

Gyógyszer-interakciók időskorban, a kombinált gyógyszeres kezelés kihívásai, Beers-lista

RIBA PÁL, GÖRBE ANIKÓ, FERDINANDY PÉTER

DRUG INTERACTIONS IN THE ELDERLY, THE CHALLENGES OF COMBINED DRUG TREATMENT, BEERS-LIST

Az evidencián alapuló orvoslás alapvető és gyakran alkalmazott módszerei közé tartozik a számos kihívást rejtő gyógyszeres terápia. A betegek különbözőképpen reagálnak a gyógyszeres kezelésre. Sőt, a nemkívánatos hatások kialakulásának valószínűsége sem ugyanaz mindenkinél. A változások egyik oka a kor előrehaladása. Változik a testfelépítés, különböző betegségek jelennek meg, változik a gyógyszerek farmakodinámiája, farmakokinetikája, romlanak a beteg kompenzációs mechanizmusai, kognitív képességei, gyengülhet az immunrendszer, és csökken a beteg terápiahűsége. Mindezeket figyelembe véve, a gyógyszeres kezelés komplex megközelítést igényel, amely megköveteli a szoros együttműködést az orvos, a gyógyszerész és a beteg, vagy annak hozzátartozója részéről. A szoros utánkövetés, az egyedi gyógyszerelés, a részletes, írásos gyógyszeresedési utasítások javítják a beteg terápiahűségét. Idős betegeknél, főként a multimorbiditások miatt, gyakori a többféle gyógyszer együttes rendelése. Ezért fontos, hogy tisztában legyünk a közöttük lévő interakciókkal, ismerjük ezek leíró forrásait (például Beers-lista). A megfelelő gyógyszeres kezelés beállításához ma már szoftveres segítség is igénybe vehető. A kezelés optimalizálása érdekében lényeges a megfigyelt kedvezőtlen hatások jelentése a hatóság részére, ugyanis így az új ismeret beépülhet a gyógyszerek alkalmazási előírásába.

Drug therapy is one of the basic and often used methods of evidence-based medicine however with its multiplied challenges. Patients respond differently to medications. Moreover, the likelihood of adverse effects is not the same in all patients. One of the reasons for these phenomenon is the old age. The body composition is changing, comorbidities appear, the pharmacodynamics and pharmacokinetics of drugs are also changing, the patients' compensatory mechanisms and cognitive abilities deteriorate, the immune system may be weakened and the patients' compliance with therapy may decrease. Keeping all these in mind, drug treatment requires a complex approach, thus it needs close cooperation of doctors, pharmacists, and patients or their relatives. Close follow-up, individual medication, detailed written medication instructions improve the patients' adherence to therapy. Overprescribing is common for older patients because of their polymorbidities. Thus, it is important to be aware of drug interactions, to know the sources of describing interactions (e.g. Beers-list). We can now take advantage also of software guidance to set the right medication. In order to optimize the treatment, it is important to report all observed adverse effects to the authorities, since this way, the new knowledge can be inserted to the product information.

időskor, polipragmázia, gyógyszer-interakciók, mellékhatás-bejelentés

ageing, polypharmacy, drug interactions, reporting adverse reactions

dr. RIBA Pál (levelező szerző/correspondent), dr. GÖRBE Anikó, dr. FERDINANDY Péter: Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet/Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Semmelweis University; H-1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. E-mail: riba.pal@semmelweis.hu

Érkezett: 2023. november 28.

Elfogadva: 2024. február 29.

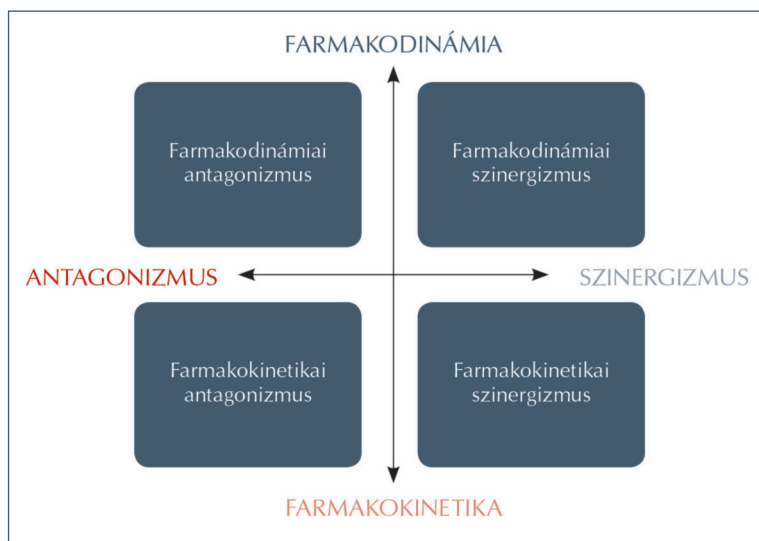
<https://doi.org/10.33616/lam.34.0183>

Az evidencialapú orvoslás alapvető módszerei közé tartozik a gyógyszeres terápia. A 2005. évi XCV. törvény szerint gyógyszernek nevezett „bármely anyag vagy azok keveréke, amelyet emberi betegségek meg-

előzésére vagy kezelésére alkalmazható terméként jelenítenek meg, vagy azok az anyagok vagy keverékei, amelyek farmakológiai, immunológiai vagy metabolikus hatások kiváltása révén az ember valamely élettani funkciójának helyreállí-

1. táblázat. Gyógyszerhatás-változások okai (példák)

	Példák	Eltérések lehetséges magyarázata
Életkori sajátosságok	koraszülöttek, csecsemők gyermekkor nem időskor	eltérő receptoreloszlás, éretlen metabolizmus eltérő vízterek, hormonháztartás eltérései csökkent metabolikus funkciók, visszaszoruló regenerációs kapacitás, komorbiditások
Betegségek	májbetegség vesebetegség sokk genetikai variációk vagy kórképek	csökkent metabolizmus csökkent kiválasztás keringési zavar miatt csökkent hatás fokozott vagy csökkent hatás
Hatóanyag-kölcsönhatások	nem szándékos, nem gyógyszeres nem szándékos, gyógyszeres gyógyszerek együttadásából származó	táplálékban lévő anyagok, étrend-kiegészítők vény nélküli gyógyszerek használata vényköteles, rendelt gyógyszer mellett; ismeretek hiányából eredő kombinációk rendelése lehet előre megjósolható – sokszor kedvező terápiás hatású, néha vállaltan fokozott kockázat lehet váratlan



1. ábra. A gyógyszerkölsönhatások típusainak mátrixa

tása, javítása vagy módosítása, illetve az orvosi diagnózis felállítása érdekében az emberi szervezetben vagy emberi szervezeten alkalmazhatók” (1). Gyakorlatilag nincs olyan szakterület, ahol a gyógyszerek alkalmazása kikerülhet. A betegek nem egyformán reagálnak a gyógyszeres kezelésre, sőt, a nemkívánatos hatások kialakulási valószínűsége sem ugyanaz mindenkinél. Az eltéréseknek számos oka lehet, ezeket foglalja össze az 1. táblázat (2).

Több gyógyszer együttes alkalmazásakor az egyes gyógyszerek hatása a többi gyógyszer farmakodinámiái és/vagy farmakokinetikai tulajdonságai miatt megváltozhat. Ilyenkor beszél-

lünk gyógyszerek közötti kölcsönhatásról, interakcióról. A változás kölcsönös, a kölcsönhatásban részt vevő mindegyik gyógyszert érintheti, és ezek a kölcsönhatások mind a terápia, mind a nemkívánatos hatások esetén megjelenhetnek.

Az 1. ábrán a gyógyszerkölsönhatások négy alapvető oka látható, amelyhez még egy harmadik lehetőség is hozzáadódik, nevezetesen, hogy az adott kölcsönhatás kedvező-e a beteg számára vagy kedvezőtlen. Ezzel a megközelítéssel nyolc csoportba sorolhatjuk a gyógyszerkölsönhatásokat (2):

Farmakológiai alapon a gyógyszerkölsönhatás lehet (a mátrix első dimenziója):

- farmakodinámiái
 - a gyógyszerek kölcsönhatásai az általuk kifejtett hatásokon keresztül jönnek létre
 - a farmakodinámia a gyógyszer szerkezetére kifejtett hatásait jelenti,
 - receptorokon keresztül,
 - nem receptorális;
- farmakokinetikai
 - a gyógyszerek kölcsönhatásai egymás farmakokinetikai folyamataira kifejtett hatásai következtében jönnek létre
 - felszívódás,
 - eloszlás,
 - metabolizmus,
 - kiválasztás.

Aszerint, hogy a kölcsönhatásban részt vevő gyógyszerek egymás hatásait erősítik vagy gyengítik, beszélhetünk szinergizmusról vagy antagonizmusról. Ezek típusait az alábbiak szerint osztályozhatjuk:

- szinergizmus
 - a gyógyszerek egymás hatását erősítik
 - additív szinergizmus – a hatások összeadódnak,
 - potencírozó szinergizmus – az összehatás több, mint az egyedi hatások összege;
- antagonizmus
 - a gyógyszerek egymás hatását gátolják
 - kompetitív antagonizmus – azonos közhelyen egymással versengenek a kötésért,
 - nonkompetitív antagonizmus – eltérő támadáspontokon egymással ellentétes hatást fejtenek ki,
 - például funkcionális antagonizmus – különböző hatásmechanizmusok, amelyek egymással ellentétes hatást idéznek elő,
 - például enzimindukció – az egyik hatóanyag a másinak egy metabolizáló enzimét indukálja (a gén expresszióját fokozza, az enzim mennyiségét növeli).

Végül a gyógyszerkölsönhatások kimenetel szempontjából léteznek kedvező, illetve kedvezőtlen interakciók:

- kedvező
 - a gyógyszerek együtt adása a beteg számára kedvező,
 - egymás terápiás hatását erősítik,
 - egymás mellékhatásait antagonizálják;
- kedvezőtlen
 - a gyógyszerek együtt adása a beteg számára kockázatos,
 - egymás terápiás hatását gyengítik,
 - egymás mellékhatásait erősítik.

A gyógyszer-interakciókról számos forrásból tájékozódhatunk. A gyakorló orvos számára a legfontosabb a gyógyszerek alkalmazási előírása, annak is a 4.5 pontja (Alkalmazási előírás – 4.5. Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók), valamint sokszor a 4.4 pont (Alkalmazási előírás – 4.4. Különleges figyelmeztetések és óvintézkedések) is tartalmaz interakciós szempontból is hasznos információkat. A gyógyszerek törzskönyvi dokumentációját rendszeresen frissítik, érdemes időről időre ellenőrizni, hogy változott-e a 4.4 és 4.5 pont. A 4.8 pontban, amely a nemkívánatos hatásokat sorolja fel szervrendszer és gyakoriság szerint, tartalmazhatja mindazokat a mellékhatásokat, amelyek gyógyszerek együtt adásakor felerősödhetnek. Előfordul azonban, hogy olyan interakciós hatással találkozunk, amely – jó esetben csak az adott pillanatban – még nem található meg az alkalmazási előírásban. Az alkalmazási előírás csak azokat az ismereteket tartalmazza, amelyek a fejlesztés klinikai fázisá-

ban megismerésre kerültek, vagy a piacra kerülés után jelentették, és a hatáság értékelése szerint összefüggésbe volt hozható a gyógyszer alkalmazásával. A mellékhatások és interakciók megfigyelése és jelentése elengedhetetlenül fontos a minél biztonságosabb használat érdekében. Előfordulhat az is, hogy az általunk megfigyelt interakció nem található meg a törzskönyvi dokumentációban, de a szakirodalom már jelentett hasonlót. Ilyenkor még nem tekintik teljesen bizonyosnak az összefüggést, épp ezért még inkább fontos minden váratlan esemény jelentése a hatáság számára.

Léteznek interakciós adatbázisok is, ezeket a hatásági értékelések után, az alkalmazási előírások alapján frissítik, itt azonban néha több hónapos késéssel kerülhetnek be az új interakciók. Fontos, hogy figyeljük a hatásági közleményeket (NNGYK, EMA), valamint semmiképp se hagyjuk figyelmen kívül a DHPC (Direct Healthcare Professional Communication) leveleket sem. Az interakciók feltárásában újabb módszerek is megjelentek, amelyek a későbbiekben fontos kiegészítései lehetnek a jelentésekből származó információknak. A mellékhatás- és interakciós adatbázisok hálózatalapú elemzése feltárhat olyan, eddig ismeretlen interakciókat is, amelyek spontán jelentésekből talán sohasem derülnének ki (3). Jó példa lehet erre egyes gyógyszerek, például szelektív COX-2-gátlók rejtett kardiotoxicitása, amely hálózatalapú kutatással került azonosításra (4). A rejtett toxicitások vizsgálatához, már a gyógyszer forgalomba helyezése után is, nem klinikai módszerek is rendelkezésre állnak, az eredmények később a gyógyszer dokumentációjába is belekerülhetnek, felhívva a figyelmet addig nem várt kockázatokra (5).

Az idős betegeknek (az általánosan elfogadott osztályozás szerint időseknek a 65 évnél idősebbeket tekintjük) (6) farmakológiai és farmakoterápiás szempontból számos, a felnőtt populációtól eltérő jellegzetességük lehet. Nagyon gyakori a multimorbiditás, több betegség megléte egyszerre, ezek együttes kezelése komoly kihívás elé állítja a kezelőorvost. Az idősek sokszor ágyhoz kötöttek, inaktívak. A központi idegrendszer érzékenysége fokozódik, az immunrendszer általában gyengül, a homeosztázist fenntartó mechanizmusok kompenzációs képessége romlik (a máj-, vese-, tüdőfunkciók romlanak). Mindezek jelentős mértékben változtathatják a gyógyszerek kinetikáját és farmakodinámiai hatásait. Ezen túlmenően, a fizikai és pszichés autonómia is korlátozottá válhat, ami a terápiahűséget (compliance, adherencia) nagymértékben ronthatja. A multimorbiditások miatt a betegek eleve

2. táblázat. Idősekben kerülendő gyógyszer-kombinációk (példák – farmakodinámiai alapon) (2, 10)

Gyógyszer-kombináció	Kockázat
RAAS-gátló másik RAAS-gátlóval	hyperkalaemia kockázata nő – krónikus vesebetegekben kerülendő (3a stádiumú, vagy annál rosszabb vesefunkció), diabeteses betegnél tilos
opioidok benzodiazepinekkel és gabapentinnel	súlyos szedáció, légzésdepresszió
antikolinerg hatással is rendelkező gyógyszerek kombinálása	fokozott kognitív romlás, vizeletretenció, székrekedés
három vagy több centrálisan ható gyógyszer kombinációja (antidepresszánsok, antipszichotikumok, antiepileptikumok, GABA-erg szerek, opioidok)	fokozott szedáció, zavartság, elesés- és csonttöréskockázat nő, légzésdepresszió
glükokortikoidok és NSAID-ok	fekélybetegség és gastrointestinalis vérzések fokozott kockázata
α_1 -blokkolók és kacsdiuretikumok	fokozott incontinenciakockázat idősebb nők esetében (csak akkor adható, ha egyértelműen indokolt mindkét gyógyszer)
lítium és kacsdiuretikumok	fokozott lítiumtoxicitás a nátrium ürítése miatt
warfarin és NSAID-ok	fokozott vérzésveszély

3. táblázat. Idősek esetében kerülendő gyógyszer-kombinációk (példák – farmakokinetikai alapon) (2, 10)

Gyógyszer-kombináció	Kockázat
lítium és ACE-gátlók	fokozott lítiumtoxicitás (a lítium kiválasztása csökken)
warfarin és CYP3A4 és/vagy CYP2C9 és/vagy CYP1A2 szubsztrátok (például clarithromycin, ciprofloxacin, amiodaron)	a warfarin metabolizmusának gátlása miatt fokozott vérzésveszély
theophyllin és ciprofloxacin	csökken a theophyllin metabolizmusa, fokozott toxicitás (ritmuszavarok)

számos gyógyszert kapnak. A 65 éven felüliek 40%-a 5–9-féle gyógyszert szed, 18%-a 10 feletti különféle gyógyszert (7). Nagyon nehéz meghatározni, hogy mennyi az éppen megfelelő mennyiség, amire oda kell figyelni, azaz a túlgyógyszerelés (polipragmázia) elkerülése. A helyes gyógyszerválasztás érdekében az orvosoknak együtt kell működniük a gyógyszerészekkel, közösen fel kell mérni a lehetséges veszélyeket és interakciókat, és a kezelést személyre szabottan kell beállítani; általános multimorbiditás gyógyszerelést nem lehet meghatározni, a guideline-ok sem feltétlenül tartalmaznak iránymutatást arra,

hogy az adott betegnek mi az optimális gyógyszerelés (8).

A beteg terápiahűségének növelése érdekében az alábbi szempontokat érdemes figyelembe venni:

– Ha lehetséges, csökkentjük a gyógyszerek számát.

– Ellenőrizzük, vajon a beteg ki tudja-e nyitni a biztonsági gyógyszerfedőt, ki tudja-e venni a gyógyszert a bliszter csomagolásból.

– A kezelési utasításokat írjuk le a beteg és a hozzátartozók számára. Ez feltétlenül tartalmazza az alábbiakat: gyógyszerek nevei, indikációjuk, dózisuk és adagolásuk időpontjai, az esetleges mellékhatások jellege, hogy felismerjék, ha baj van.

– Ha a beteg erre nem képes, akkor a hozzátartozó ellenőrizze, hogy a beteg rendben beszedi-e a gyógyszereit.

– A compliance-t nagymértékben növeli, ha a beteg napi adagolási csomagot kap, amelyet a gyógyszerész készít el neki.

Mindezen intézkedések ellenére előfordulhat, hogy nem várt, súlyos következményekkel járó interakciók is létrejönnék idősebb betegekben. Ezek elkerülésében segíthet az úgynevezett Beers-lista. 1991-ben egy amerikai orvos, *Mark Howard Beers* publikált egy cikket, amelyben leírta az időskori gyógyszerelés problémáit, és javaslatot tett arra, hogy mire figyeljen a kezelőorvos a gyógyszerek rendelésénél (9). Ezek az úgynevezett Beers-kritériumok, amelyeket 2011-től az Amerikai Geriátriai Társaság (American Geriatrics Society) háromévente frissít. A legújabb frissítés 2023-ban történt (10). Egyéb guideline-ok is léteznek, például STOPP criteria guideline (11).

A Beers-kritériumok az alábbi szempontok szerint emelik ki a gyógyszereket (10):

– A legtöbb idősebb (65 év feletti) beteg számára potenciálisan nem megfelelőnek tekintett gyógyszerek.

– Bizonyos betegségekben vagy szindrómákban szenvedő betegeknek potenciálisan nem megfelelő gyógyszerek.

– Idősek esetében átgondoltan alkalmazandó gyógyszerek.

– Potenciálisan nem megfelelő gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások.

– Olyan gyógyszerek, amelyek adagját a vese-funkció alapján kell módosítani.

A hatóanyagok táblázatba rendezve találhatók, megtalálhatjuk a kérdéses gyógyszer nevét vagy a gyógyszer-csoportot, az interakciós táblázatban a kölcsönhatásba lépő másik gyógyszert vagy gyógyszer-csoportot, a lehetséges kockázat leírását, javaslatot az együtt alkalmazásról, és, ami

szintén fontos, hogy milyen minőségű bizonyíték támasztja alá a kockázatot, és mennyire ajánlott figyelembe venni a javaslatot.

A 2. és 3. táblázat mutat pár példát arra, hogy farmakodinámiai vagy farmakokinetikai alapon milyen gyógyszer-kombinációk kerülendők idős betegekben (2, 10).

Összefoglalás

Időskorban változik a testfelépítés, gyakori a multimorbiditás, változik a gyógyszerek farmakodinámiája, farmakokinetikája, romlanak a beteg kompenzációs mechanizmusai, kognitív képességei (memória, tanulás, logikus gondolkodás, térbeli és időbeli orientáció), gyengülhet az immunrendszer, és csökken a beteg terápia-

hűsége. Mindezeket a tényezőket figyelembe véve, a gyógyszeres kezelés komplex megközelítést igényel, amely megköveteli az orvos, a gyógyszerész és a beteg, vagy annak hozzátartozója részéről a szoros együttműködést. A szoros utánpótlás, az egyedi gyógyszerelés, a részletes, írásos gyógyszeresedési utasítások javítják a beteg terápiahűségét. A mellékhatások, kedvezőtlen interakciók hirtelen megjelenését elkerülhetjük a gyógyszerek lassú feltitrlásával a terápiásan hatásos, optimális szintig. A megfelelő gyógyszeres kezelés beállításához ma már szoftveres segítséget is igénybe vehetünk. Végül, a későbbi kezelésoptimalizálás érdekében fontos, hogy a megfigyelt kedvezőtlen hatásokat a hatóság részére jelentsük, hisz így beépülhet az új ismeret a gyógyszerek hivatalos alkalmazási előírásába.

Irodalom

2005. évi XCV. törvény az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról.
- Gyires K, Fürst Zs, Ferdinandy P. Farmakológia és klinikai farmakológia. 4., javított kiadás. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2019.
- Pétevári M, Bencsik B, Balogh OM, Petrovich B, Ágg B, Ferdinandy P. Network analysis for signal detection in spontaneous adverse event reporting database: application of network weighting normalization to characterize cardiovascular drug safety. *Drug Saf* 2022;45(11):1423-38. <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01225-9>. Epub 2022 Oct 6. PMID: 36198930; PMCID: PMC9561003.
- Ferdinandy P, Baczkó I, Bencsik P, Giricz Z, Görbe A, Pacher P, et al. Definition of hidden drug cardiotoxicity: paradigm change in cardiac safety testing and its clinical implications. *Eur Heart J* 2019;40(22):1771-7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy365>. PMID: 29982507; PMCID: PMC6554653
- Brenner GB, Makkos A, Nagy CT, Onódi Z, Sayour NV, Gergely TG, et al. Hidden cardiotoxicity of rofecoxib can be revealed in experimental models of ischemia/reperfusion. *Cells* 2020;9(3):551. <https://doi.org/10.3390/cells9030551>. PMID: 32111102; PMCID: PMC7140447
- NIH Style Guide: <https://www.nih.gov.nih-style-guide/age>
- Budnitz DS, Lovegrove MC, Nadine Shehab N, Chesley L, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365:2002-12.
- Szilvay A, Somogyi O, Dobszay A, Meskó A, Zelkó R, Hankó B. Analysis of interaction risks of patients with polypharmacy and the pharmacist interventions performed to solve them-A multicenter descriptive study according to medication reviews in Hungarian community pharmacies. *PLoS One* 2021;16(6):e0253645. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253645>. PMID: 34157039; PMCID: PMC8219127.
- Beers MH, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med* 1991; 151(9):1825-32.
- American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2023;71(7):2052-81. <https://doi.org/10.1111/jgs.18372>. Epub 2023 May 4
- O'Mahony D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019;13(1):15-22.