana*)

Stan podobny do przedawkowania **witaminy A** (retinolu) może wystąpić, jeśli doustne retinoidy, takie jak **acytretyna**, **alitretynoina**, **izotretynoina** lub **tretinoina**, są podawane z witaminą A (Preston, 2019). Zgodnie z informacją zawartą w ChPL pacjentom stosującym retinoidy nie wolno jednocześnie przyjmować leków zawierających witaminę A ze względu na ryzyko hiperwitaminozy A (Bausch, 2022).

INDEKS INTERAKCJI

Symbole

α_1-blokery
+amlodypina, 238
+antagonisty kanałów wapniowych, 238
+diltiazem, 238
+felodypina, 238
+lacydypina, 238
+lerkanidypina, 238
+niedihydropirydynowe antagonisty kanałów wapniowych, 238
+nimodypina, 238
+nitrendypina, 238
+werapamil, 238

β_2-mimetyki
+digoksyna, 275

β-blokery
+dronedaron, 269

A

acebutolol
+akarboza, 315
+alfa-blokery, 252
+alfa-blokery nieselektywne, 252
+alfa-blokery selektywne, 252
+alfuzosyna, 252
+alogliptyna, 315
+amfoterycyna B, 262
+amiloryd, 250
+amiodaron, 253
+amlodypina, 259
+antagonisty receptora angiotensyny II, 224
+awanafil, 183
+benazepril, 224
+beta2-mimetyki długo działające, 295
+beta2-mimetyki krótko działające, 295
+beta2-mimetyki ultradługo działające, 295
+biguanidy, 315
+budezonid, 262
+bupropion, 257
+chinapryl, 224
+chlortalidon, 250, 262
+cilazapryl, 224
+dapagliflozyna, 315
+deksametazon, 262
+dihydroergotamina, 442
+diltiazem, 258
+diuretyki oszczędzające potas, 250
+diuretyki oszczędzające potas – antagonisty aldosteronu, 250
+diuretyki pętlowe, 250, 262
+diuretyki tiazydopodobne, 250, 262
+diuretyki tiazydowe, 250, 262
+doksazosyna, 252
+donepezil, 255
+doustne GKS, 262
+dulaglutyd, 316
+eksenatyd, 316
+empagliflozyna, 315
+enalapril, 224
+eplerenon, 250
+ergotamina, 442
+ergotamina i jej pochodne, 442
+ertugliflozyna, 315
+felodypina, 259
+fenoterol, 295
+fenylefryna, 263
+finerenon, 250
+flozyny, 315
+formoterol, 295
+furosemid, 250, 262
+galantamina, 255
+gliklazyd, 315
+glikwidon, 315
+glimepiryd, 315
+glipizyd, 315
+gliptyny, 315
+glitazony, 315
+hydrochlorotiazyd, 250, 262
+hydrokortyzon, 262
+indakaterol, 295
+indapamid, 250, 262
+inhibitory acetylocholinesterazy, 255
+inhibitory alfa-glukozydazy, 315
+inhibitory fosfodiesterazy, 183
+inhibitory konwertazy angiotensyny II, 224
+inkretynomimetyki, 316
+irbesartan, 224
+kanagliflozyna, 315
+kandesartan, 224
+kanrenon, 250
+kaptopril, 224
+klopamid, 250, 262
+ksylometazolina, 263
+lacydypina, 259
+leki na przekrwienie błony śluzowej nosa, 263
+leki przeciwcukrzycowe, 315
+leki przeciwgrzybicze, 262
+leki wywołujące hipokaliemię, 262
+lerkanidypina, 259
+liksysenatyd, 316
+linagliptyna, 315
+liraglutyd, 316
+lizynopryl, 224
+losartan, 224
+metformina, 315
+metyloprednizolon, 262
+nafazolina, 263
+nimodypina, 259
+nitrendypina, 259
+oksymetazolina, 263
+olodaterol, 295
+peryndopryl, 224
+pioglitazon, 315
+pochodne dihydropirydyny, 259
+pochodne sulfonylomocznika, 315
+prednizolon, 262
+prednizon, 262
+propafenon, 264
+pseudoefedryna, 263
+ramipryl, 224
+rywastygmina, 255
+saksagliptyna, 315
+salbutamol, 295
+salmeterol, 295
+semaglutyd, 316
+sildenafil, 183
+sitagliptyna, 315
+spironolakton, 250
+sylodosyna, 252
+tadalafil, 183
+tamsulozyna, 252
+telmisartan, 224
+terazosyna, 252
+torasemid, 250, 262
+trandorapryl, 224
+walsartan, 224
+wardenafil, 183
+wenlafaksyna, 265
+werapamil, 260
+wilanterol, 295
+wildagliptyna, 315

aceklofenak
+acenokumarol, 115
+alendronian, 325
+almotryptan, 131
+amlodypina, 121
+antagonisty aldosteronu, 120
+antagonisty kanałów wapniowych, 121

+antagonisty receptora angiotensyny II, 117
+antagonisty witaminy K, 115
+apiksaban, 115
+benazepryl, 117
+bisfosfoniany, 325
+budezonid, 116
+chinapryl, 117
+cilazapryl, 117
+citalopram, 119
+dabigatran, 115
+deksametazon, 116
+diltiazem, 121
+diuretyki pętlowe, 122
+doustne leki przeciwzakrzepowe, 115
+doustnie stosowane glikokortykosteroidy, 116
+duloksetyna, 119
+eletryptan, 131
+enalapryl, 117
+eplerenon, 120
+eprosartan, 117
+escitalopram, 119
+felodypina, 121
+fluoksetyna, 119
+fluwoksamina, 119
+furosemid, 122
+hydrokortyzon, 116
+ibandronian, 325
+imidapryl, 117
+inhibitory czynnika Xa, 115
+inhibitory konwertazy angiotensyny, 117
+inhibitory trombiny, 115
+irbesartan, 117
+kandesartan, 117
+kanrenoinian potasu, 120
+kaptopril, 117
+lacydypina, 121
+lerkanidypina, 121
+lizynopryl, 117
+losartan, 117
+metotreksat, 118
+metyloprednizolon, 116
+nimodypina, 121
+nitredypina, 121
+NLPZ, 126
+olmesartan, 117
+pamidronian, 325
+paracetamol, 105
+paroksetyna, 119
+peryndopryl, 117
+pochodne dihydropirydynowe, 121
+pochodne niedihydropirydynowe, 121
+prednizolon, 116
+prednizon, 116
+ramipryl, 117
+rywaroksaban, 115
+ryzedronian, 325
+selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, 119
+selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradreniny, 119
+sertralina, 119
+soki owocowe, 96
+spironolakton, 120
+sumatryptan, 131
+telmisartan, 117
+torasemid, 122
+trandorapryl, 117
+tryptany, 131
+walsartan, 117
+warfaryna, 115
+wenlafaksyna, 119
+werapamil, 121
+zofenopryl, 117
+zolmitryptan, 131
+żywność, 125

acenokumarol
+aceklofenak, 115
+alkohol, 284
+amoksycylina, 285
+budezonid, 484
+cefuroksym, 285
+cyprofloksacyna, 285, 344
+deksametazon, 484
+deksibuprofen, 115
+deksketoprofen, 115
+delafloksacyna, 344
+diklofenak, 115
+doksycyklina, 285
+erytromycyna, 285
+estradiol, 328
+estriol, 328
+estrogeny, 328
+estrogeny skoniugowane, 328
+fluorochinolony, 344
+glikokortykosteroidy, 484
+hydrokortyzon, 484
+ibuprofen, 115
+indometacyna, 115
+ketoprofen, 115
+kotrimoksazol, 285
+kwas acetylosalicylowy, 115
+kwas mefenamowy, 115
+kwas tolfenamowy, 115
+leki przeciwbakteryjne, 285
+lewofloksacyna, 344
+lornoksykam, 115
+meloksykam, 115
+metyloprednizolon, 484
+moksyfloksacyna, 344
+nabumeton, 115
+naproksen, 115
+neomycyna, 285
+nimesulid, 115
+NLPZ, 115
+norfloksacyna, 285, 344
+ofloksacyna, 344
+paracetamol, 108
+pefloksacyna, 344
+piroksykam, 115
+prednizolon, 484
+prednizon, 484
+propyfenazon, 115
+prulifloksacyna, 344
+tetracyklina, 285

acetazolamid
+alfa-blokery, 266
+alfa-blokery nieselektywne, 266
+alfa-blokery selektywne, 266
+alfuzosyna, 266
+doksazosyna, 266
+kwas acetylosalicylowy, 133
+salicylamid, 133
+salicylany, 133
+sylodosyna, 266
+tamsulozyna, 266
+terazosyna, 266

acytretyna
+doksycyklina, 210
+minocyklina, 210
+tetracyklina, 210
+tetracykliny, 210
+witamina A, 210
+żywność bogata w kwasy tłuszczowe, 209

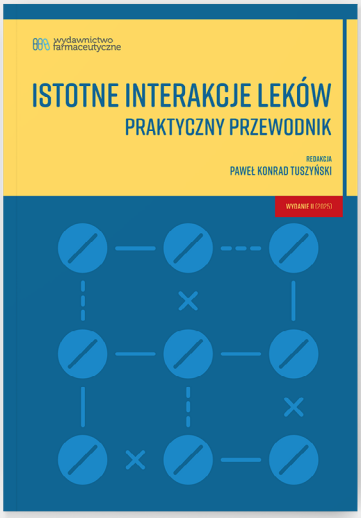
adrenokortykosteroidy
+kruszyna pospolita, 72

agomelatyna
+buprenorfina, 136
+difenoksylat, 136
+fentanyl, 136
+kodeina, 136
+loperamid, 136
+metadon, 136
+morfina, 136
+oksykodon, 136
+opioidy, 136
+tapentadol, 136
+tramadol, 136

akarboza
+acebutolol, 315
+alkohol, 311
+amiloryd, 318
+amisulpryd, 314
+arypiprazol, 314
+asenapina, 314
+atenolol, 315
+benazepryl, 311
+beta-blokery, 315

CZYTAJ WIĘCEJ

wydawnictwo farmaceutyczne



Istotne interakcje leków. Praktyczny przewodnik (wyd. II)

Podręcznik **Istotne interakcje leków. Praktyczny przewodnik** jest pierwszym w Polsce kompendium o charakterze przewodnika, w którym podsumowano najważniejsze wnioski z badań na temat interakcji między lekami dostępnymi w krajowych aptekach, w tym także interakcje z żywnością i alkoholem, i przedstawiono proponowane postępowanie celem rozwiązania problemu. Książka została opracowana przez zespół 20 farmaceutów z myślą o codziennym wykorzystaniu w pracy z pacjentem, więc jej treść koncentruje się na istotnych klinicznie interakcjach, a nie teoretycznych rozważaniach.

Każda interakcja została opisana jako niekorzystne bądź korzystne połączenie leków lub grup leków w taki sposób, aby łatwo było przyswoić prezentowane informacje i studiować temat nie dla poszczególnych leków, lecz całych grup związków. Każdorazowo podawane są też nazwy handlowe, aby Czytelnikowi łatwiej było skojarzyć substancje lecznicze z produktami z rynku.

Poza rozdziałami poświęconymi poszczególnym interakcjom, uwzględniono także osobne na temat niekorzystnych połączeń z alkoholem, żywnością, dymem tytoniowym oraz surowcami roślinnymi – w tym suplementami diety. Omówiono istotność kliniczną interakcji, faktyczne prawdopodobieństwo ich wystąpienia i zasady postępowania z pacjentem.

Opracowanie przewidziane jest dla farmaceutów praktyków, lekarzy POZ, a także wszystkich, których interesuje ten temat.

ZAMÓW

WWW.WYDAWNICTWO.FARM