

# Farmakoterapia z zastosowaniem wielu leków w opiece paliatywnej.

Czy jest zawsze celowa i bezpieczna?

Rozpoznanie potencjalnych działań niepożądanych  
i interakcji lekowych – wnioski z wielośrodkowego badania  
przeprowadzonego w 11 krajach w Europie.

## Sytuacja w Polsce

Dr n.med. Aleksandra Kotlińska-Lemieszek  
Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej  
Uniwersytet Medyczny, Poznań

Wrocław, 19 wrzesień 2014

# Polypharmacy / Wielolekowość

## EPOS Study

### *Original Article*

## Polypharmacy in Patients With Advanced Cancer and Pain: A European Cross-sectional Study of 2282 Patients

Aleksandra Kotlinska-Lemieszek, MD, PhD, Ørnulf Paulsen, MD, Stein Kaasa, MD, PhD, and Pål Klepstad, MD, PhD

*Department of Palliative Medicine (A.K.-L.), Karol Marcinkowski University of Medical Sciences; Palliative Medicine Chair and Department (A.K.-L.), Hospice Palium, University Hospital of the Lord's Transfiguration, Poznan, Poland; Palliative Care Unit (Ø.P.), Department of Medicine, Telemark Hospital Trust, Skien, Norway; European Palliative Care Research Centre (Ø.P., S.K., P.K.), Department of Cancer Research and Molecular Medicine, Department of Circulation and Medical Imaging (P.K.), Faculty of Medicine, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway; Department of Oncology (S.K.) and Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (P.K.), St Olavs Hospital, Trondheim University Hospital, Trondheim, Norway*

### **Abstract**

**Context.** Patients with advanced cancer need multiple drugs to control symptoms and to treat cancer and concomitant diseases. At the same time, the goal of treatment changes as life expectancy becomes limited. This results in a risk for polypharmacy, maintained use of unneeded drugs, and drug-drug interactions (DDIs).

**Objectives.** The aim of the study was to analyze the use of medications and to identify unneeded drugs and drugs and drug combinations with a risk for DDIs in

### Study population:

patients with cancer  
on step III opioids

17 centres in 11 countries:

Norway, n=565;

Italy, n=462;

Germany, n=452;

United Kingdom, n=295;

Iceland, n=150;

Sweden, n=135;

Switzerland, n=115;

Lithuania, n=54;

Denmark, n=31;

Finland, n=30;

Greece, n=5

M/F 1195/1087

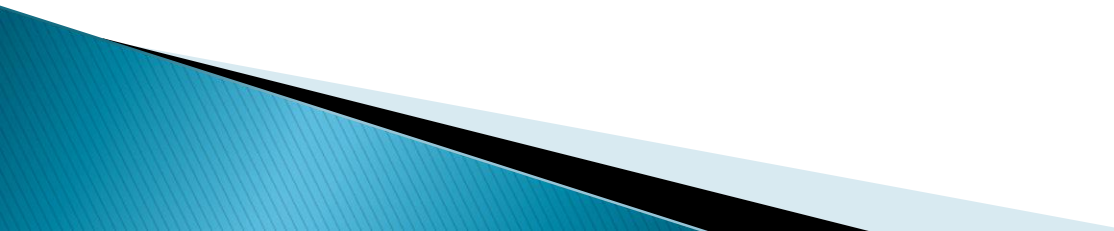
Age 62.3±12.3 (18-96)

KPS 59.2±17.2 (10-100)

Cancer diagnoses:

- gastrointestinal 23%
- urologic 19%
- lung 17%
- breast 13%

## Cel pracy

- ▶ Celem pracy była analiza farmakoterapii u pacjentów leczonych opioidami III szczebla drabiny analgetycznej WHO,
  - ▶ wskazanie leków niepotrzebnych i potencjalnie niepotrzebnych, oraz
  - ▶ kombinacji leków, które niosą ryzyko klinicznie istotnych interakcji lekowych
- 

**Wyniki:**

# Liczba przyjmowanych leków

Pacjenci otrzymywali od 1–20 leków,

- ▶ średnio– 8 leków
- ▶ 85% otrzymywało  $\geq 5$
- ▶ 28% otrzymywało  $\geq 10$

Pacjenci

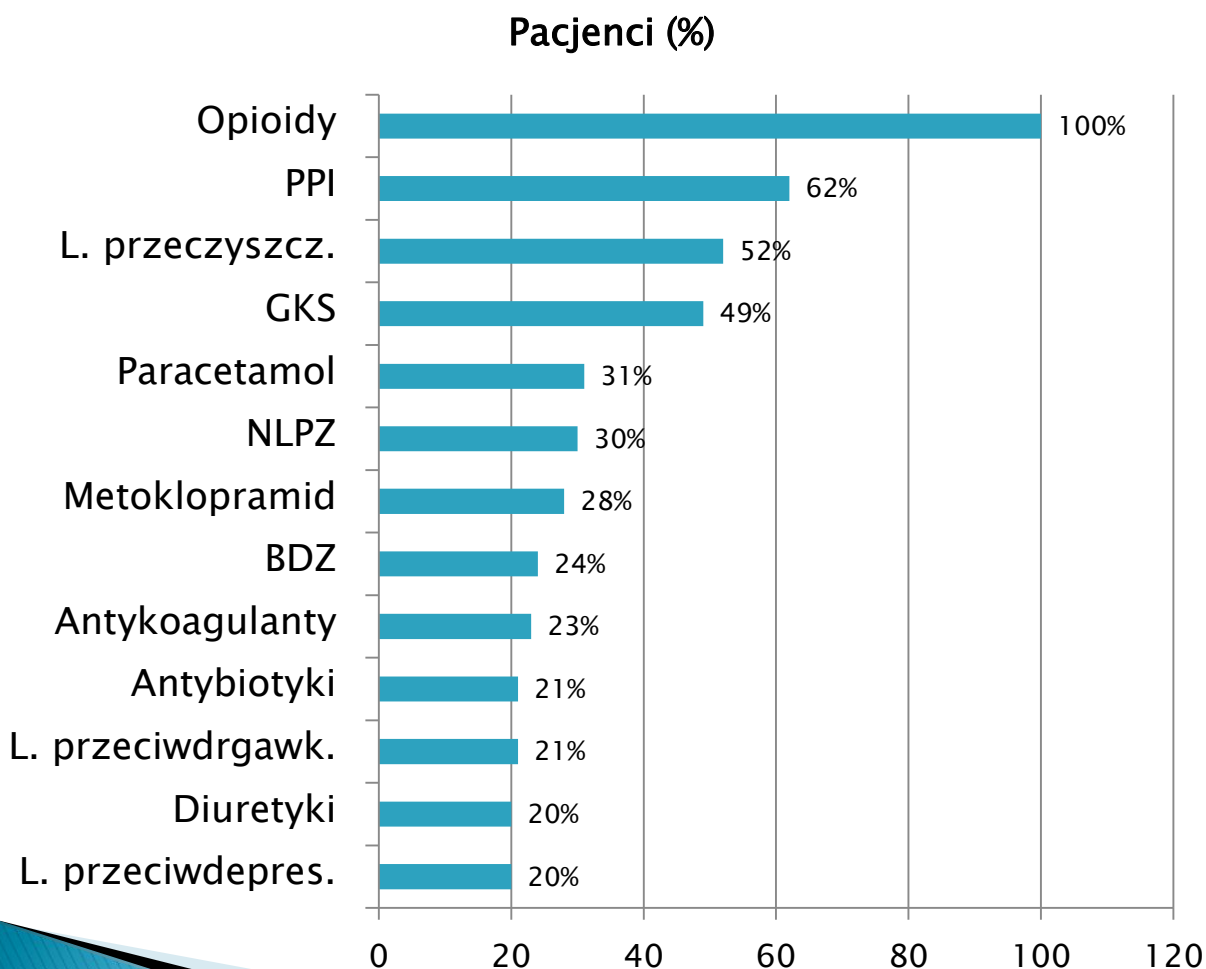
- ▶ starsi ( $>60$ rz),
- ▶ w gorszym stanie ogólnym ( $KPS \leq 50$ ),
- ▶ przebywający na oddziałach opieki paliatywnej/hospicjach i oddziałach onkolog. (vs w PMP i na oddziałach chirurgicznych), przyjmowali więcej leków.

Np. pacjenci  $>50$  KPS otrzymywali 7,2 leki

pacjenci  $\leq 50$  KPS otrzymywali 8,8 leków

- ▶ Nie było różnic w odniesieniu do płci.

# Leki przyjmowane najczęściej:

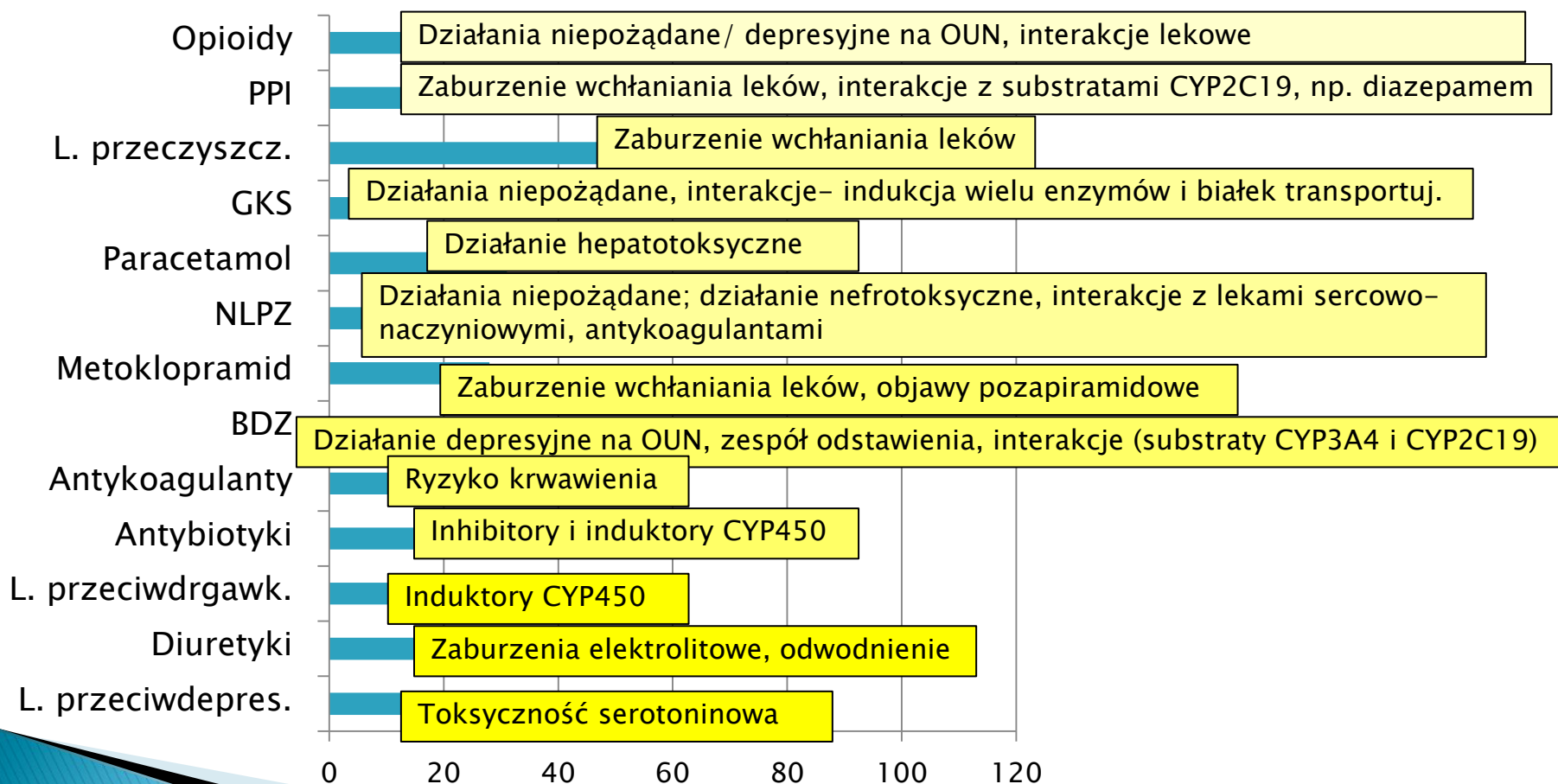


Podobne dane  
w innych publikacjach, np. :  
Wilcock A et al. 2005  
Riechelmann RP et al. 2007  
Currow DC et al. 2007  
Gaertner J et al. 2012  
Frechen S et al. 2012

Opioidami stosowanymi  
najczęściej były:  
doustna morfina,  
przezskórny fentanyl i  
doustny oksykodon.  
7% przyjmowało 2 opioidy.

# Leki przyjmowane najczęściej:

## Podstawowe problemy



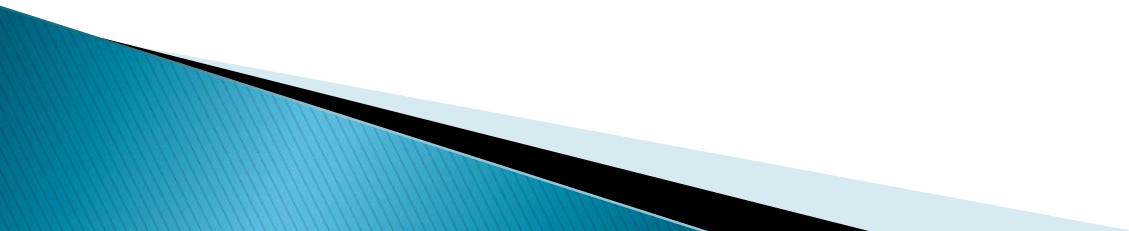
➤ 45% chorych przyjmowało leki niepotrzebne lub potencjalnie niepotrzebne

## LEKI NIECELOWE (ang. 'FUTILE')

Leki niepotrzebne	Leki obniżające st. lipidów Hormonalna terapia zastępcza Witaminy Niektóre minerały	18,5% pacjentów
Potencjalnie niepotrzebne leki (u pacjentów z $KPS \leq 50$ )	Leczenie przeciwnowotworowe Octan megestrolu Leki sercowo-naczyniowe Leki osłonowe na żołądek Allopurinol	33% pacjentów
Leki podane 'podwójnie'	Opioid II/opioid III st. WHO 2 benzodwazepiny Haloperidol/fenotiazyna i in.	6% pacjentów
Leki o działaniu antagonistycznych	Mukolityk/kodeina Mukolityk/buskolizyna Loperamid/laxatives Metoklopramid/buskolizyna	1% pacjentów

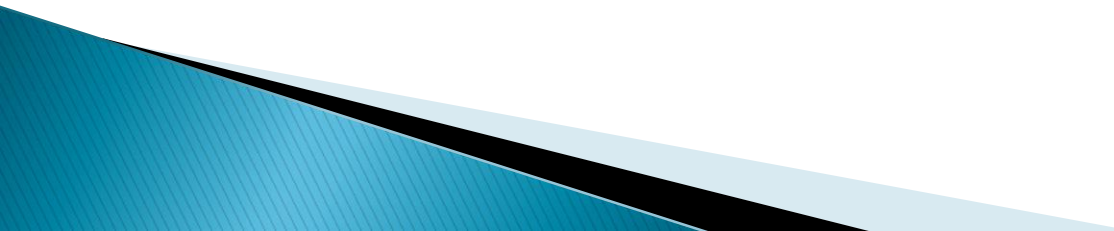


**Opioidy:**



➤ ok. 50% pacjentów otrzymywało silny opioid +  $\geq 1$  lek, który mógł nasilać senność i ryzyko depresji ośrodka oddechowego

- opioidy II szczebla WHO
- benzodiazepiny
- non-benzodiazepinowe leki nasenne
- leki antypsychotyczne (fenotiazyny, haloperidol)
- leki przeciwdepresyjne, TCA, mirtazapine
- leki antyhistaminowe
- i in.

- 53% pacjentów leczonych opioidami jednocześnie otrzymywało leki, które:
    - mają powinowactwo do receptorów dopaminowych (35%)
      - np. leki antypsychotyczne, przeciwwymiotne
    - mają powinowactwo do receptorów muskarynowych (20%)
      - np. amitryptylina
    - wpływają na układy serotoninowe (22%)
      - np. SSRI (sertralina, citalopram i in.)
  - co zwiększa ryzyko powikłań neuropsychiatrycznych.
- 

53% pacjentów leczonych opioidami jednocześnie otrzymywało leki, które:

- mają powinowactwo do receptorów dopaminowych
  - np. leki antypsychotyczne, przeciwwymiotne
- mają powinowactwo do receptorów muskarynowych
  - np. amitryptylina, neuroleptyki, leki  $\alpha$ /histaminowe
- wpływają na układy serotoninowe (22%)
  - np. SSRI (sertralina, citalopram i in.)

Objawy toksyczne opioidów  
Myoclonus  
Delirium  
(Objawy pozapiramidowe)

Objawy toksyczne opioidów  
Myoclonus  
Delirium

Toksyczność serotoninowa

- co zwiększa ryzyko powikłań neuropsychiatrycznych.

53% pacjentów leczonych opioidami jednocześnie otrzymywało leki, które:

- mają powinowactwo do receptorów dopaminowych
  - np. leki antypsychotyczne, przeciwwymiotne
- mają powinowactwo do receptorów muskarynowych
  - np. amitryptylina, neuroleptyki, leki  $\alpha$ /histaminowe
- wpływają na układy serotoninowe (22%)
  - np. SSRI (sertralina, citalopram i in.)

Objawy toksyczne opioidów  
Myoclonus  
Delirium  
(Objawy pozapiramidowe)

Objawy toksyczne opioidów  
Myoclonus  
Delirium

Toksyczność serotoninowa

➤ co zwiększa

Większe ryzyko w przypadku opioidów pochodnych piperidyny:

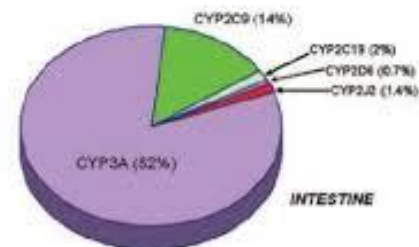
Tramadol,  
Fentanyl,  
Petydyna

- hamują wychwyt zwrotny serotoniny,
- $\uparrow$  uwalnianie serotoniny z synapsy

psychiatrycznych.

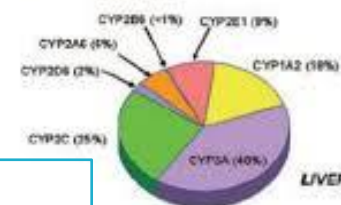
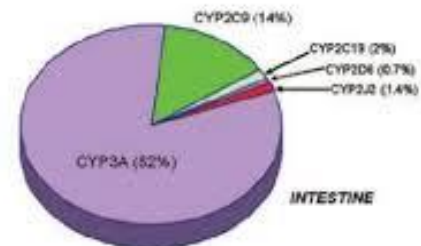
# Potencjalne interakcje z udziałem CYP3A4

- 58% pacjentów- opioidy substraty CYP3A4 (metadon, fentanyl, oksykodon, buprenorfina)
- 13% pacjentów- benzodwiazepiny substraty CYP3A4 (diazepam, alprazolam, klonazepam i midazolam)
- 15% pacjentów- zopiklon, zolpidem
- 49% pacjentów- GKS
- 10% pacjentów otrzymywało umiarkowane i silne inhibitory CYP3A4
- 2,5% pacjentów otrzymywało lek indukujący CYP3A4



# Potencjalne interakcje z udziałem CYP3A4

- 58% pacjentów- opioidy (fentanyl, oksykodon, metadon, buprenorfina)
- 13% pacjentów- benzodwiazepiny (diazepam, alprazolam, klonazepam i midazolam)
- 15% pacjentów- zopiklon, zolpidem
- 49% pacjentów- GKS
- 10% pacjentów otrzymywało umiarkowane i silne inhibitory CYP3A4
- 2,5% pacjentów otrzymywało lek indukujący CYP3A4



## Inhibitory CYP3A4

- Klarytromycyna,
- Ketokonazol, worikonazol, itrakonazol, flukonazol,
- Ciprofloksacyna,
- Diltiazem, werapamil,
- Leki antyretrowir.

## Induktory CYP3A4

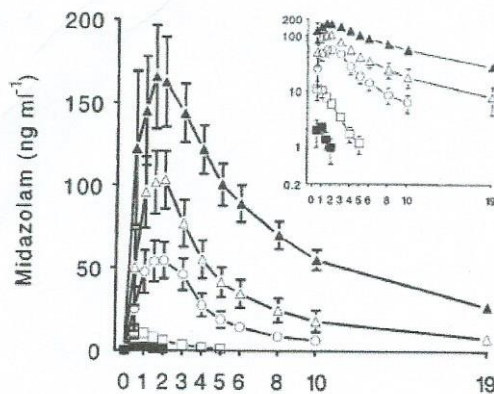
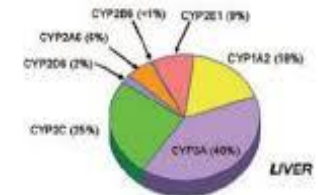
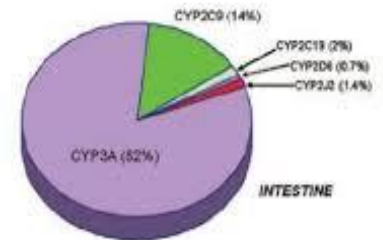
- Rifampicyna,
- Fenytoina,
- Karbamazepina,
- Modafinil,
- Leki antyretrowir.

# Interakcje z udziałem inhibitorów i induktorów CYP3A4

Substrat



Nieaktywne lub słabe metabolity



Inibitor

*Nasilenie działania!*

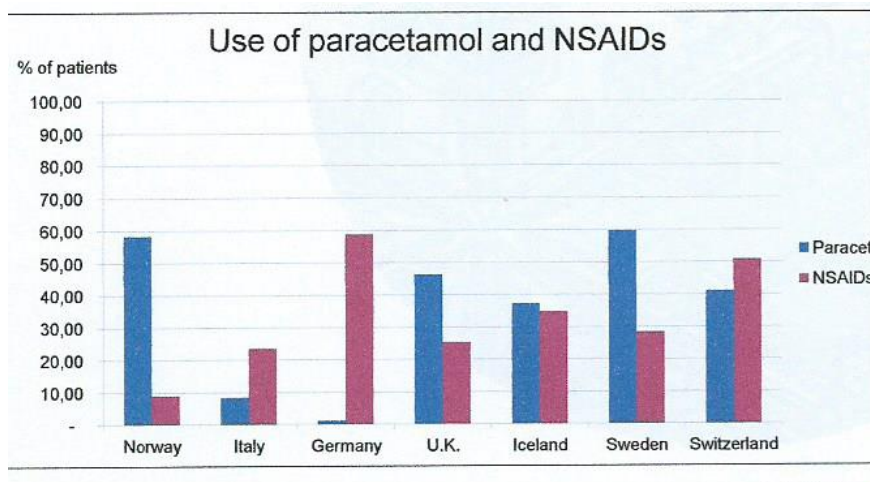
Induktor

*Zmniejszenie działania!*



**Leki nieopioidowe:**

➤ 30–70% pacjentów brało leki nieopiodowe, stwierdzono b. duże zróżnicowanie co do konkretnego leku stosowanego i wys.dawki



Paracetamol (1,5–3 g/d)– 1–70%

NLPZ– 9–60%

Metamizol (2–3 g/d)–

Niemcy, Szwajcaria

Diklofenak (100–150 mg/d)–

UK, Irlandia, Islandia

Ibuprofen (600–1800 mg/d)

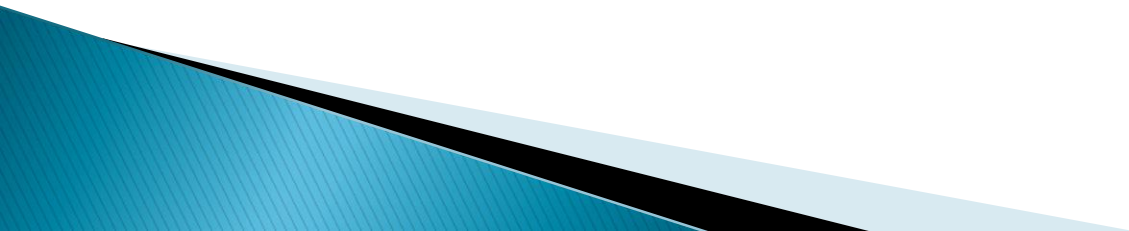
Ketoprofen (150–200 mg/d)– Włochy

### Najważniejsze interakcje NLPZ

NLPZ+	GKS, ASA,(SSRI)	↑ ryzyko owrzodzeń żołądka i powikłań krwotocznych	14%
	bisfosfoniary, inhibitory ACE	↑ nefrotoksyczność	10%
	LMWH, doustne antykoagulanty, leki przeciwplatekcyjne	↑ ryzyko powikłań krwotocznych	10%

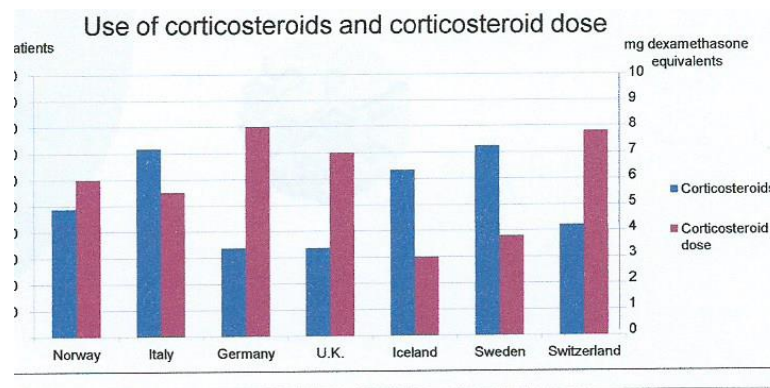
Obserwacja– wyniki wskazują na brak badań, dowodów naukowych i zaleceń dot. stosowania NLPZ u pacjentów z chorobą nowotworową

**Wybrane adiuwanty:**



➤ 49% otrzymywało glikokortykosteroidy (GKS) w dużych dawkach (śr. 6 mg/d w przeliczeniu na deksametazon)

50%

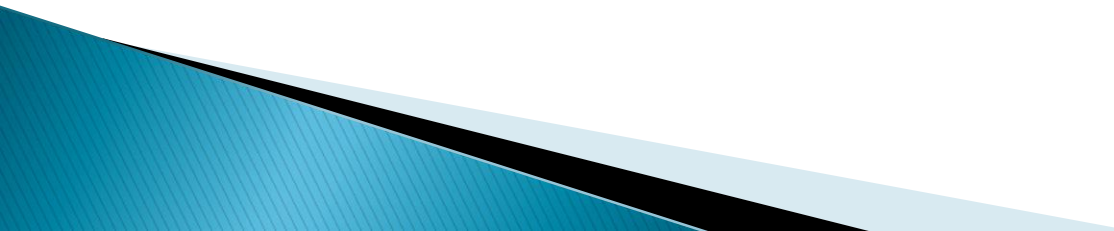


- ▶ Bardzo liczne działania niepożądane, m.in.
  - cukrzyca
  - niewydolność kory nadnerczy

Interakcje lekowe– przyspieszają klirens bardzo wielu leków

Obserwacja– wyniki wskazują na brak badań, dowodów naukowych i zaleceń dot. stosowania kortykosteroidów u pacjentów z chorobą nowotworową

Bardzo ważna bieżąca ocena wskazań

- 21% chorych otrzymywało leki przeciwdrgawkowe
    - ▶ 13% brało gabapentynę lub pregabalinę, leki rzadko wchodzące w interakcje lekowe
    - ▶ ok. 2% karbamazepinę, fenytoinę i fenobarbital– trzy silne induktory CYP3A4 i glukuronidacji
- 

➤ **Leki powodujące ryzyko komorowych zaburzeń rytmu:**

- ✓ metadon (3%),
- ✓ haloperidol (6%),
- ✓ chloropromazyna,
- ✓ sotalol,
- ✓ amiodaron,
- ✓ makrolidy,
- ✓ citalopram, escitalopram,
- ✓ ondansetron



Pełna informacja na stronie: [www.azcert.org](http://www.azcert.org)

➤ > 3% chorych otrzymywało doustne antykoagulanty,  
20% chorych – heparyny drobnocząsteczkowe

Warfaryna  
i inne doustne  
antykoagulanty



NLPZ, ASA i inne leki p/płytkowe  
paracetamol,  
tramadol,  
inhibitory pompy protonowej,  
chinolony,  
allopurinol  
statyny

Inhibitory CYP2C9:  
sulfametoksazol,  
fluconazole i inne azole,  
metronidazol,  
amiodaron

2,5%

Interakcje doustnych antykoagulantów bardzo liczne – poprzez CYP2C9, wypieranie z połączeń z białkami i nieznane mechanizmy

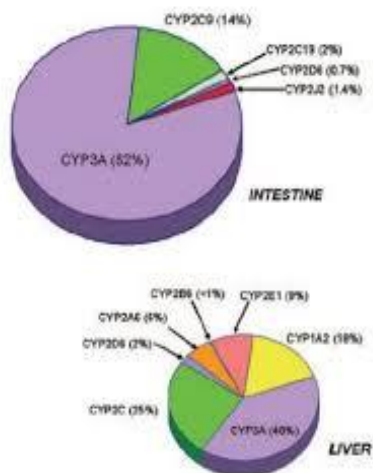
➤ > 3% chorych otrzymywało doustne antykoagulanty,  
20% chorych – heparyny drobnocząsteczkowe

Warfaryna  
i inne doustne  
antykoagulanty



NLPZ, ASA i inne leki p/płytkowe  
paracetamol,  
tramadol,  
inhibitory pompy protonowej,  
chinolony,  
allopurinol  
statyny

2,5%



Inhibitory CYP2C9:  
sulfametoksazol,  
fluconazole i inne azole,  
metronidazol,  
amiodaron

Interakcje doustnych antykoagulantów bardzo liczne – poprzez CYP2C9, wypieranie z połączeń z białkami i nieznane mechanizmy



# Wnioski

- Badanie pokazuje, że pacjenci z chorobą nowotworową leczeni opioidami III szczebla drabiny analgetycznej WHO otrzymują wiele leków.
- NLPZ i GKS są często stosowane, ale w różnych ośrodkach stosowane są różne leki i różne dawki, co wskazuje na potrzebę opracowania zaleceń.
- U badanych chorych stwierdzono liczne potencjalne interakcje, z których niektóre mogą mieć znaczenie kliniczne.
- Wielu chorych otrzymuje leki niepotrzebne
- Farmakoterapia u chorych w opiece paliatywnej musi być ściśle monitorowana i regularnie weryfikowana

# Badanie w opiece domowej Hospicjum Palium:

(100 chorych)

Pacjenci zażywali regularnie 2-14 leków

- ▶ niesteroidowe leki p/zapalne (ketoprofen, diklofenak, ibuprofen)
- ▶ paracetamol- 1 chory
- ▶ tramadol 45% pacjentów
- ▶ morfina 40%
- ▶ fentanyl 12%,
- ▶ buprenorfina 5%
- ▶ metadon 1%
- ▶ benzodwiazepiny 54%,
- ▶ omeprazol 52%,
- ▶ deksametazon 48%,
- ▶ haloperidol 31%,
- ▶ promazyna 16%,
- ▶ leki p/padaczkowe 10%,
- ▶ trójcykliczne leki p/depresyjne 3%,
- ▶ selektywne inhibitory wychwytu serotoniny 3%,
- ▶ chinolony i makrolidy 5%,
  
- ▶ beta-blokery, blokery kanału Ca, amiodaron, statyny- 38 %

# Sytuacja w Polsce

- ▶ duże zróżnicowanie co stosowanych leków– od wyłącznie objawowych do sytuacji, gdy chory otrzymuje bardzo intensywne leczenie (w zależności od ośrodka, grupy pacjentów...)
- ▶ farmakolog na oddziałach
- ▶ stosowanie wyszukiwarek interakcji z informacją jak duże ryzyko i jak należy postąpić

## Wiele z tych informacji można znaleźć:

- ▶ Kotlińska-Lemieszek A, Paulsen Ø, Kaasa S, Klepstad P. Polypharmacy in Patients With Advanced Cancer and Pain. A European Cross-Sectional Study of 2282 Patients, J Pain Symptom Manage. Apr 2014
- ▶ Kotlińska-Lemieszek A, Zaporowska-Stachowiak I. Terapia wielolekowa u pacjentów hospicjów – stan faktyczny, zagrożenia wynikające z działań niepożądanych i interakcji lekowych oraz implikacje terapeutyczne. Medycyna Paliatywna 2013; 5, nr 3, s. 79–87
- ▶ olalemieszek@op.pl



Bardzo dziękuję za uwagę!