

Terapia wielolekowa u pacjentów hospicjów – stan faktyczny, zagrożenia wynikające z działań niepożądanych i interakcji lekowych oraz implikacje terapeutyczne

Polypharmacy in hospice patients – current situation, threats associated with adverse effects and drug-drug interactions and therapeutical implications

Aleksandra Kotlińska-Lemieszek^{1,2}, Iwona Zaporowska-Stachowiak^{2,3}

¹Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Oddział Medycyny Paliatywnej, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego w Poznaniu

³Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Pacjenci objęci opieką paliatywną otrzymują jednocześnie 0–20 leków, średnio 5–7 preparatów. Stosowane są one zarówno w celu kontroli objawów, jak i leczenia chorób współistniejących, niekiedy są to także leki przeciwnowotworowe. Do stosowanych najczęściej należą: opioidy (ok. 80–85%), inhibitory pompy protonowej, glikokortykosteroidy (GKS), leki przeczyszczające, przeciwwymiotne (ok. 50%), niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), benzodwuzepiny (20 – > 60%), paracetamol (od kilku do ok. 50%), leki sercowo-naczyniowe i diuretyki (30–40%). Neuroleptyki (głównie haloperidol) lub heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz) otrzymuje 10–20% chorych. Zbliżona liczba pacjentów wymaga okresowego zastosowania antybiotyku. Niektóre z nich, np. ciprofloksacyna czy klarytromycyna, należą do inhibitorów CYP3A4, podobnie jak azole przeciwgrzybicze, w tym flukonazol (stosowany u kilku do kilkunastu procent chorych). Wiele z tych leków, szczególnie opioidy, leki o działaniu uspokajającym i nasennym, NLPZ, GKS i HDCz, może powodować poważne działania niepożądane i groźne interakcje lekowe. W artykule przedstawiono przegląd aktualnej literatury z uzupełnieniem o implikacje terapeutyczne, które będą pomocne w wyborze najbardziej skutecznych i bezpiecznych sposobów postępowania.

Słowa kluczowe: politerapia, opieka paliatywna, działania niepożądane, interakcje.

Abstract

Patients in palliative care take 0-20 drugs, with a mean 5-7. These include drugs used for symptom control, the treatment of concomitant diseases, and in some cases anticancer agents. Drugs used most commonly include: opioids (ap. 80-85% patients), proton pump inhibitors, glucocorticosteroids (GCs), laxatives, antiemetics (50%), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), benzodiazepines (20 - > 60%), paracetamol (a few to c. 50%), cardiovascular agents and diuretics (30-40%). Neuroleptics (mainly haloperidol) or low molecular weight heparin (LMWH) are administered to 10-20% of patients. In about 20% an antibiotic need to be introduced periodically. Some of them such as ciprofloxacin and clarithromycin are CYP3A4 inhibitors, similarly to antifungal azoles, including fluconazole (used up to > 10%). Multiple of the drugs, particularly opioids, anxiolytics, hypnotics, NSAIDs, GCs and LMWH may cause serious side effects and dangerous drug-drug interactions. The article presents the review of updated literature, with therapeutic implications, that may help physicians to order the most effective and safe management.

Key words: polytherapy, palliative care, adverse effects, interactions.

Adres do korespondencji:

Aleksandra Kotlińska-Lemieszek, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, os. Rusa 25 A, 61-235 Poznań, e-mail: olalemieszek@op.pl

WPROWADZENIE

Niewłaściwa terapia wielolekowa stanowi jedno z największych zagrożeń współczesnej medycyny. Politerapia jest tymczasem powszechna, szczególnie wśród pacjentów najbardziej wrażliwych na działania niepożądane leków i niekorzystne interakcje lekowe, takich jak osoby starsze i pacjenci hospicjów. Ci ostatni wymagają stosowania wielu leków w celu uśmierzania bólu i innych dokuczliwych objawów. Dodatkowo niektórzy z nich otrzymują początkowo leczenie przeciwnowotworowe i stosują szereg leków z powodu chorób współistniejących, a okresowo wymagają zastosowania leków przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych. Nierzadko liczba wszystkich leków stosowanych w tym okresie przez chorych sięga 20, a jednocześnie często dokonuje się zmian w terapii, wprowadzając lub wstrzymując podawanie kolejnych leków i zmieniając ich dawki. Zmian tych dokonuje się w sytuacji pogarszającego się stanu chorego, co utrudnia ocenę bezpieczeństwa terapii. Celem niniejszej pracy było, na podstawie literatury dostępnej w medycznych bazach danych (przede wszystkim PubMed), dokonanie syntezy podstawowych zagadnień związanych z farmakoterapią u pacjentów objętych opieką paliatywną, takich jak rodzaje stosowanych leków, częstość ich podawania, potencjalne zagrożenia wynikające z niekorzystnych interakcji lekowych oraz sformułowanie, na tej podstawie, wniosków pomocnych w codziennej praktyce lekarskiej.

Zagadnieniem politerapii w opiece paliatywnej zajęło się kilku autorów, którzy (najczęściej w sposób retrospektywny) oceniali farmakoterapię stosowaną u pacjentów poradni i oddziałów opieki paliatywnej, a w jednym przypadku – ośrodka opieki dziennej [1–5]. Liczba leków przyjmowanych przez chorych wynosiła od 0 do 20, średnio 5–7. W badaniu opublikowanym w 2012 r. przez Gaertnera i wsp. liczba leków przyjmowanych regularnie przez chorych przebywających na oddziale opieki paliatywnej wynosiła 0–20 (z medianą 9), przy czym dodatkowo mieli oni zalecone 2–13 leków do stosowania interwencyjnego (nie wszystkie były przez chorych w rzeczywistości przyjmowane) – razem 2–25 leków, z bardzo wysoką medianą wynoszącą 14 [6]. Liczba leków regularnie przyjmowanych przez chorych w ostatnich dwóch tygodniach życia, w kolejnym badaniu tego samego zespołu, była również wysoka i wynosiła 0–17 (mediana 6), z kilkoma kolejnymi zaleconymi do stosowania doraźnego [7]. Tak wysoka liczba leków stosowanych w ostatnich tygodniach życia chorych może budzić zdziwienie, jednak potwierdza fakt, wykazany w innych badaniach, że liczba leków podawanych chorym z niższą sprawnością (skala Karnofsky’ego) jest, paradoksalnie, często większa [5]. Wynika to m.in. z trudnej oceny przewidywanego czasu przeżycia

chorych, a także konieczności uśmierzania objawów, które z reguły nasilają się w ostatnich tygodniach i dniach życia.

PRZEGLĄD LEKÓW NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANYCH W OPIECE PALIATYWNEJ

Badania prowadzone przez różne ośrodki dostarczają zbliżonych danych [2–7]. Można je w skrócie przedstawić w następujący sposób. Do leków stosowanych najczęściej u chorych w hospicjach należą: opioidy (ok. 80–85% chorych), inhibitory pompy protonowej (IPP), glikokortykosteroidy (GKS), leki przeciwcyszczające (powyższe trzy grupy leków po ok. 40–65% chorych) [2–7]. Metoklopramid jest najczęściej stosowanym lekiem przeciwwymiotnym (ok. połowa chorych). Jedna trzecia chorych przyjmuje diuretyki, a nawet 40% chorych leki sercowo-naczyniowe. Benzodwuzepiny i inne leki nasenne są stosowane u 20 do > 60% chorych. Podobna liczba pacjentów (ok. 20 do > 60% w niektórych ośrodkach) zażywa niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), natomiast paracetamol stosuje się u kilku do ok. 50% chorych w zależności od ośrodka. Heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz) otrzymuje 10–20% chorych, podobna liczba pacjentów – neuroleptyki (głównie haloperidol). Lekami stosowanymi w dalszej kolejności są: leki przeciwgrzybicze (w większości ośrodków najczęściej flukonazol), antybiotyki (najczęściej antybiotyki β-laktamowe i ciprofloksacyna), leki przeciwcukrzycowe, parasympatykolityki (buskolizyna), leki przeciwdepresyjne i przeciwdrgawkowe.

LEKI „NIEPOTRZEBNE”

Jako „niepotrzebne” określa się takie leki, których zastosowanie w krótkim okresie nie pozwala oczekiwać korzystnego wpływu na długość życia, uśmierzanie objawów lub poprawę jakości życia pacjenta [8, 9]. Wprowadzono również pojęcie zbędnego (bezcelowego) leku (*‘futile’ drugs*). Terminem tym określa się leki niepotrzebne (pozornie celowe, gdy wskazania do ich zastosowania są wątpliwe, potencjalnie szkodliwe) oraz zduplikowane (dwa leki z tej samej grupy farmakologicznej) i o antagonistycznym działaniu (np. metoklopramid i buskolizyna – uzupełnienie autorów) [8, 9]. Termin *futile treatment* w onkologii często jest odnoszony do sytuacji, gdy chory otrzymuje leczenie przeciwnowotworowe (np. kolejny kurs chemioterapii), chociaż szkodliwość tego leczenia z dużym prawdopodobieństwem przewyższa potencjalne korzyści. Ocena przydatności leków musi być bardzo indywidualna. U pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową może być przeprowadzona wyłącznie po wnikliwej analizie uwzględniającej aktualny

stan chorego, wszystkie obecnie przyjmowane leki, dane z wywiadu, rokowanie, a także preferencje pacjenta. W pojedynczych publikacjach na ten temat, przygotowanych na podstawie analizy leków przyjmowanych przez pacjentów poradni opieki paliatywnej, oceniono, że 22–24% chorych otrzymywało leki niepotrzebne [8, 9], wśród których wymieniono: leki osłaniające błonę śluzową żołądka, statyny, fenofibrat, allopurinol, leki hipoglikemizujące, przeciwnadciśnieniowe, witaminy, preparaty wielowitaminowe i minerały [3, 8, 9]. W badaniu Riechelmann i wsp. [9] pojedynczy chorzy przyjmowali leki zduplikowane, co oczywiście nie zawsze musi być błędem. W jednym przypadku dotyczyło to NLPZ, a w kilku innych – benzodwuzepin [9].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE LEKÓW, INTERAKCJE LEKOWE

Zarówno leki opioidowe, jak i nieopioidy (szczególnie z grupy NLPZ), a także wiele leków stosowanych w celu uśmierzania objawów, takich jak leki uspokajające i nasenne, przeciwwymiotne, przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne oraz sercowo-naczyniowe, charakteryzuje wysokie ryzyko poważ-

nych działań niepożądanych i interakcji [10–16]. Interakcje między dwoma lekami wynikające z ich wzajemnego wpływu na efekt kliniczny (wzmacniające lub antagonizujące ten efekt) określa się mianem interakcji farmakodynamicznych. Mogą one zachodzić poprzez wpływ na ten sam receptor lub niezależne oddziaływanie na drodze różnych mechanizmów na ten sam efekt. Interakcje takie zachodzą m.in. pomiędzy opioidami a innymi lekami o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (tabela 1.). Interakcje lekowe zachodzące w następstwie wpływu jednego z leków na proces wchłaniania, dystrybucji, wiązania z białkami, metabolizmu oraz wydalania z organizmu innego leku określa się mianem interakcji farmakokinetycznych. W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się interakcjom zachodzącym poprzez modyfikację aktywności enzymów cytochromu P450, szczególnie CYP3A4 (m.in. bardzo silne interakcje z cymetydyną stosowaną dawniej), 2C9 (m.in. interakcje warfaryny), 2D6 (m.in. interakcje z lekami z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny – SSRI), 2C19 (m.in. interakcje diazepamu). Wiele leków, ważnych w kontroli objawów w opiece paliatywnej, należy do substratów izoenzymów cytochromu P450, szczególnie CYP3A4, włączając niektóre opioidy i benzodwuzepiny [10–16]. Poza interakcjami lek–lek należy także pamiętać o interakcjach lek–

Tabela 1. Najważniejsze interakcje niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i opioidów

Lek	+ Lek/leki	Efekt
NLPZ +	GKS, ASA, (SSRI)	↑ ryzyka owrzodzeń żołądka i powikłań krwotocznych
	bisfosfoniany, inhibitory ACE	↑ nefrotoksyczności
	leki hipotensyjne	↓ efektu hipotensyjnego
	LMWH, doustne antykoagulanty, leki przeciwplatekcyjne	↑ ryzyka powikłań krwotocznych
ibuprofen +	ASA	↓ efektu kardioprotekcyjnego ASA
tramadol +	inne opioidy, neuroleptyki, TCA, SSRI i in.	↓ progu drgawkowego, ryzyko drgawek
tramadol lub inne opioidy +	leki przeciwdepresyjne (SSRI, SNRI, TCA), dekstrometorfan	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
tramadol i kodeina	inhibitory CYP2D6 (starsze z SSRI, np. paroksetyna, fluoksetyna, niektóre inne leki)	wolniejszy metabolizm, słabsze działanie analgetyczne
tramadol +	ondansetron	↓ analgezji (wyniki badań niejednoznaczne)
opioidy +	benzodwuzepiny, leki uspokajające i nasenne niebenzodwuzepinowe (zolpidem, zopiklon), neuroleptyki, TCA, mirtazapina, leki antyhistaminowe I generacji (difenhydramina, prometazyna, hydroksyzyna)	↑ działania depresyjnego na OUN, na ośrodek oddechowy ↑ senności
opioidy +	leki o działaniu antycholinergicznym	↑ zaparcie
metadon +	haloperidol, chloropromazyna, sotalol, amiodaron, makrolidy, citalopram, escitalopram, ondansetron i inne [25]	wydłużenie odstępu QT, zaburzenia rytmu typu <i>torsade de pointes</i>

NLPZ – niesteroidowy lek przeciwzapalny, GKS – glikokortykosteroidy, ASA – kwas acetylosalicylowy, SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, SNRI – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny, TCA – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, HDCz – heparyna drobnocząsteczkowa

pokarm (np. owoc grejpfruta, ziele dziurawca) oraz lek–choroba. Ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji istotnych klinicznie jest duże, gdy:

- 1) lek wywołuje groźne działania niepożądane,
- 2) cechuje go wąskie okno terapeutyczne (niewielka różnica między stężeniem terapeutycznym a toksycznym),
- 3) u chorego stwierdza się zaburzoną czynność nerek (aktywny lek lub metabolit mogą się kumulować w różnym stopniu, dotyczy to m.in. morfiny, której aktywne metabolity kumulują się w wypadku nieprawidłowej czynności nerek i w krótkim czasie prowadzą do wystąpienia nadmiernej senności i innych opioidopochodnych działań niepożądanych) i/lub wątroby (lek jest wolniej metabolizowany lub prolek jest wolniej aktywowany i lek nie wywiera działania terapeutycznego),
- 4) w wyniku zmienności genetycznej przemiany metaboliczne leku do aktywnych metabolitów są bardziej nasilone i przebiegają szybciej, co dotyczy m.in. kodeiny i tramadolu u tzw. ultraszybkich metabolizerów.

W ostatnich latach przeprowadza się badania na ochotnikach oceniające, czy w następstwie modyfikacji aktywności poszczególnych enzymów cytochromu P450 zachodzą określone interakcje o znaczeniu klinicznym. Nie przeprowadza się badań dotyczących innych etapów losu leku w ustroju, czyli wchłaniania, dystrybucji, wiązania z białkami i wydalania leku z organizmu, ponieważ praktyka kliniczna nie wskazuje na to, że mogłyby mieć one w odniesieniu do leków obecnie stosowanych istotne znaczenie. Interakcje farmaceutyczne dotyczą zmian właściwości fizycznych lub chemicznych leków w czasie niewłaściwego ich przygotowywania (poza ustrojem) i zostaną w tym artykule pominięte.

POTENCJALNE INTERAKCJE LEKÓW STOSOWANYCH W OPIECE PALIATYWNEJ NA PODSTAWIE LITERATURY

Określenie rzeczywistej częstości występowania interakcji jest bardzo trudne. W jednym z badań oceniających przyczyny nieplanowanych hospitalizacji na oddziale onkologicznym stwierdzono, że w przypadku 13% przyjęć powodem były polekowe zdarzenia niepożądane, w tym w 2% interakcje lekowe [17]. Te ostatnie dotyczyły stosowania antykoagulantów, inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (*angiotensin-converting-enzyme inhibitor* – ACEI), diuretyków, aspiryny, GKS i fenytoiny (w Polsce stosowanej bardzo rzadko) [17]. Potencjalne interakcje leków stwierdzono natomiast u 31% pacjentów poradni opieki paliatywnej, u 75,5% osób hospitalizowanych na oddziale medycyny paliatywnej i u 61% tychże pacjentów w ostatnich dwóch tygodniach życia [3, 6, 7].

Liczby te pokazują wysokie potencjalne ryzyko interakcji, jednak w praktyce o tym, czy dane interakcje leku staną się istotne klinicznie (jak wyżej), decyduje wiele dodatkowych czynników. U chorych ambulatoryjnych największe znaczenie, zdaniem Riechelmann i wsp., mają interakcje farmakokinetyczne takich leków, jak fenytoina i warfaryna, a także GKS, ACEI, kwas acetylosalicylowy (ASA) i NLPZ [3]. U pacjentów przebywających na oddziale opieki paliatywnej do leków, które stwarzają największe ryzyko interakcji, zaliczono: skopolaminę, neuroleptyki, metoklopramid, leki antyhistaminowe, NLPZ, metadon, amitryptylinę, karbamazepinę i leki moczopędne. Podkreślono, że wystąpienie interakcji istotnych klinicznie jest najbardziej prawdopodobne w wypadku tych leków, które swoje działanie wywierają poprzez receptory histaminergiczne i dopaminergiczne, oraz NLPZ. Z kolei za leki względnie bezpieczne (*generally safe*) uznano: opioidy (z wyjątkiem metadonu), analgetyki nieopiodowe (z wyjątkiem NLPZ), benzodwuzepiny, IPP, leki przeczyszczające, koanalgetyki (z wyjątkiem karbamazepiny) i buskolinę. W badaniu przeprowadzonym u chorych w ostatnich dwóch tygodniach życia zwrócono szczególną uwagę na możliwe interakcje NLPZ, leków antypsychotycznych, przeciwwymiotnych, przeciwdepresyjnych, insuliny, GKS i leków sercowo-naczyniowych [7]. Zdaniem autorów niniejszego artykułu należy jednak podkreślić wyższe ryzyko interakcji benzodwuzepin, w tym szczególnie midazolamu (poprzez modyfikację CYP3A4 – patrz niżej) [18]. Warto w tym miejscu wyjaśnić, że w badaniach oceniających częstość występowania interakcji lekowych z reguły stosuje się elektroniczne programy wyszukujące kombinacje leków, które mogą wchodzić w interakcje. Są one bardzo przydatne i wielu lekarzy w ośrodkach zagranicznych posługuje się nimi na co dzień, jednak w niektórych przypadkach wskazują na interakcje, które nie mają znaczenia klinicznego („nadrozpoznawalność interakcji”), ostateczna ocena należy do lekarza. Zastosowana w obu powyższych badaniach baza *Operational Classification of drug interactions* (ORCA) należy obecnie do najbardziej uznanych [6, 7].

INTERAKCJE LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH

Niesteroidowe leki przeciwzapalne i paracetamol

W tabeli 1. przedstawiono najistotniejsze potencjalne interakcje NLPZ. Większość dotyczy stosowania skojarzonego z lekami sercowo-naczyniowymi (osłabienie efektu hipotensyjnego, nasilenie nefrotoksyczności i inne) lub z GKS. Większość NLPZ należy do substratów cytochromu P450 (CYP2C9) (z wy-

jątkiem ketoprofenu), jednak brakuje danych na temat potencjalnych interakcji związanych ze zmienionym metabolizmem tych leków. Podobnie paracetamol jest lekiem, w przypadku którego również nie prowadzono w ostatnich latach badań dotyczących interakcji.

Opioidy II szczebla drabiny WHO

W odniesieniu do opioidów II szczebla drabiny analgetycznej warto poruszyć trzy kwestie. Po pierwsze, wspólne dla wszystkich opioidów interakcje farmakodynamiczne podczas stosowania z innymi lekami o działaniu depresyjnym na OUN (m.in. nasilenie senności, hamowanie ośrodkowego oddechowego), o działaniu antycholinergicznym (m.in. nasilenie zapać) i inne (tabela 1.). Po drugie, w związku z tym, że zarówno kodeina, jak i tramadol do swego pełnego działania przeciwbólowego wymagają przekształcenia przy udziale CYP2D6 do aktywnych metabolitów (odpowiednio: morfiny i *o*-desmetrylotramadolu), zmniejszenie aktywności tego enzymu prowadzi do pogorszenia efektu analgetycznego obu leków. Warto przypomnieć, że CYP2D6 jest enzymem cytochromu P450, który metabolizuje ok. 1/4 wszystkich leków i wykazuje duży polimorfizm genetyczny. Stanowi to podstawę podziału każdej populacji na tzw. wolnych, pośrednich, szybkich i ultraszybkich metabolizerów, czyli osoby charakteryzujące się różną aktywnością CYP2D6 (od braku lub bardzo niskiej, poprzez typową, do bardzo nasilonej). Z tego powodu działanie leków, w których metabolizmie CYP2D6 odgrywa ważną rolę, jest zmienne osobniczo. Aktywność CYP2D6 może być też obniżona (i efekt analgetyczny zmniejszony) po jednoczesnym zastosowaniu leków o umiarkowanych i silnych właściwościach inhibicyjnych w stosunku do tego enzymu, takich jak np. paroksetyna, fluoksetyna oraz duloksetyna, a być może także niektóre leki neuroleptyczne i przeciwwymiotne (brak badań u ludzi wskazujących jednoznacznie stopień inhibicji CYP2D6) [13]. Warto dodać, że starsze leki z grupy SSRI cechowało silniejsze działanie inhibicyjne na CYP2D6. Leki obecnie stosowane najczęściej (sertralina, citalopram, escitalopram) w niewielkim zakresie modyfikują aktywność CYP2D6. Silne inhibitory CYP2D6 powodują zwolnienie (lub zablokowanie) przemian kodeiny i tramadolu do aktywnych pochodnych, podobnie jak to się dzieje u tzw. wolnych metabolizerów (5–10% w polskiej populacji). U tych osób działanie przeciwbólowe obu omawianych opioidów jest słabsze. Odwrotna sytuacja – przyspieszony metabolizm kodeiny i tramadolu, jaki zachodzi u tzw. ultraszybkich metabolizerów (1–3% polskiej populacji) – powoduje nasiloną reakcję obu leków, z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych [13]. Żadne ze znanych leków nie indukują aktywności CYP2D.

Zespół serotoninowy

Kolejnym zagrożeniem związanym ze stosowaniem leków opioidowych, szczególnie tramadolu, jest ryzyko wystąpienia drgawek oraz zespołu serotoninowego. W wypadku tramadolu opisywano pojawienie się drgawek w następstwie stosowania tego leku w wysokich dawkach w skojarzeniu z innym lekiem, który (podobnie jak tramadol) powoduje obniżenie proggu drgawkowego [13].

Zespół serotoninowy to potencjalnie groźny dla życia zespół objawów występujący na skutek nadmiernego nagromadzenia serotoniny w obrębie ośrodkowych i obwodowych synaps nerwowych. Charakteryzuje się występowaniem zaburzeń poznawczych, nerwowo-mięśniowych i autonomicznych. Należą do nich (odpowiednio): niepokój, pobudzenie, splątanie, hipomania, halucynacje, śpiączka, sztywność mięśniowa, wzmożenie odruchów ścięgnistych, mioklonie, drżenia, klonus (te ostatnie objawy są bardziej nasilone w obrębie kończyn dolnych), oczopląs, rozszerzenie źrenic, gorączka, dreszcze, poty, niestabilność sercowo-naczyniowa (nadciśnienie tętnicze lub hipotonia), tachykardia, *tachypnoe* i biegunka. Objawy występują zazwyczaj w ciągu kilku do 24 godzin od przedawkowania leku o działaniu serotoninergicznym lub dołączenia kolejnego leku o takim działaniu. Rozpoznanie jest trudne i opiera się na kryteriach Sternbacha lub Huntera, obejmujących objawy mało specyficzne (tabela 2.) [19, 20]. Kryteria Sternbacha są poddawane krytyce przez niektórych autorów z uwagi na fakt, że podczas stawiania diagnozy zespołu serotoninowego zgodnie z nimi można wziąć pod uwagę trzy bardzo zbliżone niespecyficzne objawy (pobudzenie, hipomania, niepokój, poza innymi koniecznymi warunkami – tabela 2.), co może prowadzić do fałszywych rozpoznań. Zespół serotoninowy wymaga różnicowania ze złośliwym zespołem neuroleptycznym, gorączką złośliwą, objawami antycholinergicznymi o znacznym nasileniu, a nawet działaniem toksycznym opioidów i objawami odstawienia opioidów. W związku z trudnościami diagnostycznymi rzeczywista częstość występowania zespołu serotoninowego nie jest znana, tym bardziej że objawy tego zespołu mogą się pojawiać stopniowo. Do wczesnych symptomów należą: niepokój, drżenia, wzmożona potliwość, tachykardia, biegunka i rozszerzenie źrenic. Różne jest także nasilenie objawów. Łagodne przypadki mogą pozostać nierozpoznane. Lista leków prowadzących potencjalnie do rozwoju zespołu serotoninowego jest długa. Spośród leków opioidowych w bazach medycznych znajduje się najwięcej doniesień na temat zespołów serotoninowych wywołanych stosowaniem tramadolu i dektrometorfanu. Również inne opioidy, szczególnie pochodne piperydiny (petydyna, fentanyl), które nie tylko stymulują uwalnianie serotoniny do synapsy nerwowej, lecz także

Tabela 2. Kryteria rozpoznania zespołu serotoninowego Sternbacha (1991) i Huntera (2003) [19, 20]

Kryteria Sternbacha	Kryteria Huntera
w ostatnim okresie został dodany lek o działaniu serotoninowym lub jego dawka zwiększona	zażywanie leku serotoninergicznego
w ostatnim okresie nie dodano leku neuroleptycznego	
wykluczenie innych etiologii, takich jak infekcja, nadużywanie lub odstawienie substancji	
Co najmniej trzy z poniższych:	Co najmniej jeden lub więcej z poniższych:
– zmieniony stan psychiczny (splątanie, hipomania)	– klonus indukowany, spontaniczny, gałek ocznych
– pobudzenie	– pobudzenie
– mioklonie	– zaburzenia w zakresie układu autonomicznego, np. hipertermia
– hiperrefleksja	– drżenia mięśni
– poty, dreszcze	– hiperrefleksja
– drżenia mięśni	
– biegunka	
– zaburzona koordynacja ruchów	
– gorączka	

hamują wychwyt zwrotny serotoniny, mogą spowodować wystąpienie tego zespołu [21]. Środki, które prowadzą do rozwoju zespołu serotoninowego, mogą działać w różnych mechanizmach, począwszy od zwiększonej syntezy (np. po zastosowaniu L-tryptofanu, prekursora serotoniny), poprzez zwolnienie metabolizmu serotoniny (np. inhibitory MAO), zwiększone uwalnianie (np. opioidy, amfetamina, kokaina), agonizm wobec receptorów serotoninowych (np. mirtazapina, buspiron, tryptany), uwrażliwienie receptorów serotoninowych (lit), po zmniejszenie wychwyty zwrotnego serotoniny (leki przeciwdepresyjne, m.in. z grupy trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny, opioidy z grupy pochodnych piperidyny, ekstrakty dziurawca) i inne (np. *Panax ginseng*) [21, 22]. Objawy zwykle ustępują po odstawieniu leków, które je wywołały.

Dihydrokodeina jest lekiem dobrze tolerowanym i bezpiecznym, który wywiera działanie przeciwbólowe bezpośrednio (metabolity są prawdopodobnie nieaktywne). Brakuje doniesień na temat istotnych interakcji dihydrokodeiny poza interakcjami farmakodynamicznymi wspólnymi dla wszystkich opioidów.

Opioidy III szczebla drabiny WHO

Najważniejsze interakcje farmakodynamiczne opioidów III szczebla drabiny analgetycznej przedstawiono w tabeli 1. Morfina jest metabolizowana głównie w procesie glukuronidacji, który w mniejszym stopniu podlega modyfikacjom pod wpływem innych leków [10–14]. Tylko kilka procent leku podlega przemianie do normorfiny przy udziale cytochromu P450. Dlatego w wypadku morfiny nie ma obawy o wystąpienie poważnych interakcji na skutek zaburzenia metabolizmu leku. Dodatkowo jeden z metabolitów morfiny

(morfino-6-glukuronian) jest aktywny i w mniejszym lub większym stopniu (m.in. w zależności od drogi podania i klirensu nerkowego) wspomaga efekt morfiny. Pomimo że morfina jest podstawowym opioidem III szczebla drabiny analgetycznej, od wielu lat nie są prowadzone badania interakcji z tym lekiem. Podobnie jak inne opioidy, morfina hamuje perystaltykę jelit i w tym mechanizmie może wpływać na wchłanianie niektórych leków (np. paracetamolu, gabapentyny) [14]. Pozostałe dostępne w Polsce opioidy III szczebla drabiny WHO: fentanyl, oksykodon, buprenorfina i metadon, są metabolizowane z dużym udziałem enzymów cytochromu P450, głównie CYP3A4 (tabela 1.). Szczegółowe informacje można znaleźć we wcześniejszej publikacji [14]. Najistotniejszym interakcjom farmakokinetycznym podlegają leki podawane doustnie, w mniejszym stopniu stosowane parenteralnie, przezskórnie oraz spinalnie (ominięcie efektu pierwszego przejścia). Leki, które są substratami CYP3A4, podane doustnie przechodzą proces metabolizmu w ścianie jelit i wątrobie. CYP3A4 jest enzymem mało specyficznym, zaangażowanym w metabolizm ponad połowy wszystkich leków. W odróżnieniu od CYP2D6 nie wykazuje on istotnego polimorfizmu genetycznego, ale pewną zmienność aktywności zależną m.in. od stopnia wydolności wątroby i podawanych jednocześnie leków – aktywatorów i inhibitorów CYP3A4. Wprowadzenie do terapii induktora CYP3A4 powoduje przyspieszenie metabolizmu opioidów – substratów CYP3A4, obniżenie ich stężeń w surowicy oraz w konsekwencji mniejszą skuteczność danej dawki (metabolity tych leków są nieaktywne lub wykazują słabe działanie). Wprowadzenie inhibitora CYP3A4 wywoła przeciwny efekt. Do silnych induktorów CYP3A4 należą m.in. karbamazepina, rifampicyna oraz niektóre leki antyretrowirusowe. Do umiarkowanych i silnych inhibitorów CYP3A4 należą z kolei (odpowiednio): ciprofloksacyna, flukonazol i diltiazem oraz klarytro-

mycyna, ketokonazol, itraconazol, worikonazol i niektóre leki antyretrowirusowe. Dziurawiec stosowany w postaci stężonych ekstraktów ma właściwości indukujące aktywność CYP3A4, sok z grejfruta jest z kolei silnym inhibitorem tego enzymu, jednak tylko jego frakcji jelitowej (wpływa praktycznie wyłącznie na leki podawane drogą doustną). W badaniu EPOS u chorych, którzy otrzymywali induktor lub inhibitor CYP3A4, stężenie oksykodonu w surowicy było (odpowiednio) niższe o 84% i wyższe o 60% [23]. Trzeba pamiętać, że u chorych przebywających w hospicjach, którzy z reguły jednocześnie przyjmują dużą liczbę leków (z których połowa jest metabolizowana przynajmniej częściowo przez CYP3A4), interakcje między lekami, np. po dodaniu inhibitora CYP3A4, zachodzą równolegle, co może spowodować nasilony efekt. Do leków metabolizowanych przez CYP3A4, poza opioidami, należą niektóre benzodwuzepiny. Lekiem najbardziej podatnym na interakcje za pośrednictwem CYP3A4 jest midazolam. Dostępność tego leku po podaniu doustnym mierzona tzw. polem pod krzywą (wyznaczonym stężeniami w kolejnych punktach czasowych) może się zmienić nawet 400-krotnie (!), jeżeli lek ten będzie stosowany kolejno jednocześnie z silnym inhibitorem, a następnie silnym induktorem CYP3A4 [24]. Badanie to, przeprowadzone przed wieloma laty, nie pozostawia wątpliwości, że w wybranych przypadkach interakcje leków odgrywają istotną rolę w praktyce klinicznej.

Omawiając kolejne potencjalne interakcje opioidów, należy wspomnieć o ryzyku wystąpienia arytmii komorowych na skutek wpływu na kanały potasowe w błonie kardiomiocytów i włókien Purkiniego (wydłużenie odstępu QT w EKG). Powikłanie to, czyli wielokształtny częstoskurcz komorowy (*torsade de pointes*), jest opisywane przy stosowaniu zazwyczaj wyższych dawek metadonu (100 mg/dobę i większych), w skojarzeniu z innymi lekami potencjalnie zaburzającymi proces repolaryzacji komórek serca, takimi jak np. haloperidol (tabela 1. i 3.) [25].

Jak opisano w badaniu Gaertnera i Frechena, wiele działań niepożądanych i interakcji związanych z leczeniem chorych na oddziałach opieki paliatywnej może wynikać z powinowactwa leków stosowanych objawowo do receptorów dopaminergicznych, histaminowych, muskarynowych i serotonergicznych [6, 7]. Wśród leków o działaniu antydopaminergicznym warto wymienić: metoklopramid, haloperidol, chlorpromazynę, promazynę, dimenhydrinat i skopolaminę. Pochodne hioscyny, podobnie jak chlorpromazyna, promazyna i dimenhydrinat, działają antagonistycznie w stosunku do receptorów muskarynowych i histaminowych (receptor H1). Do leków, które wywierają działanie za pośrednictwem receptorów serotoninowych, należą m.in. ondansetron, metoklopramid i chlorpromazyna. Najważniejsze interakcje wybranych leków stosowanych w opiece

paliatywnej w celu łagodzenia objawów przedstawiono w tabeli 3.

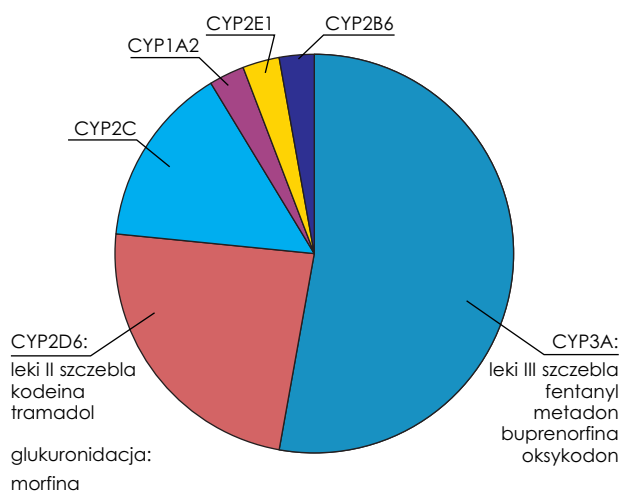
IMPLIKACJE TERAPEUTYCZNE

Pacjenci objęci opieką paliatywną, z uwagi na czas trwania, ciężkość choroby, schorzenia współistniejące, konieczność terapii objawowej, stanowią najliczniejszą grupę chorych podlegającą politerapii. Część pacjentów, z wieloma chorobami współistniejącymi, kontynuuje przyjmowanie leków, których korzystny efekt ustaje. Są to nierzadko substancje wchodzące w interakcje.

Na efekt działania leku, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z jego stosowaniem i interakcji mogą mieć wpływ: rasa, wiek, płeć, uwarunkowania genetyczne (polimorfizm genetyczny), choroba (choroby) i jej (ich) zaawansowanie, czas trwania, wydolność wątroby i nerek, równocześnie przyjmowane leki, pora podawania leku i dieta (najważniejsze omówiono w artykule).

Przed włączeniem kolejnego leku u danego pacjenta należy uważnie przeanalizować dane dotyczące chorego (świadomość, funkcje poznawcze, układ sercowo-naczyniowy, układ krzepnięcia, proteinogram, czynność wątroby i nerek, występowanie lub wykluczenie zaburzeń metabolicznych i endokrynologicznych), leku (biodostępność, stopień wiązania z białkami, metabolizm, sposób wydalania, okres półtrwania) i środków stosowanych obecnie i w ostatnim czasie (okres półtrwania).

W razie niepełnej skuteczności leku lub jej braku, a także wystąpienia działań niepożądanych leku (leków) należy po dokładnym przeanalizowaniu danych wspomnianych w powyższych punktach zmodyfikować leczenie.



Ryc. 1. Najistotniejsze enzymy w procesie metabolizmu opioidów

Tabela 3. Wybrane potencjalne interakcje leków stosowanych w celu łagodzenia objawów u pacjentów w opiece paliatywnej

Lek	+ Lek/leki	Efekt
SSRI	inne leki o działaniu serotoninowym, opioid	↑ ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego
haloperidol	chlorpromazyna, sotalol, amiodaron, makrolidy, citalopram, escitalopram, ondansetron, metadon i inne [25]	wydłużenie odstępu QT, zaburzenia rytmu typu <i>torsade de pointes</i> (sprzyja hipokalcemia, hipokaliemia, hipomagnezemia)
antagoniści receptorów dopaminowych	haloperidol, lewomepromazyna, chlorpromazyna, promazyna, prochlorperazyna	↑ ryzyka wystąpienia objawów pozapiramidowych
antagoniści receptorów dopaminowych	SSRI, SNRI (np. sertralina, wenlafaksyna)	↑ ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego i objawów pozapiramidowych
antagoniści receptorów muskarynowych (np. hioscyna, tropium)	TCA, neuroleptyki, leki antyhistaminowe I generacji	nasilone objawy antycholinergiczne
GKS, octan megestrolu	insulina, doustne leki przeciwcukrzycowe	↓ efektu hipoglikemicznego, ryzyka rozwoju hiperglikemii
GKS (np. deksametazon, klarytromycyna, leki przeciwgrzybicze – azole, metyloprednizolon)	inhibitor CYP3A4, np. ciprofloksacyna, niektóre antyretrowirusowe	↓ klirensu GKS, ↑ efektu klinicznego, ↑ hamowania osi podwzgórze–przysadka
GKS (np. deksametazon, i niektóre leki antyretrowirusowe metyloprednizolon)	induktor CYP3A4, np. karbamazepina, rifampicyna	↑ klirensu GKS, ↓ efektu klinicznego, ↓ hamowania osi podwzgórze–przysadka
deksametazon	ASA	↓ stężenia ASA w surowicy i zmniejszenie efektu terapeutycznego, ↑ ryzyka działania niepożądanego na błonę śluzową żołądka
diazepam	omeprazol	↑ sedacji
benzodiazepiny, które są metabolizowane przy udziale (wyłącznym lub częściowym) CYP3A (m.in. alprazolam, klonazepam, midazolam, diazepam)	inhibitor CYP3A, np. ciprofloksacyna, klarytromycyna, leki przeciwgrzybicze – azole, leki antyretrowirusowe	nasilony efekt, ↑ ryzyka nadmiernej sedacji i depresji oddechowej
benzodiazepiny, które są metabolizowane przy udziale (wyłącznym lub częściowym) CYP3A (m.in. alprazolam, klonazepam, midazolam, diazepam)	induktor CYP3A, karbamazepina, rifampicyna i niektóre leki antyretrowirusowe	ostabiony efekt terapeutyczny

SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, SNRI – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny, TCA – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, GKS – glikokortykosteroidy, ASA – kwas acetylosalicylowy

Należy pamiętać, że efekt każdej wprowadzonej w leczeniu zmiany jest najbardziej nasilony w chwili uzyskania tzw. stanu stacjonarnego (tzn. stabilnego stężenia leku w surowicy, co odpowiada 4–5 okresom półtrwania).

Modyfikacja terapii dotycząca kilku leków nie powinna przebiegać jednocześnie, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Powinna też być dokonywana stopniowo.

Stosując terapię złożoną, należy unikać leków silnie wpływających na aktywność izoenzymów ukła-

du P450 (inhibitorów, induktorów), szczególnie CYP3A4 (wymienione w tekście).

W ostatnich latach obserwuje się intensyfikację badań dotyczących farmakoterapii stosowanej u chorych będących pod opieką zespołów opieki hospicyjnej i paliatywnej oraz związanego z nią ryzyka niekorzystnych interakcji. Należy mieć nadzieję, że pozwoli to w niedalekiej przyszłości opracować standardy bezpiecznej terapii wielolekowej w tej grupie chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. Wilcock A, Thomas J, Frisby J i wsp. Potential for drug interactions involving cytochrome P450 in patients attending palliative day care centres: a multicentre audit. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 326-329.
2. Klepstad P, Kaasa S, Cherny N i wsp. Pain and pain treatments in European palliative care units. A cross sectional survey from the European Association for Palliative Care Research Network. *Palliat Med* 2005; 19: 477-484.
3. Riechelmann RP, Zimmermann C, Chin SN i wsp. Potential drug interactions in cancer patients receiving supportive care exclusively. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 535-543.
4. Riechelmann RP, Krzyzanowska MK, O'Carroll A, Zimmermann C. Symptom and medication profiles among cancer patients attending a palliative care clinic. *Support Care Cancer* 2007; 15: 1407-1412.
5. Currow DC, Stevenson JP, Abernethy AP i wsp. Prescribing in palliative care as death approaches. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 590-595.
6. Gaertner J, Ruberg K, Schlesiger G i wsp. Drug interactions in palliative care – it's more than cytochrome P450. *Palliat Med* 2012; 26: 813-825.
7. Frechen S, Zoeller A, Ruberg K i wsp. Drug interactions in dying patients: a retrospective analysis of hospice inpatients in Germany. *Drug Saf* 2012; 35: 745-758.
8. Fede A, Miranda M, Antonangelo D i wsp. Use of unnecessary medications by patients with advanced cancer: cross-sectional survey. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1313-1318.
9. Riechelmann RP, Krzyzanowska MK, Zimmermann C. Futile medication use in terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer* 2009; 17: 745-748.
10. Bernard SA, Bruera E. Drug interactions in palliative care. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1780-1799.
11. Strouse TB. Pharmacokinetic drug interactions in palliative care: focus on opioids. *J Palliat Med* 2009; 12: 1043-1050.
12. Overholser BR, Foster DR. Opioid pharmacokinetic drug-drug interactions. *Am J Manag Care* 2011; 17 Suppl 11: S276-287.
13. Kotlińska-Lemieszek A. Interakcje leków opioidowych – słabe opioidy. *Medycyna Paliatywna* 2011; 1: 11-18.
14. Kotlińska-Lemieszek A. Interakcje leków opioidowych – silne opioidy. *Medycyna Paliatywna* 2011; 1: 51-61.
15. Brennan MJ. The clinical implications of cytochrome p450 interactions with opioids and strategies for pain management. *J Pain Symptom Manage* 2012; 44 (6 Suppl): S15-22.
16. Gudin J. Opioid therapies and cytochrome P450 interactions. *J Pain Symptom Manage* 2012; 44 (6 Suppl): S4-14.
17. Miranda V, Fede A, Nobuo M i wsp. Adverse drug reactions and drug interactions as causes of hospital admission in oncology. *J Pain Symptom Manage* 2011; 42: 342-353.
18. Kotlińska-Lemieszek A. Should midazolam drug-drug interactions be of concern to palliative care physicians? *Drug Saf* 2013 Jun 7 [Epub ahead of print].
19. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 705-713.
20. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D i wsp. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 2003; 96: 635-642.
21. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1112-1120.
22. Rastogi R, Swarm RA, Patel TA. Case scenario: opioid association with serotonin syndrome: implications to the practitioners. *Anesthesiology* 2011; 115: 1291-1298.
23. Andreassen TN, Klepstad P, Davies A i wsp. Is oxycodone efficacy reflected in serum concentrations? A multicenter, cross-sectional study in 456 adult cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2012; 43: 694-705.
24. Backman JT, Kivistö KT, Olkkola KT, Neuvonen PJ. The area under the plasma concentration-time curve for oral midazolam is 400-fold larger during treatment with itraconazole than with rifampicin. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 53-58.
25. <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm> (dostęp: 13 lipca 2013 r.).