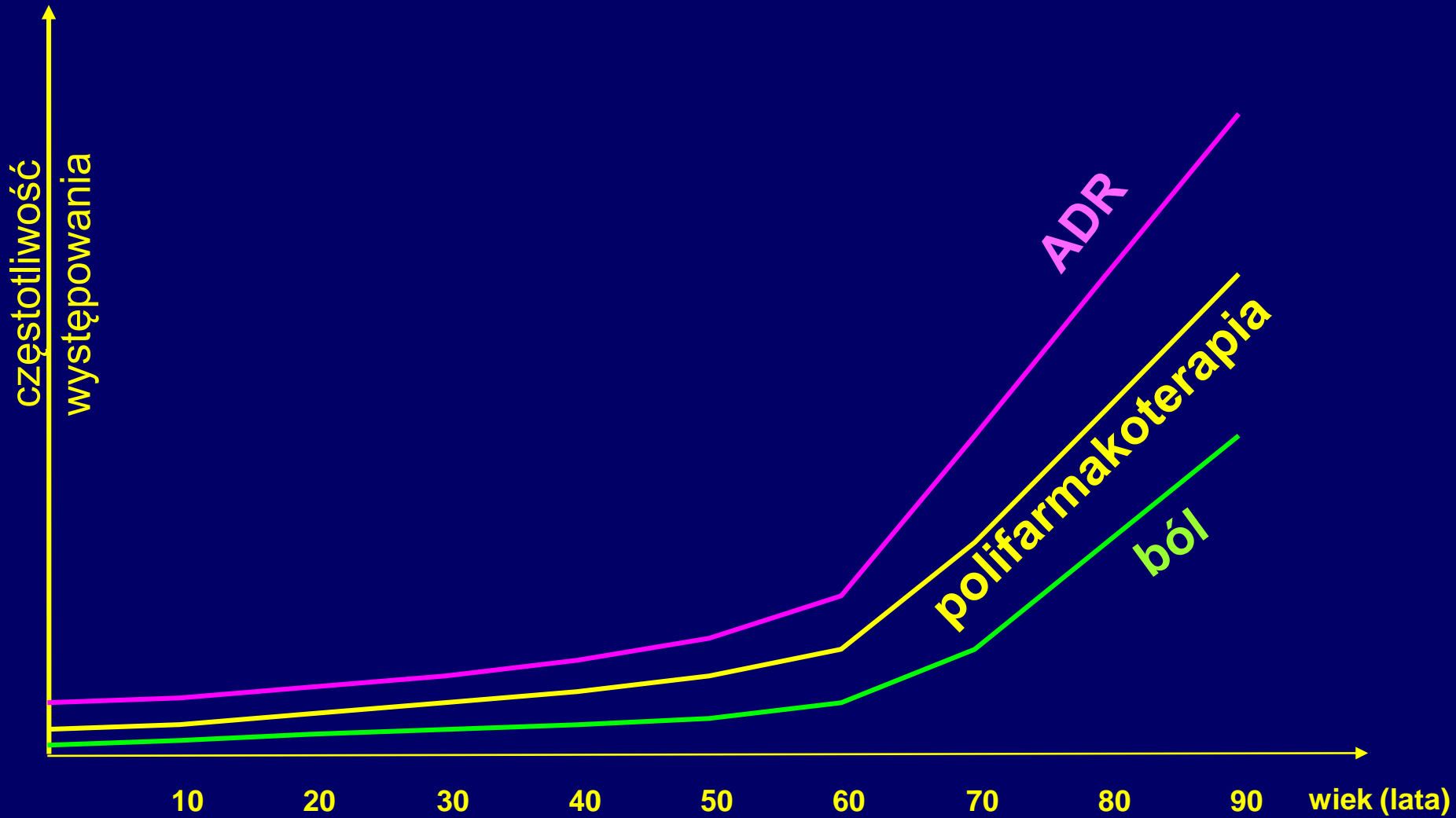




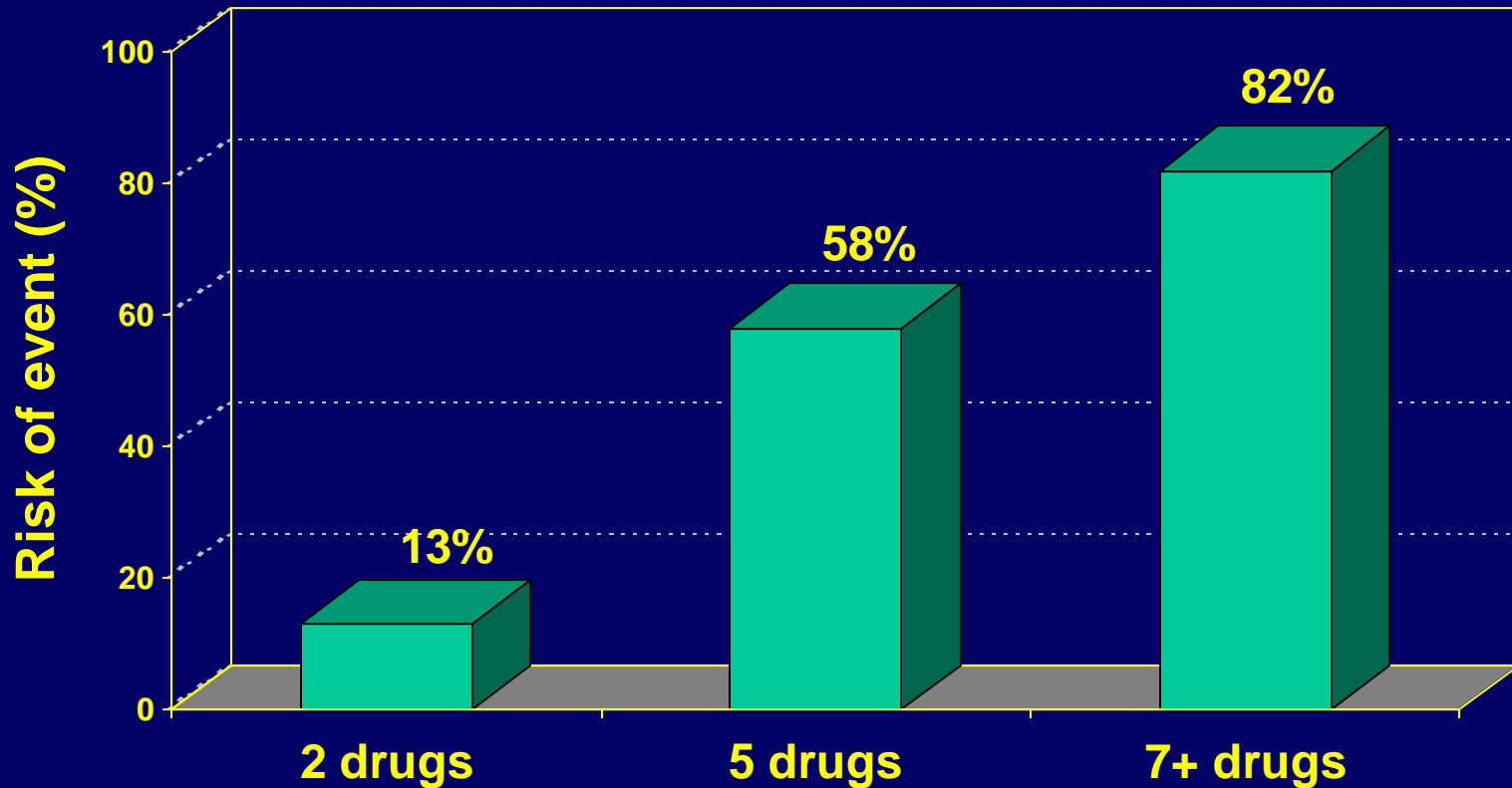
Dr Jarosław Woroń

**NIEKORZYSTNE INTERAKCJE LEKÓW
W LECZENIU BÓLU PRZEWLEKŁEGO**

Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry
Farmakologii CM UJ Kraków
Oddział Kliniczny Leczenia Bólu



Ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji w zależności od ilości stosowanych leków



Fulton & Allen, 2005

CHOROBY WSPÓŁISTNIEJĄCE – NAJWAŻNIEJSZY CZYNNIK RYZYKA HOSPITALIZACJI Z POWODU DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH U PACJENTÓW POWYŻEJ 60 ROKU ŻYCIA

- choroby nerek RR 1,93
- powikłana cukrzyca RR 1,91
- choroby wątroby RR 1,85
- choroby reumatyczne RR 1,65
- przewlekłe choroby płuc RR 1,61
- niewydolność serca RR 1,56
- Mechanizmy indukowania ADR
- interakcje leków
- uszkodzenie ważnych życiowo narządów wpływających na farmakokinetykę leków

(Zhang, BMJ, 2009, 338, 2752)

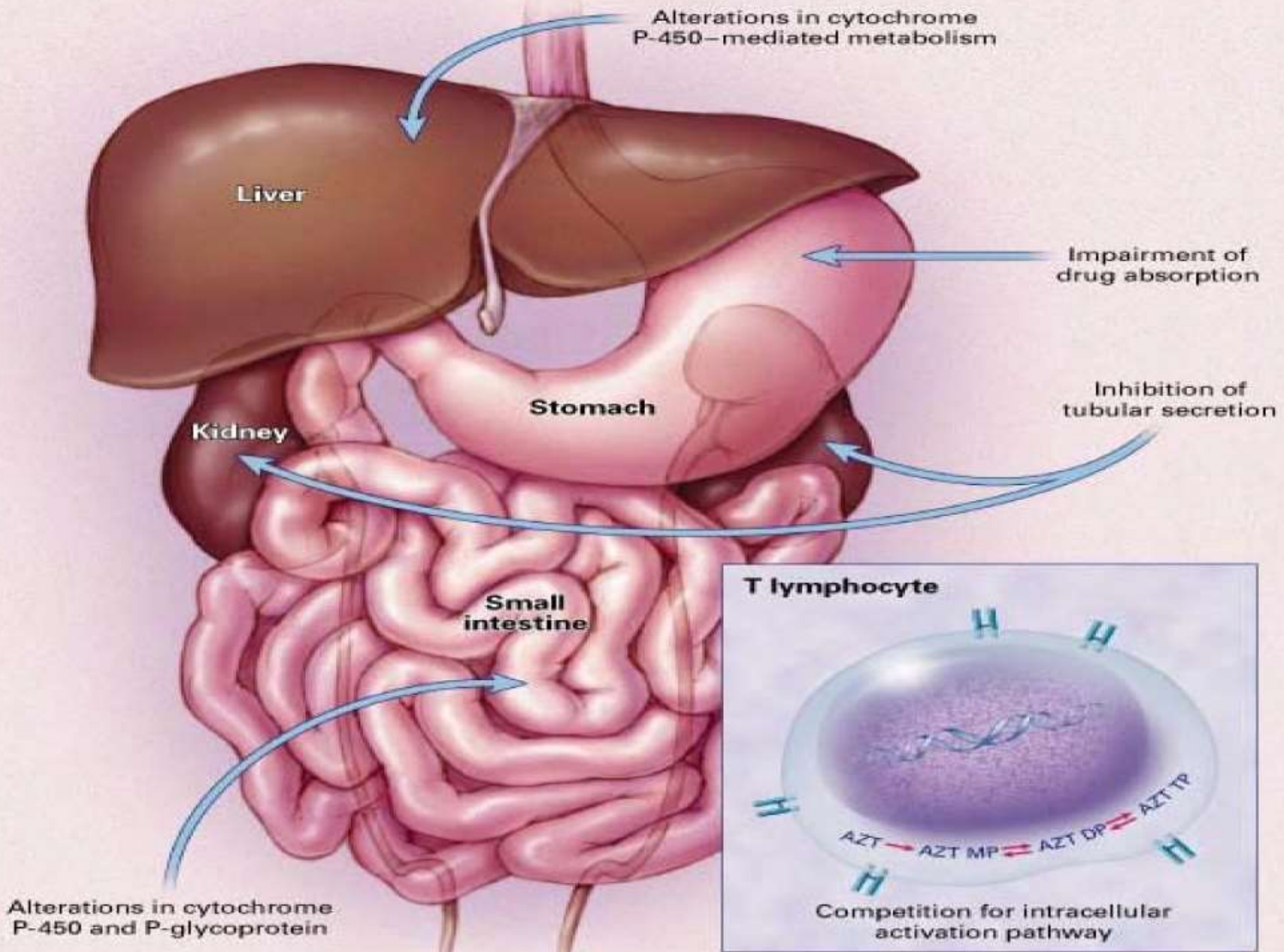
WZROST RYZYKA WYSTĄPIENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH W FARMAKOTERAPII

Interakcje
farmakokinetyczne

Antagonizm
farmakodynamiczny

Sumowanie działań
niepożądanych

Brak synergizmu
terapeutycznego,
wzrost ryzyka
działań
niepożądanych
(polipragmazja)



Interakcje leków

**Korzystne-
poprawa efektu przeciwbólowego
i lepsza tolerancja**

Niekorzystne

**Zmniejszenie efektu
przeciwbólowego**

**Działania niepożądane/
toksyczne,
niekiedy powikłania śmiertelne**

Interakcje lek-lek:

- farmakokinetyczne
- farmakodynamiczne
- farmaceutyczne



- Interakcje farmakodynamiczne polegają na wzajemnym modyfikowaniu działania jednocześnie zastosowanych leków na poziomie receptora i efektora

nasilenie efektu przeciwbólowego morfiny po dołączeniu NLPZ, TCA

➤ *↑ zaparcie po dołączeniu leków o dz. antycholinergicznym*

➤ *nasilenia działania depresyjnego na ośrodek oddechowy (midazolam iv.!!!)*

➤ *większe ryzyko drgawek: tramadol+ TCA, SSRI, neuroleptyk, opioid*

➤ *wydłużenie odstępu QT- ↑ ryzyko zab. rytmu: metadon+ haloperidol, TCA, ciprofloksacyna*

➤ *zespół serotoninowy- opioid+ lek przeciwdepresyjny, neuroleptyki, dekstrometorfan*

- Interakcje farmakokinetyczne wynikają ze zmiany
 - wchłaniania,
 - dystrybucji,
 - metabolizmu i
 - wydalania (drogą nerek, z żółcią...)



- Interakcje farmakokinetyczne wynikają ze zmiany:

- wchłaniania,
- dystrybucji,
- metabolizmu i
- wydalania

Prokinetyki przyspieszają absorpcję paracetamolu, leki opioidowe- zwalniają proces wchłaniania leków, co może spowodować, że paracetamol nie osiągnie stężenia terapeutycznego

Leki alkalizujące sok żołądkowy- np. omeprazol spowodował trzykrotny wzrost stężenia metadonu

Metabolizm leku

- Reakcje I fazy:

- hydroliz
- redukcja
- utlenianie



interakcje

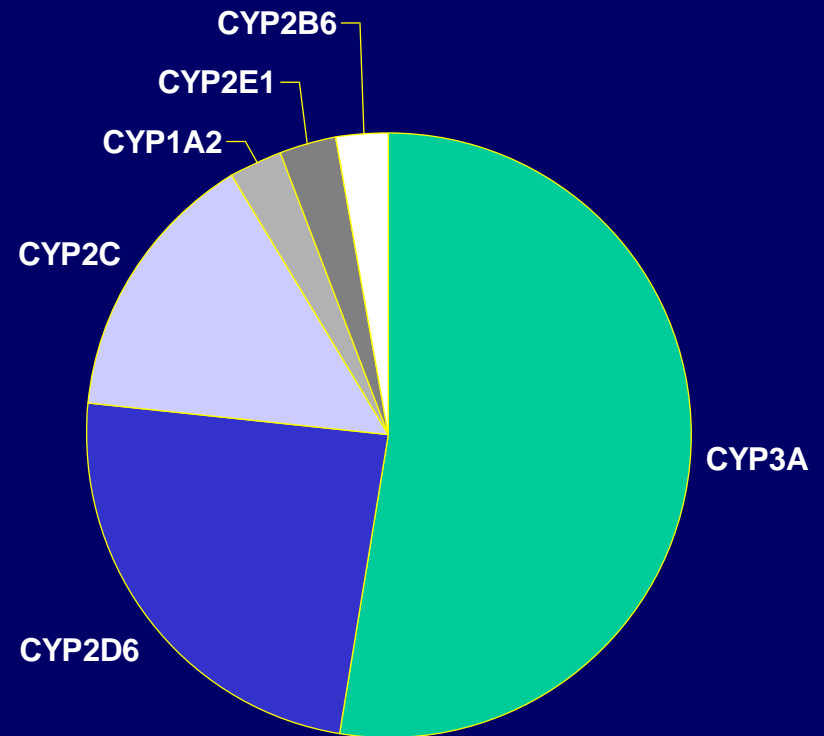
- Reakcje II fazy:

- sprzężanie z kwasem moczowym, siarkowym, acetylacja, alkilacja...



CYP 450

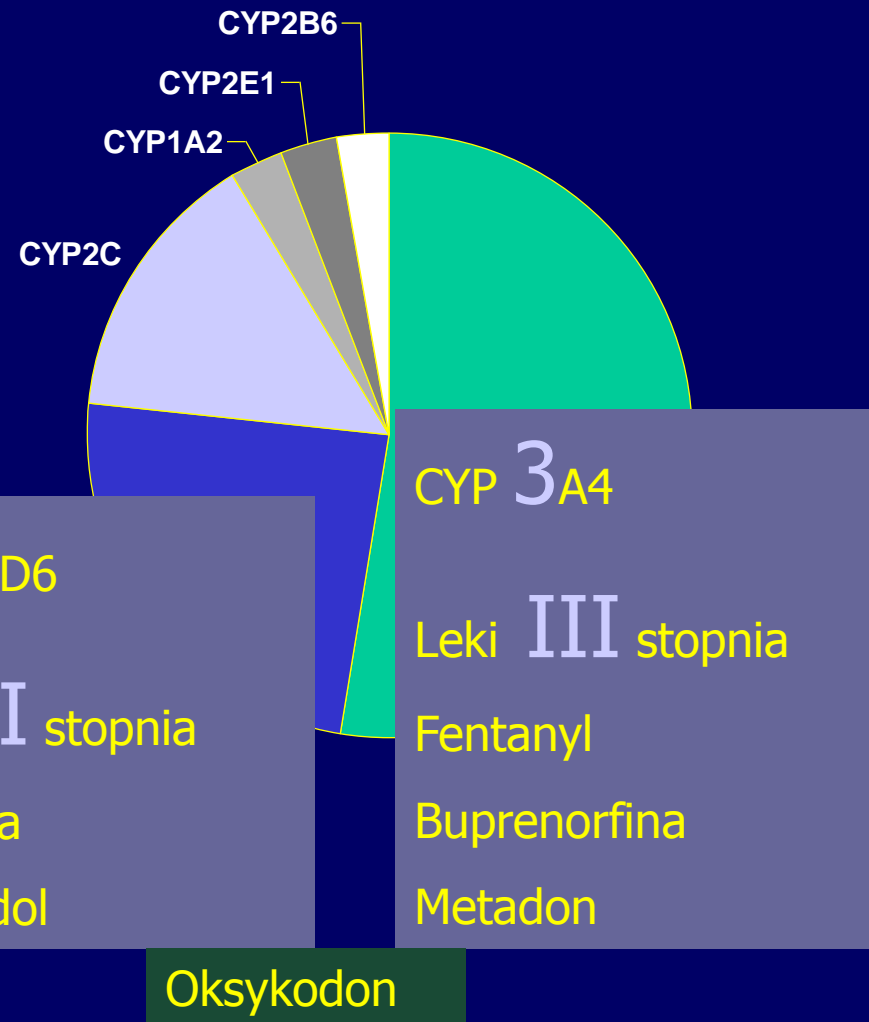
- **typ I reakcji**
- **biorą udział w przemianach steroidów i kwasów żółciowych oraz leków**
- **enzymy CYP1, CYP2 i CYP3 stanowią 70% enzymów CYP w wątrobie**



Proporcje leków metabolizowanych przez różne enzymy CYP450 (Twycross R. i wsp. 2003)

Podział wg istotności klinicznej:

CYP 450



Glukuronidacja:

Morfina

Dihydrokodeina

CYP 2D6

Leki II stopnia

Kodeina

Tramadol

CYP 3A4

Leki III stopnia

Fentanyl

Buprenorfina

Metadon

Oksykodon

Substraty, inhibitory i induktory glikoproteiny P

Anticancer agents

- actinomycin D
- etoposide
- docetaxel
- doxorubicin
- daunorubicin
- irinotecan
- mitomycin C
- mitoxantrone
- paclitaxel
- teniposide
- topotecan
- vinblastine
- vincristine

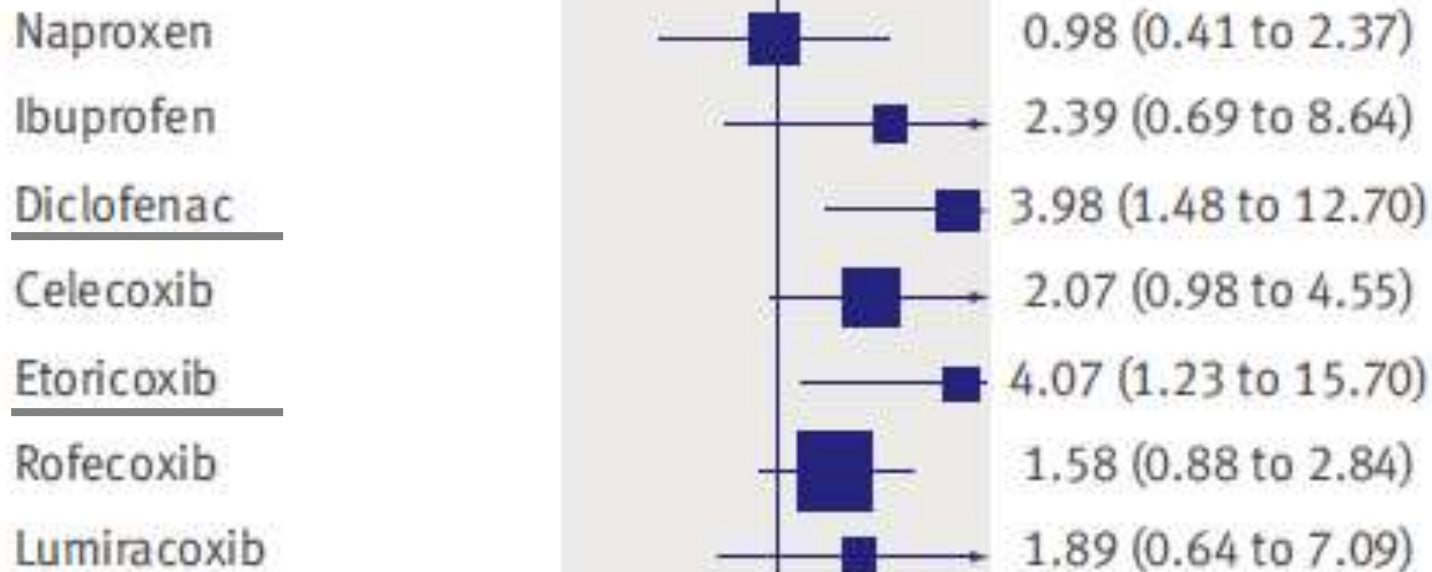
Table 1. Substrates, Inhibitors, and Inducers of P-Glycoprotein

Substrate	Inhibitor	Inducer
Aldosterone (27)	Atorvastatin (28)	Amprenavir (29)
Amprenavir (30)	Bromocriptine (31)	Clotrimazole (24)
Bilirubin (32)	Carvedilol (33)	Dexamethasone (34)
Cimetidine (35)	Cyclosporine	Indinavir (29)
Colchicine	Erythromycin (18)	Morphine (36)
Cortisol (27)	GF120918 (37)	Nelfinavir (29)
CPT-11 (38)	Itraconazole (39)	Phenothiazine (40)
Cyclosporine	Ketoconazole (18)	Retinoic acid (41)
Dexamethasone (27)	LY335979 (42)	Rifampin (24)
Digoxin (43)	Meperidine (44)	Ritonavir (29)
Diltiazem (19)	Methadone (44)	Saquinavir (29)
Domperidone (15)	Nelfinavir (45)	St John's wort (46)
Doxorubicin	Pentazocine (44)	
Erythromycin (47)	Progesterone (48)	
Estradiol-17B-D-glucuronide (49)	Quinidine (18)	
Etoposide	Ritonavir (45)	
Fexofenadine (50)	Saquinavir (45)	
Indinavir (7)	Tamoxifen	
Itraconazole (51)	Valspodar (PSC-833)	
Ivermectin (52)	Verapamil	
Loperamide (15)		
Methylprednisolone (53)		
Morphine (44)		
Nelfinavir (7)		
Paclitaxel (54)		
Quinidine (18)		
Ranitidine (35)		
Rhodamine 123		
Saquinavir (7)		
Sparfloxacin (57)		
Terfenadine (18)		
Tetracycline (55)		
Vecuronium (56)		
Verapamil		
Vinblastine		

**INTERAKCJE
LEKÓW- CYP 3A4
I GP P**

Parenthetical numbers refer to references.

Cardiovascular death



BMJ

RESEARCH

Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis

Sven Treille, senior research fellow,^{1,2} Stephan Reichenbach, senior research fellow,^{1,4} Simon Wandel, research fellow,¹ Pius Hildebrand, clinical reviewer,³ Beatrice Tschannen, research fellow,¹ Peter M Villiger, head of department and professor of rheumatology,² Matthias Egger, head of department and professor of epidemiology and public health,¹ Peter Juni, head of division and professor of clinical epidemiology^{1,2}

STOSOWANIE NLPZ U PACJENTÓW Z NIEWYDOLNOŚCIĄ KRAŻENIA ZWIĘKSZA RYZYSKO ZGONU

**Ryzyko względne wystąpienia zgonu z powodu
zaostżenia niewydolności krążenia dla pacjentów
stosujących NLPZ wynosi**

- Rofekoksyb 1,70
- Celekoksyb 1,75
- Ibuprofen 1,37
- Diklofenak 2,08
- Naproksen 1,22
- inne NLPZ 1,28

(Gislason et al., Arch. of Int. Med. 2009, 169, 104)

Paracetamol - interakcje lekowe

Karbamazepina, fenytoina, fenobarbital – wzrost hepatotoksyczności

Metoklopramid – przyspieszenie wchłaniania z przewodu pokarmowego

Ranitydyna, propranolol – wydłużenie eliminacji paracetamolu

**Warfaryna – zastosowanie paracetamolu w dawkach 9 g/tydzień
Może powodować wzrost INR > 6 !**

**Granisetron i tropisetron hamują działanie analgetyczne
Poprzez blokowanie receptorów 5-HT_{1B} ale nie 5-HT₃**

Jones S. Drug interactions in pain management, Acute Pain 2008

Krwawienia związane z SRI – opisy przypadków

Pawełczyk T. Rabe-Jabłońska J. *Psychiatria i Psychologia Kliniczna*. 2006;5(3):151-7

- wybroczyny
- plamica
- krwawienie z nosa
- krwawienie z dróg rodnych
- krwawienie z przew. pok.

Wg WHO International Drug Surveillance Program:
Do lipca 1998 zarejestrowano
3512 przypadków krwawień
związanych z SSRI (Yue QY, 1998)

1. Calhoun J.W., Calhoun D.D.: **Prolonged bleeding time** in a patient treated with **sertraline**. *Am J Psychiatry* 1996; 153 (3): 443.
2. Cooper T.A., Valcour V.G., Gibbons R.B., i wsp.: **Spontaneous ecchymoses** due to **paroxetine** administration. *Am J Med* 1998; 104 (2): 197-8.
3. Gunzberger D.W., Martinez D.: **Adverse vascular effects** associated with **fluoxetine**. *Am J Psychiatry* 1992; 149 (12): 1751.
4. Ottervanger J.P., Stricker B.H., Huls J., i wsp.: **Bleeding** attributed to the intake of **paroxetine**. *Am J Psychiatry* 1994; 151 (5): 781-2.
5. Tielens J.A.: Vitamin C for **paroxetine- and fluvoxamine-associated bleeding**. *Am J Psychiatry* 1997; 154 (6): 883-4.
6. Vandel P., Vandel S., Kantelip J.P.: **SSRI-induced bleeding**: two case reports. *Therapie* 2001; 56 (4): 445-7.

Krwawienia związane z SSRI – badania epidemiologiczne

Reeves RR., Wise PM, Cox SK, *Journal of Psychosocial Nursing*. 2007;45(4):15-21

1. Krwawienia z przewodu pokarmowego (KzPP):

Autorzy , rok	Plan badania	Wnioski
de Abajo and Montero ,1999	Dane z populacyjnej bazy danych	SSRI <u>zwiększają umiarkowanie ryzyko KzPP</u> . Ryzyko to <u>znacznie wzrasta</u> przy jednoczesnym podawaniu <u>ASA lub NSAID</u>
Dunn i wsp., 2000	Badanie kohortowe retrospektywne	SSRI <u>nie zwiększają istotnie KzPP</u> w porównaniu z innymi lekami
Van Walraven i wsp., 2001	Badanie kohortowe retrospektywne	LPD o wysokim powinowactwie do transportera 5-HT <u>znacznie zwiększają ryzyko KzPP</u>
Dalton i wsp., 2003	Badanie kohortowe retrospektywne	<u>SSRI zwiększają ryzyko KzPP</u> . Ryzyko to <u>znacznie wzrasta</u> przy jednoczesnej terapii <u>NSAID lub ASA</u> w małej dawce

2. Nieprawidłowe krwawienia wszelkiego rodzaju (KWR):

Autorzy , rok	Plan badania	Wnioski
Layton i wsp. 2001	prospektywne obserwacyjne	Na poziomie populacyjnym istnieją dowody wskazujące na <u>umiarkowany wzrost ryzyka KWR</u> w czasie leczenia SSRI
Movig i wsp., 2003	Badanie kohortowe retrospektywne	SSRI <u>nasilają intensywność krwawienia w czasie operacji ortopedycznych</u> i <u>zwiększają prawdopodobieństwo transfuzji</u>
Meijer i wsp. 2004	Badanie kliniczno-kontrolne	Istnieje wprost proporcjonalna zależność pomiędzy nasileniem krwawienia a powinowactwem do transportera 5-HT

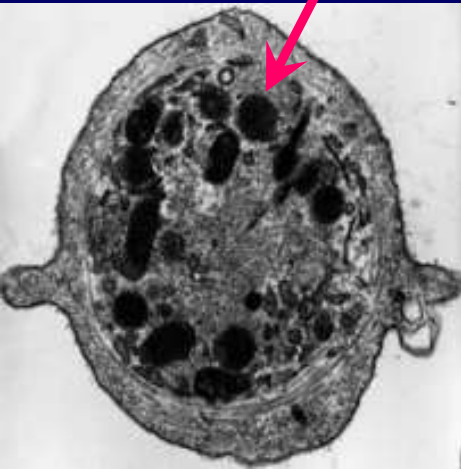
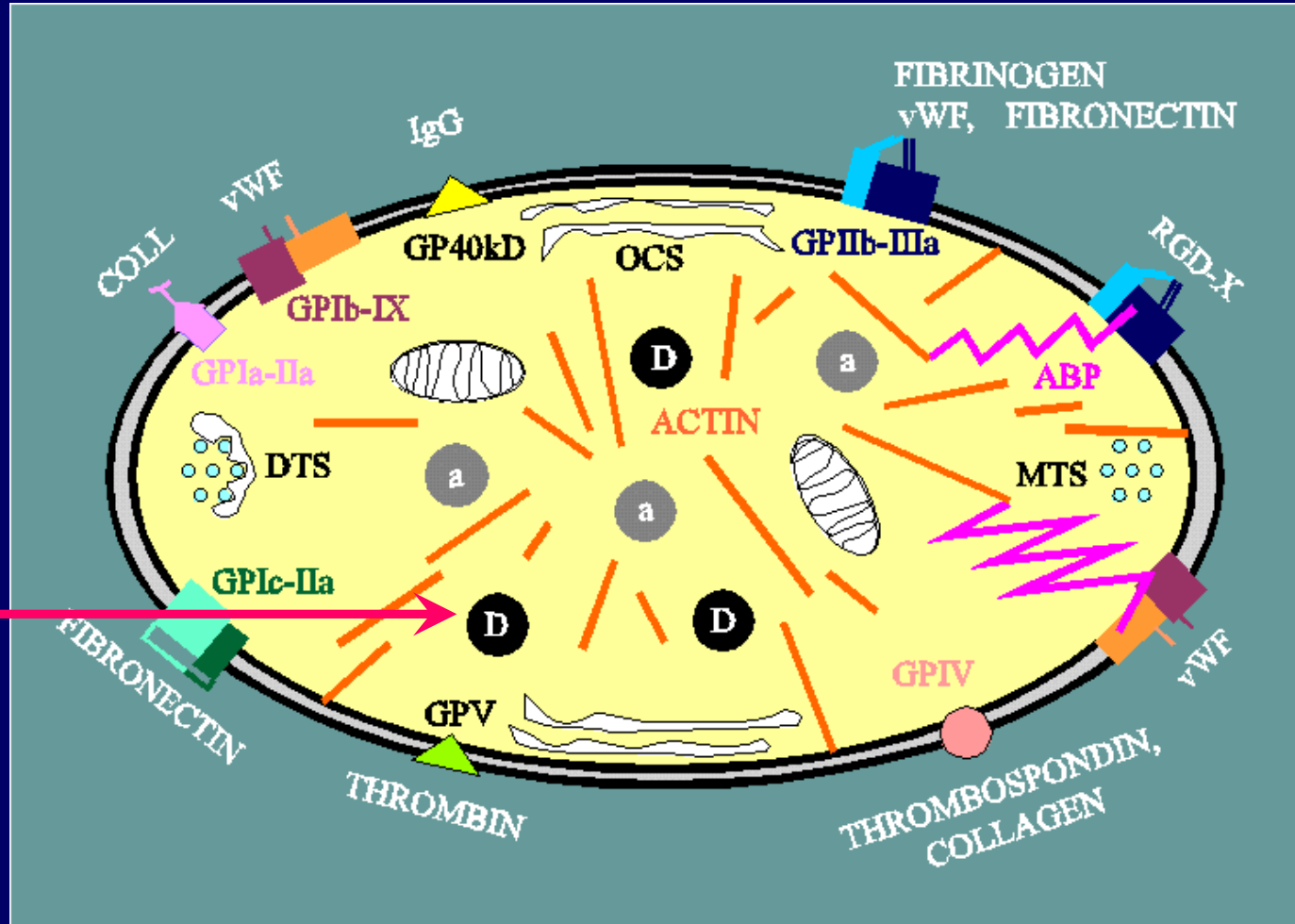
3. Krwawienia śródczaszkowe → ? (de Abajo i wsp. 2000, Bak i wsp. 2002)

Mechanizm powikłań krwotocznych SSRI

– budowa i funkcja płytek krwi

MTS – system mikrotubuli
DTS – Dense Tubular System (produkcja TXA)
OCS – Open Canalicular System

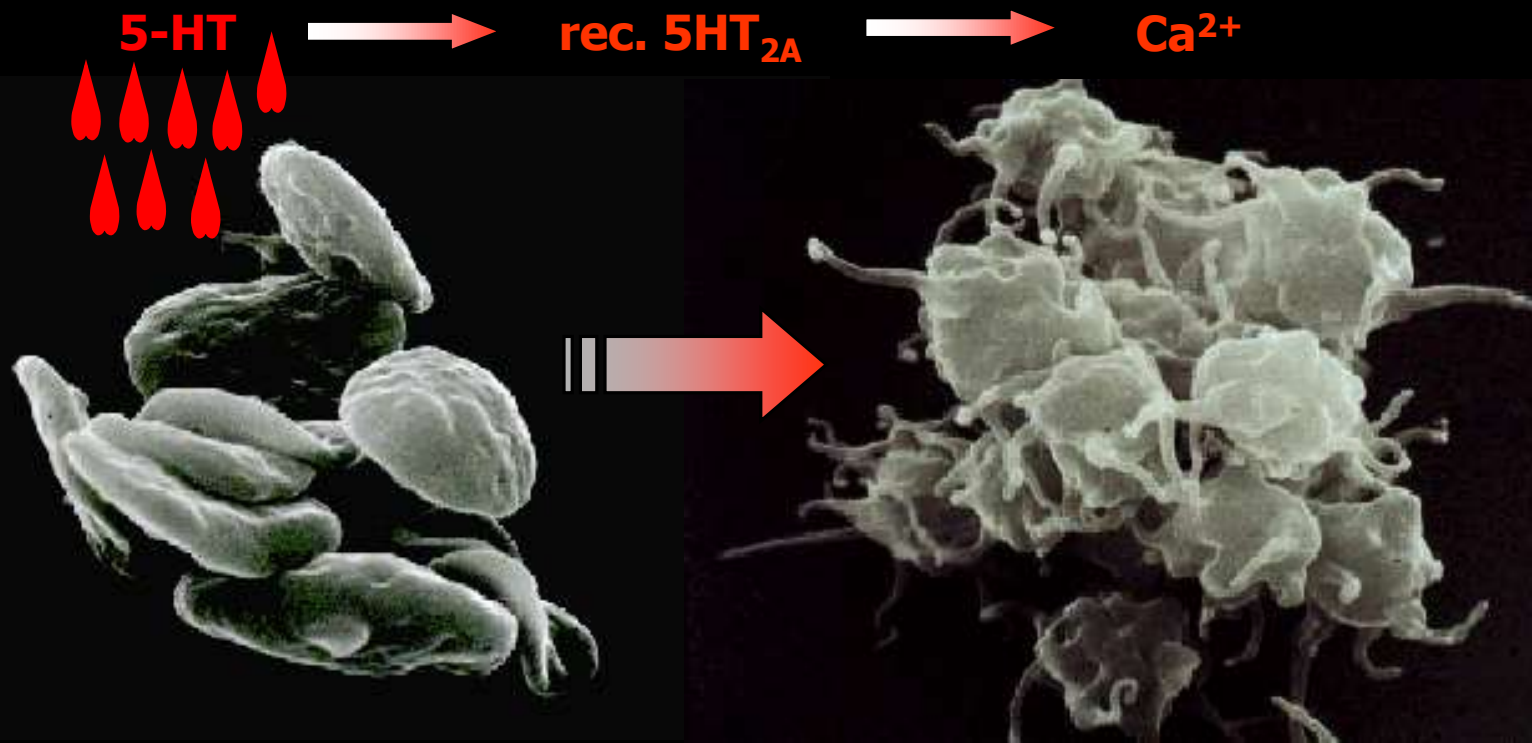
D – ziarnistości gęste:
 - Ca^{2+} ; PO_4^{3-} ;
 - Serotonina
 - ADP



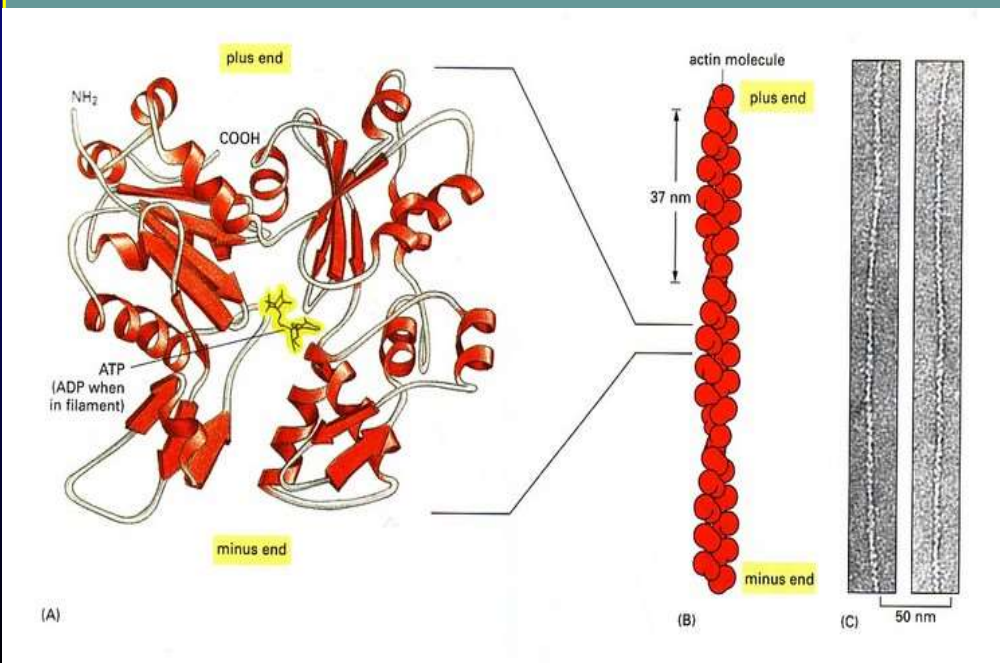
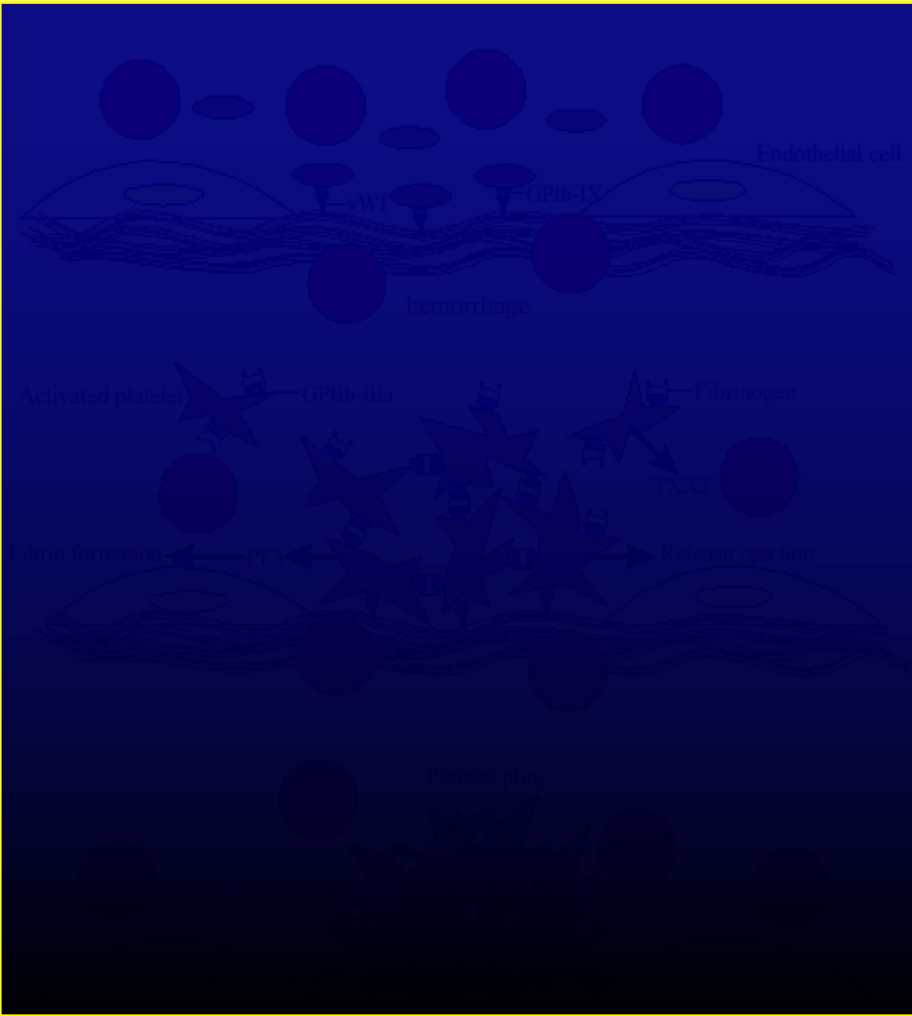
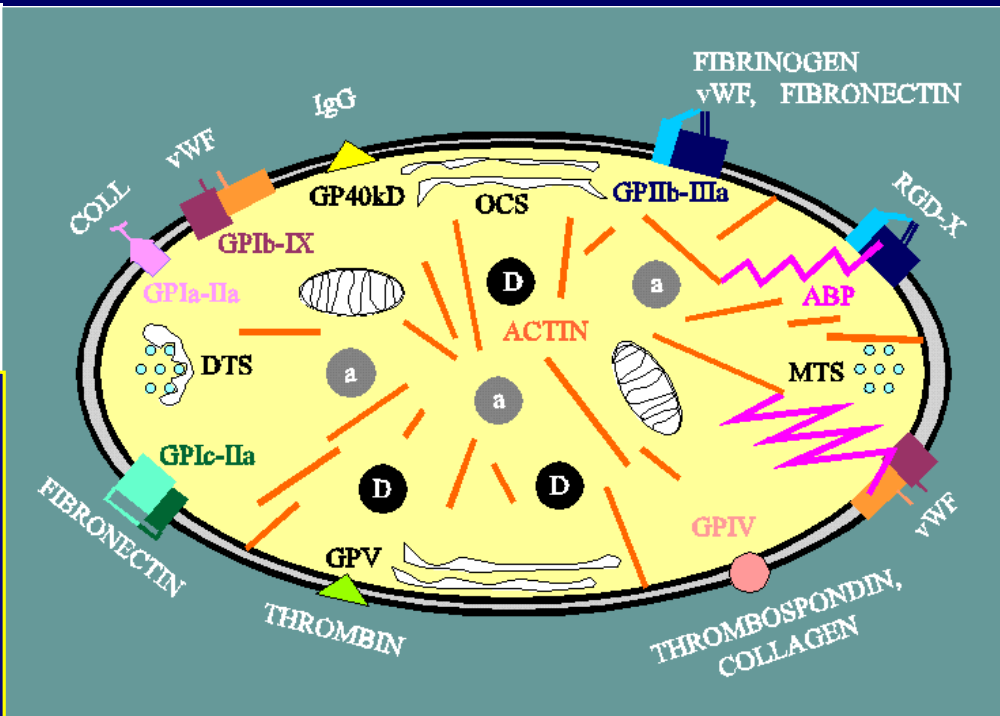
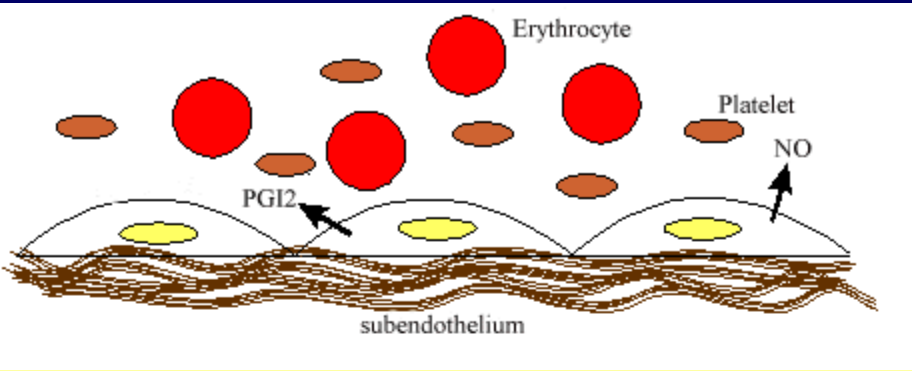
a - Ziarnistości alfa:
 BA – fibrynogen, fibronektyna, trombospondyna, vWF;
 PDGF, albumin, IgA, IgG, beta-tromboglobulina,
 kininogen, prekalikreina, alfa2-antyplazmina

Serotonina – jedna z substancji promujących agregację płytek krwi

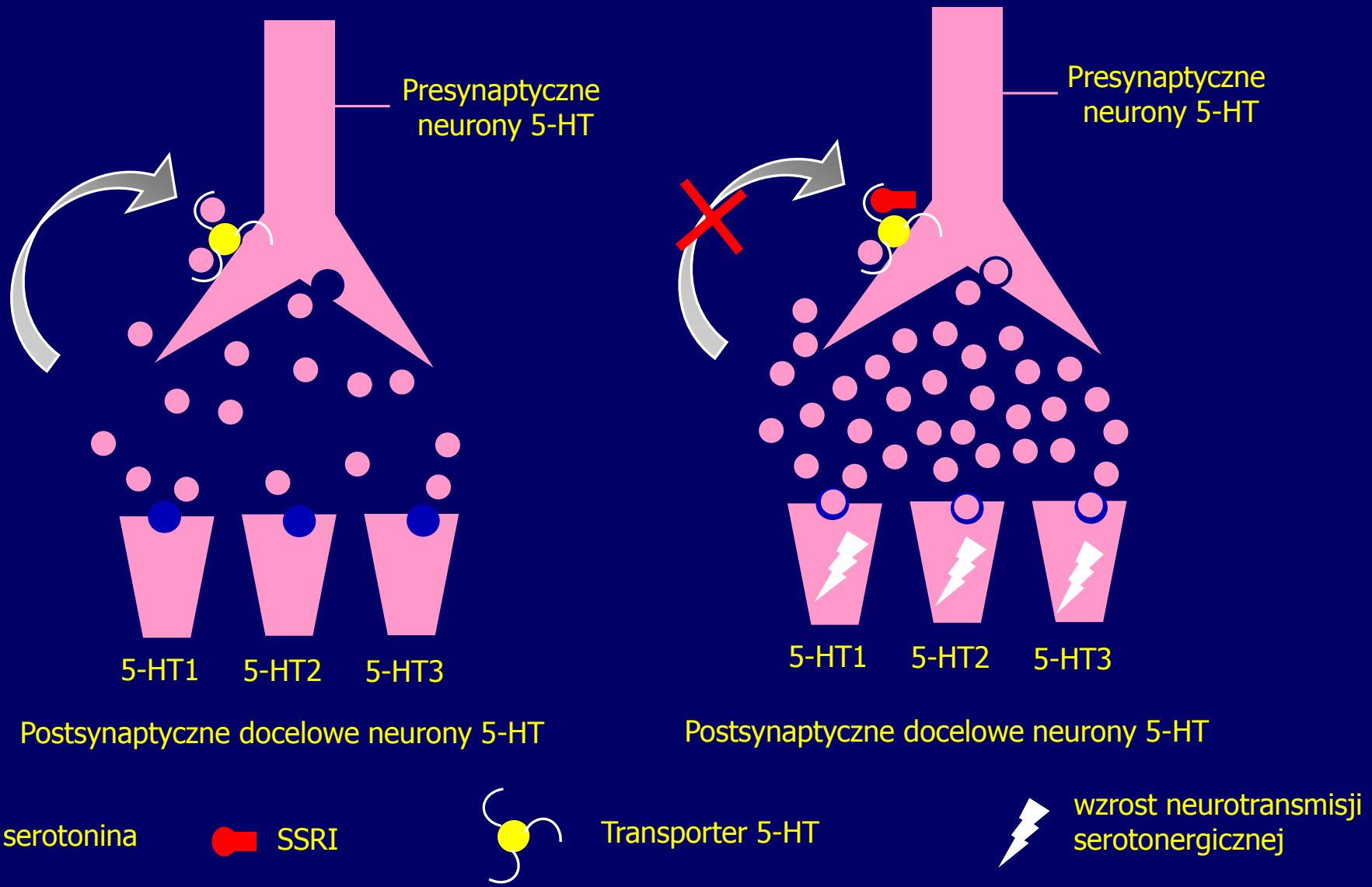
m. in. 5-HT indukuje proces zmiany kształtu trombocytów
PSC (Platelet Shape Change)*



* - Holmson H. Platelet energy and metabolism, In Kaplan, KL ed. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. Philadelphia: Lippincott, 1994:524-45

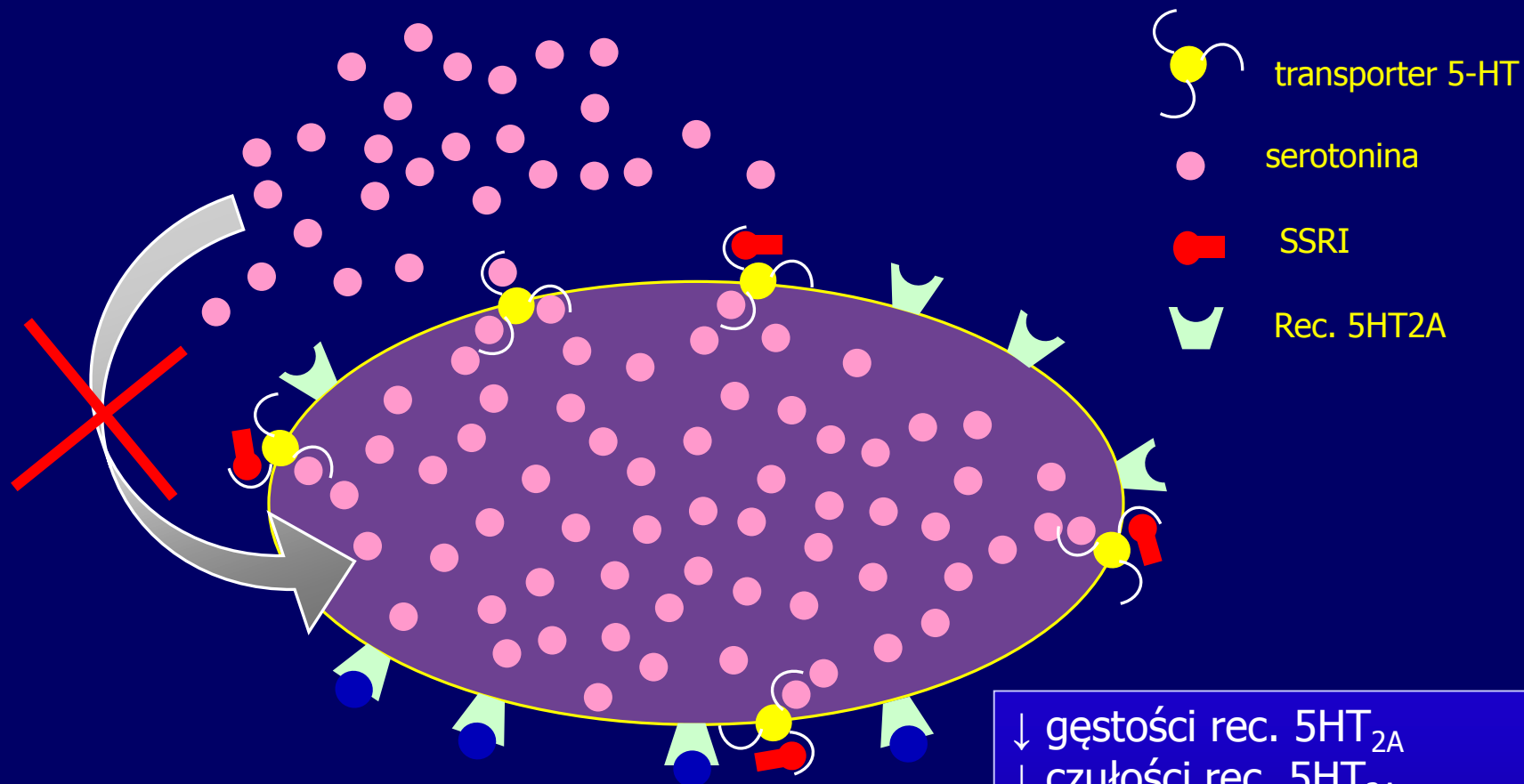


Działanie SSRI z perspektywy szczeliny synaptycznej



Działanie SSRI – spojrzenie z perspektywy wnętrza płytki

(Serebruany i wsp., *Circulation*. 2003)



SSRI

- ↓ zawartość 5-HT w ziarnistościach gęstych płytek
- ↑ gęstość transportera 5HT



- ↓ gęstości rec. 5HT_{2A}
- ↓ czułości rec. 5HT_{2A}
- ↓ odpowiedzi na aktywację rec. 5HT_{2A}
- ↓ mobilizacja Ca²⁺ w odpowiedzi na akt. 5HT_{2A}

Grupy pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawień

Chorzy zaniedbani, niedożywieni, z zespołem zależności alkoholowej (niedobór witaminy B12, kwasu foliowego)

Pacjenci z przewlekłym zapaleniem i marskością wątroby (niedobór czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, hipersplenizm, splenomegalia)

Adoleseenci (częste infekcje, stosowanie NLPZ, małopłytkowość śródinfekcyjna, używanie substancji psychoaktywnych → zwiększona częstość krwawień do oun)

Pacjenci w podeszłym wieku

Chorzy z wywiadem przebytego nie pourazowego krwawienia np.: z przewodu pokarmowego

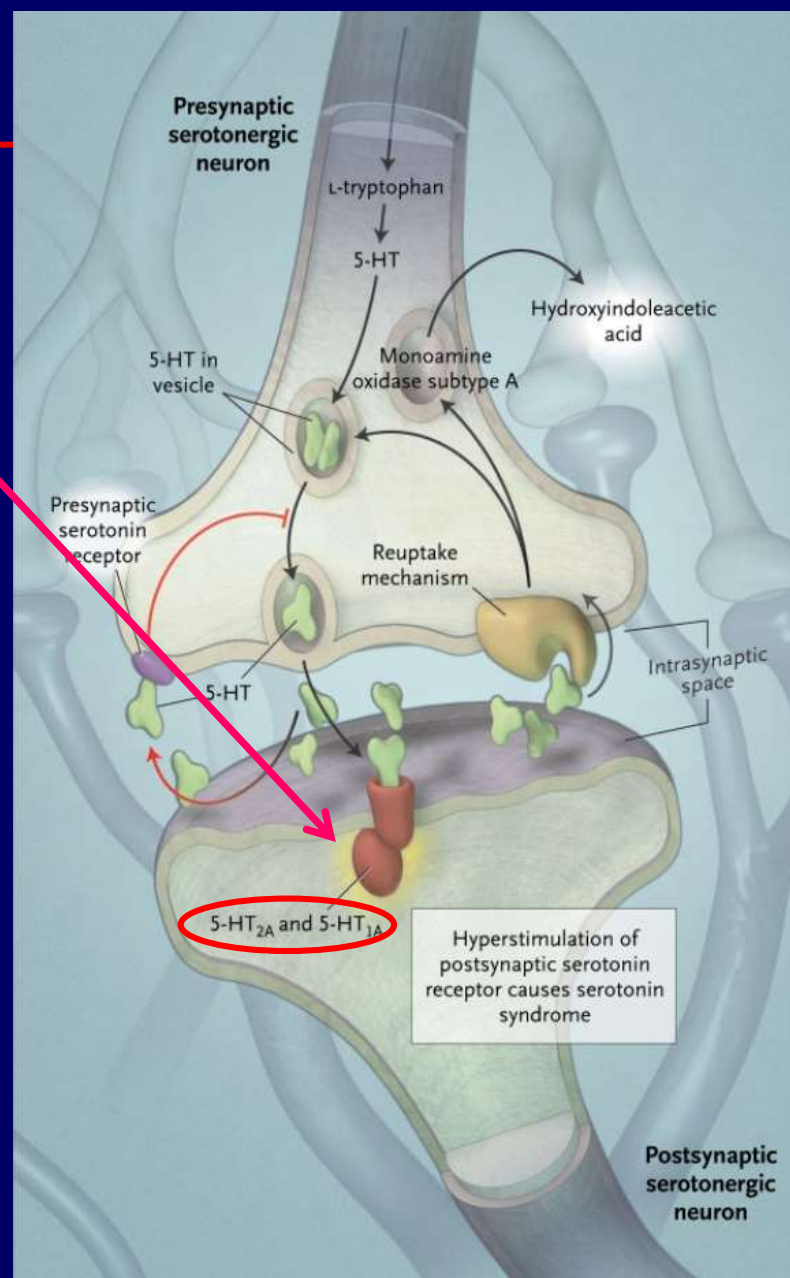
Chorzy z wrodzonymi i nabytymi skazami krwotocznymi oraz zaburzeniami hematologicznymi, rozsianymi nowotworami naciekającymi szpik kostny

Pacjenci przyjmujący leki zwiększające ryzyko krwawień i upośledzające czynność płytek krwi:

- NLPZ
- kwas acetylosalicylowy
- leki przeciwkrzepliwe (acenokumarol, heparyna w tym drobnocząsteczkowa),
- glikokortykosteroidy
- cytostatyki
- Leki psychotropowe: neuroleptyki atypowe, w tym klozapina, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, SSRI i inne leki działające serotoninergicznie, kwas walproinowy.

Patomechanizm ZS

- Najprawdopodobniej związany jest z hiperstymulacją receptorów 5-HT_{2A} i 5-HT_{1A}
- Obserwowano u pacjentów w każdym wieku włącznie z noworodkami i osobami w podeszłym wieku
- Może być następstwem interakcji lekowych, występujących przy łączeniu dwóch lub więcej leków o działaniu serotonergicznym
- Opisywany także po przedawkowaniu leków w celach samobójczych



Przyczyny ZS

Leki zwiększające dostępność synaptyczną 5-HT

Gillman K, Biol Psychiatry 2006;59:1046-1051

1. Interakcje lekowe
 - a) Farmakodynamiczne (leki zwiększające przekaźnictwo serotoninericzne)
 - a) Farmakokinetyczne (środki hamujące aktywność CYP2D6 i 3A4: np.: ritonavir, sok grejpfrutowy)
2. Nieumyślne i umyślne przedawkowanie leków

Grupa	Leki
Selektywne i nieselektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny	<u>SSRI</u> , <u>sibutramina (SNRI)</u> <u>SNRI</u> : wenlafaksyna, duloksetyna, milnacipran <u>TLPD</u> : klomipramina, imipramina <u>Leki przeciwbólowe</u> : tramadol, petydyna, fentanyl, metadon, meperydyna <u>Leki przeciwprzeziębieniowe (OTC)</u> : dekstrometorfan, chlorfeniramina
Prekursory 5-HT	Dodatki dietetyczne zawierające L-Tryptofan i 5-hydroxytryptofan
Agoniści rec, 5HT1	LSD, dihydroergotamina, bromokryptyna, buspiron, <u>sumatryptan</u> , <u>ondansetron</u>
Środki uwalniające 5HT z magazynów	<u>Amfetaminy</u> , <u>MDMA</u>
Inhibitory MAO	Fenelzyna, tranilcypromina, nialamid, <u>izoniazid</u> , iproniazid, izokarboksazyd Pargylina, seleginina, clorgylina, furazolidon, prokarbazyna, <u>linczoild</u> , <u>Moklobemid</u>
Inne	Dziurawiec, walproinian, sole litu

Antybiotyki
Tuberkulostatyki
SPA
Leki OTC
Leki przeciwmigrenowe
Śr. odchudzające
Przeciwwymiotne

Ryzyko ZS a farmakoterapia

Hunter Area Toxicology Service (HATS) Newcastle, Australia

Prof. Whyte i wsp.

Prospektywna baza danych klinicznych o zatruciach od 1987 roku

2222 zatrucia środkami serotonergicznymi, wspólna metodologia

WNIOSKI:

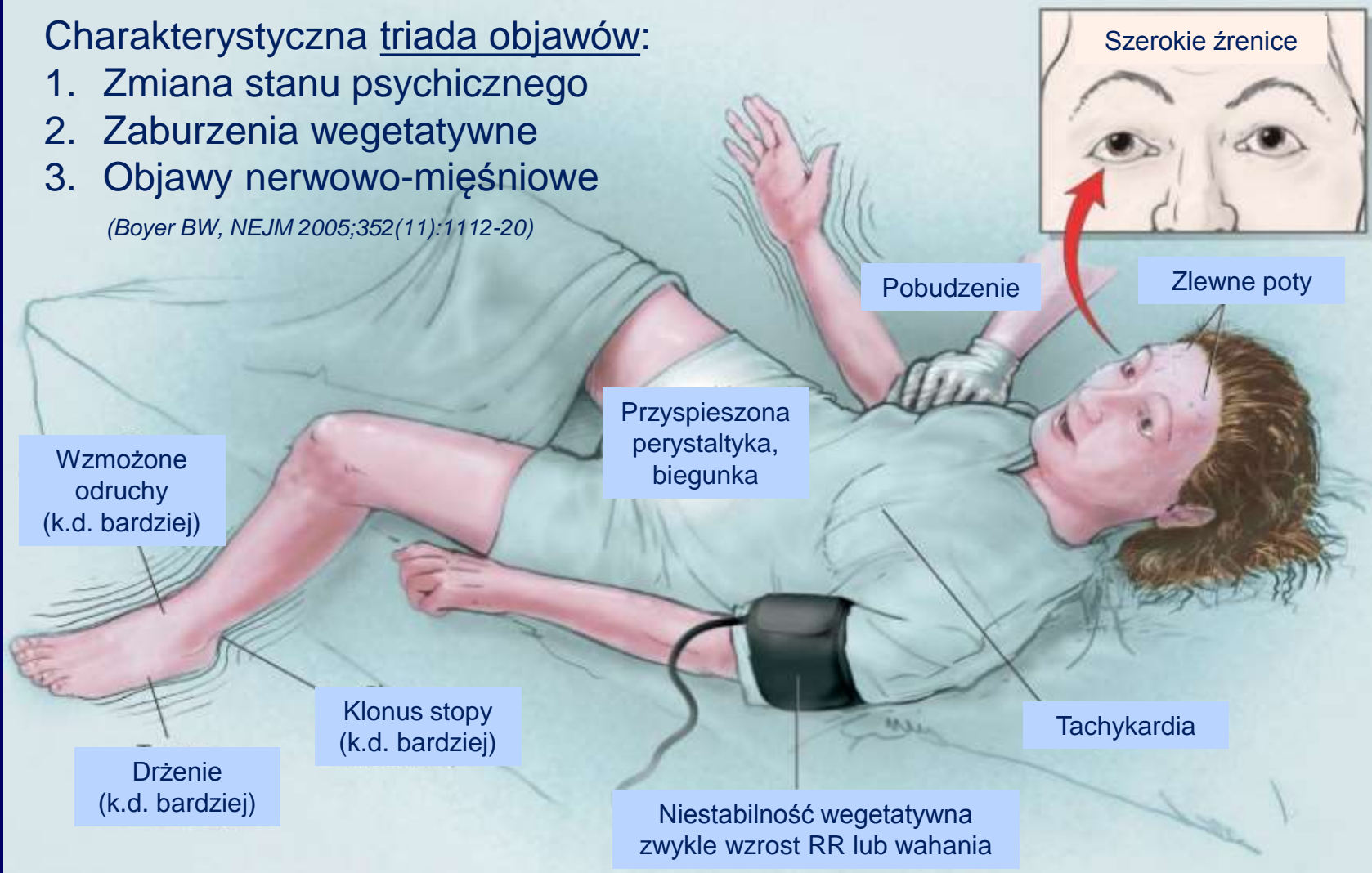
1. Ryzyko ZS wzrasta wraz z powinowactwem do transportera serotoniny
2. Ryzyko ZS przedawkowaniu (dane z HATS):
 - SSRI ~ 15%,
 - klomipraminy ~ 5% (antagonizm wobec rec. 5HT_{2A})
 - wenlafaksyny ~ 30%
 - SSRI+RIMA (Moklobemid) ~ 50%
 - Mirtazapina, trazodon, metylfenidat - nie obserwowano serotonergicznych ON ani ZS przy przedawkowaniu (istnieją opisy kazuistyczne)

Obraz kliniczny ZS

Charakterystyczna triada objawów:

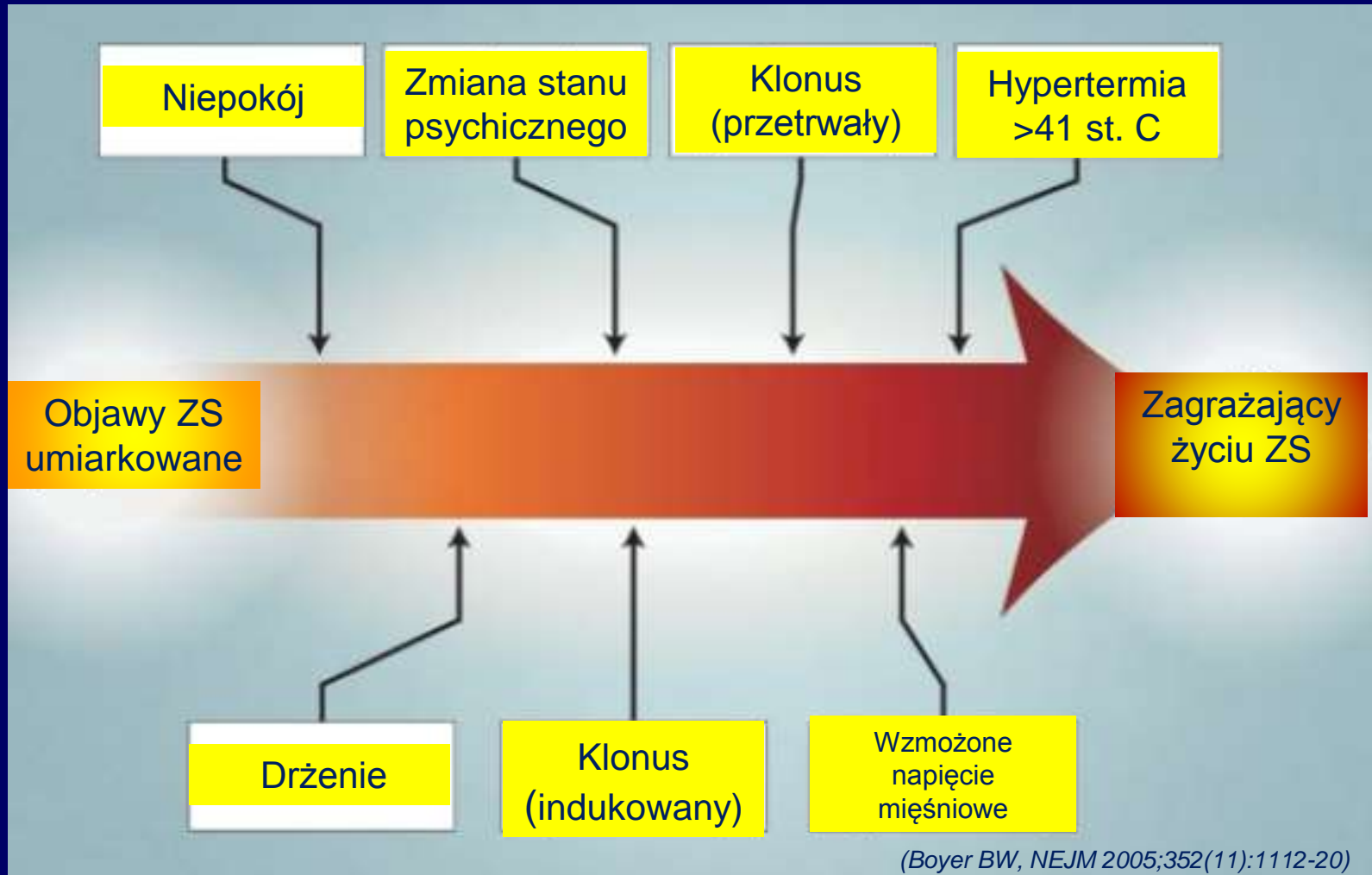
1. Zmiana stanu psychicznego
2. Zaburzenia wegetatywne
3. Objawy nerwowo-mięśniowe

(Boyer BW, NEJM 2005;352(11):1112-20)



Obraz kliniczny ZS zależy od nasilenia zatrucia serotoniną

(Boyer BW. NEJM 2005;352(11):1112-20)



Obraz kliniczny – cd.

(Boyer BW. NEJM 2005;352(11):1112-20)
(Robinson DS. Primary Psychiatry 2006;13(8):36-38)

Umiarkowany ZS

1. Objawy wegetatywne:
Temp. 38,5-40 st. C, tachykardia,
wzrost RR
Szerokie źrenice
Żywa perystaltyka, biegunka,
nudności, wymioty
Zlewne poty
Prawidłowy kolor skóry
2. Objawy nerwowo-mięśniowe:
Wzmożone odruchy ścięgniste,
indukowany klonus (szczególnie
w k.d.), klonus gałek ocznych
3. Stan psychiczny:
Pobudzenie, nieznacznie
przyspieszona mowa, wzmożona
reaktywność na bodźce
Badania dodatkowe: leukocytoza,
wzrost CPK (nieznaczny)

Zagrażający życiu ZS

1. Objawy wegetatywne:
Temp. 41+ st. C, znaczna
tachykardia, znaczny wzrost RR i
nagłe spadki RR, zagrażający
wstrząs
2. Objawy nerwowo-mięśniowe:
Wzmożone napięcie mięśniowe i
sztywność mięśni (większe w
k.d.)
3. Stan psychiczny:
Zespół majaczeniowy
Badania dodatkowe: zasadowica
metaboliczna, wzrost CPK,
aminotransferaz, kreatyniny

Powikłania:

Rabdomioliza, mioglobinuria,
niewydolność nerek, DIC, ARDS

Różnicowanie ZS

Boyer BW. NEJM 2005;352(11):1112-20

Oparte na wywiadzie dotyczącym przyjmowanych leków i objawach klinicznych

1. Zatrucie cholinolitykami

Ekspozycja na środki owadobójcze lub cholinolityki, suche śluzówki, sucha zaczerwieniona skóra, osłabiona perystaltyka, brak zaburzeń napięcia mięśniowego i odruchów ścięgnistych

2. Złośliwy zespół neuroleptyczny

Leczenie antagonistą rec. Dopaminowych w wywiadzie, powolny rozwój (kilka dni do tygodni), hiporefleksja (osłabienie odruchów), źrenice bez zmian, sztywność mięśni typu „rury ołowianej” we wszystkich grupach mięśniowych, osłupienie, mutyzm

3. Hypertermia złośliwa

Rozwija się 30min do 24 godzin po podaniu anestetyku wziewnego lub sukcylocholino, osłabienie perystaltyki, hyporefleksja

4. Schorzenia ocn: zapalenie mózgu i opon m-r, guzy, choroby naczyniowe

5. Choroby układowe: SLE

6. Zespół odstawienia alkoholu etylowego lub leku uspokajającego, zatrucia SPA

Postępowanie w ZS

Cele leczenia:

1. Odstawienie leku serotonergicznego

2. Terapia wspierająca

3. Kontrola pobudzenia

4. Kontrola niestabilności wegetatywnej

5. Obniżanie temperatury

pliny infuzyjne i.v.
tlenoterapia zapewniająca saturację >93%
monitorowanie EKG

Sedacja:

- BDZ p.o., i.v. niezależnie od nasilenia ZS (kontrola pobudzenia, zmniejszenie drżenia i niestabilności wegetatywnej,
- przeciwwskazane długotrwałe fizyczne zabezpieczenie (skurcz izometryczny mięśni → rabdomioliza)

W umiarkowanych i ciężkich ZS (OIOM):

Antagoniści rec. 5-HT_{2A}:

- Cyproheptadyna 12-32 mg/d p.o. (wiąże 85-95 rec. 5-HT_{2A})

Neuroleptyki działające antagonistycznie na rec. 5HT_{2A}

- Olanzapina 10 mg s.l.
- Chlorpromazyna 50-100 mg i.m.

Postępowanie w ZS – cd.

Cele leczenia:

1. Odstawienie leku serotoninergergicznego

2. Terapia wspierająca

3. Kontrola pobudzenia

4. Kontrola niestabilności wegetatywnej

5. Obniżanie temperatury

Ciężkie postaci ZS → OIOM

Hipotonia

Wynikająca z przedawkowania IMAO → presory (NA, adrenalina, fenylefryna)

Hipertonia (efekt ZS lub presorów)

→ Krótko działające LBA (esmolol)

→ Nitroprusydek sodowy

Ograniczanie aktywności mięśniowej

→ sedacja (BZD, LPP)

Ciężkie postaci ZS temp > 41,1°C → OIOM

→ Znieczulenie ogólne, zwiotczenie (środki niepolaryzujące), intubacja dotchawicza, unikać sukcyńlocholiny (ryzyko zab. rytmu przy hiperkaliemii związanej z rabdomiolizą)

Brak wskazań do stosowania:

→ śr. przeciwgorączkowych

→ **propranololu** (długo działający LBA i antagonist 5-HT_{1A}) – ryzyko hipotonii

→ **bromokryptyny**, **dantrolenu** (ryzyko zgonu)

Rokowanie w ZS, zaobieganie

Rokowanie:

Większość objawów ZS ustępuje w ciągu 24 godzin po odstawieniu leku serotonergicznego

Przy stosowaniu środków o długim $t_{1/2}$ okres ustępowania objawów może być dłuższy (np. fluoksetyna)

W razie wystąpienia hipertermii ≥ 41 st. C \rightarrow ROKOWANIE ZŁE !

Zapobieganie:

Unikanie polipragmazji !

W razie konieczności stosowania wielu leków uważne nadzorowanie możliwych interakcji lekowych np. przez korzystanie z programów komputerowych wspomagających decyzje kliniczne (Personal Digital Assistant)

Zachowanie 14 dniowej przerwy pomiędzy stosowaniem leków hamujących monoaminooksydazę A (szczególnie nieodwracalnych inhibitorów MAO) a włączaniem SSRI (IMAO/RIMA \rightarrow SRI)
(ZS obserwowano nawet po 5 tyg. Od odstawienia SRI o długim $t_{1/2}$)

HAMOWANIE AKTYWNOŚCI IZOENZYMÓW CYTOCHROMU P450 PRZEZ SSRI, SNRI A RYZYKO WYSTĄPIENIA NIEKORZYSTNYCH INTERAKACJI

LEK	CYP 1A2	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 3A4
escitalopram citalopram	0	0	0	+	0
fluoksetyna	+	++	++	+++	++
fluwoksamina	+++	++	+++	+	++
paroksetyna	+	+	+	+++	+
sertralina	+	+	+	++	+
wenlafaksyna	0	0	0	++	0

Metabolizm NLPZ przy udziale izoenzymów cytochromu P450

LEK	izoenzym metabolizujący
Celekoksyb	2C9
Diklofenak	2C9, 2C19, 3A4
Meloksykam	2C9, 3A4
Indometacyna	2C9, 2C19
Naproksen	2C9, 1A2
Piroksykam	2C9

INTERAKCJE FLUPIRTYNY (KATADOLON)

Flupirtyna nasila depresyjne działanie na OUN leków uspokajających, nasennych oraz alkoholu. Nasila także działanie leków zmniejszających napięcie mięśniowe.

Flupirtyna w 84% wiąże się z białkami krwi i dlatego może wypierać z połączeń z białkami inne równocześnie stosowane leki (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, doustne antykoagulanty, leki hipoglikemizujące – pochodne sulfofenylomocznika, diazepam)

W przypadku jednoczesnego stosowania flupirtyny z innymi lekami, których metabolizm odbywa się w wątrobie, należy kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania flupirtyny z paracetamolem oraz karbamazepiną

OPIOIDY A KOBIETY

- nudności i wymioty indukowane przez opioidy występują częściej u kobiet i mają większe nasilenie
- kobiety są bardziej narażone na występowanie depresji oddechowej podczas stosowania opioidów w stosunku do mężczyzn (różnice we wrażliwości na stężenie CO₂ i hipoksję)
- częściowi antagoniści receptora kappa (nalbufina, pentazocyna) wywołują silniejszy efekt analgetyczny u kobiet (istnienie 2 wariantów alleli receptora 1 dla melanokortyny)

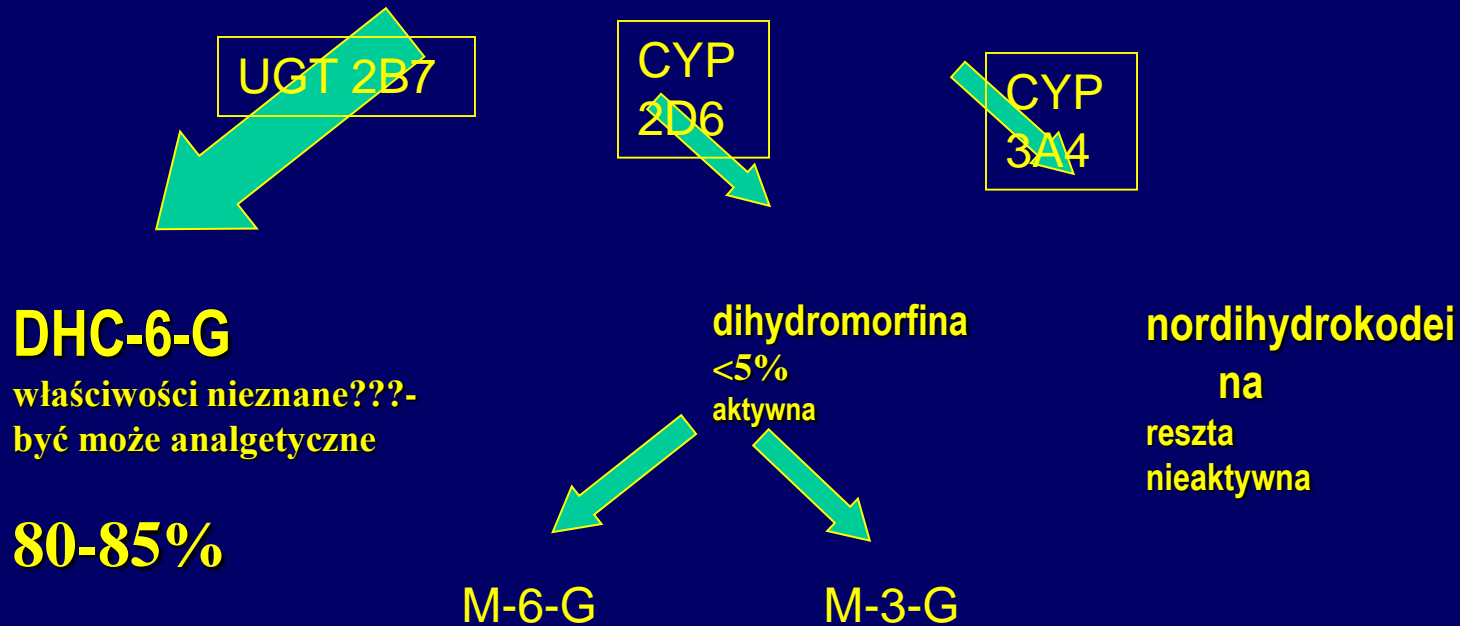
(wg *Postgrad. Med. J.* 2008, 84, 121)

GENETYCZNIE UWARUNKOWANY WOLNY METABOLIZM CYP 2D6 A RYZYKO WYSTĄPIENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

- **7-10% populacji to wolni metabolizerzy CYP 2D6**
- **wzrost ryzyka działań niepożądanych**
- **zmniejszenie skuteczności przeciwbólowej np. kodeina**

(Foster et al. Pain Practice 2007, 7, 352)

DIHYDROKODEINA



Prawdopodobnie dihydrokodeina posiada właściwości analgetyczne

Stężenie dihydromorfiny nie koreluje z efektem analgetycznym

Rola DHC-6-G- dotąd niewyjaśniona

INTERAKCJE MORFINY

Metabolizm ekstensywny 2D6, 3A4

leki tłumiące funkcje OUN – spadek ciśnienia krwi,
sedacja, śpiączka, bezdech

INTERAKCJE FENTANYLU

Metabolizm CYP 3A4 – inhibitory CYP 3A4

↑↑ fentanyl

β adrenolityki – wzrost ryzyka wystąpienia bradykardii

leki tłumiące OUN – spadek ciśnienia krwi, sedacja,
śpiączka, bezdech

MORFINA



M-3-G

właściwości
neurotoksyczne

M-6-G

właściwości opioidu

normorfina
aktywna

M-3,6-G
inne



Aktywność UDP-
2B7 hamują:

NLPZ

TLPD

kwasy walproinowe

benzodwiazepiny

fenotiazyny, w tym chlorpromazyna

Aktywność UDP-2B7
indukują:

karbamazepina

fenytoina

fenobarbital

rifampicyna

sterydy?

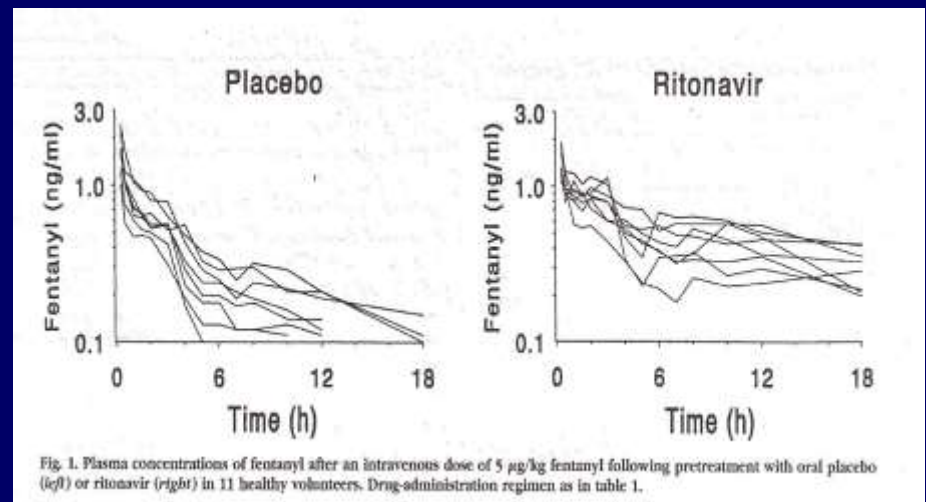
Nie wiadomo, czy oddziaływanie to odgrywa istotną kliniczną rolę



KLINICZNIE ISTOTNE INTERAKCJE MORFINY

- **nasilanie działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy i ośrodek oddechowy**
- **wpływ na zwolnienie i przyspieszenie wchłaniania leków/modyfikacja funkcji motorycznej przewodu pokarmowego**
- **morfina może obniżać biodostępność leków chinolowych podawanych doustnie- np. ciprofloksacyny (o ok. 50%).**
- **wzrost wartości pola pod krzywą gabapentyny o ponad 40%, gdy lek ten był aplikowany 2 godziny po doustnej morfinie [Eckhardt i wsp.2000].**

Interakcje???



-w badaniu z FEN iv na ochotnikach

-z ritonawirem- ↓ klirensu o 70%

(Oikkola i wsp. 1999)

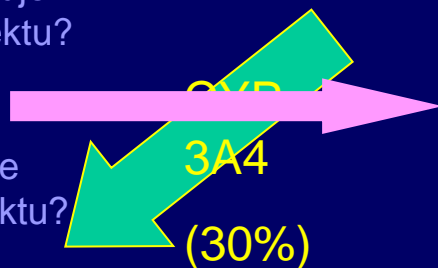
-z flukonazolem i worikonazolem- ↓ klirensu o 15-20%

-z itrakonazolem- bez wpływu

BUPRENORFINA

Induktor spowoduje
zmniejszenie efektu?

Bloker spowoduje
przedłużenie efektu?



70% leku nie podlega
przemianom
metabolicznym

NORBUPRENORFINA

buprenorfina-
3-glukuronid

norbuprenorfina-3-glukuronid

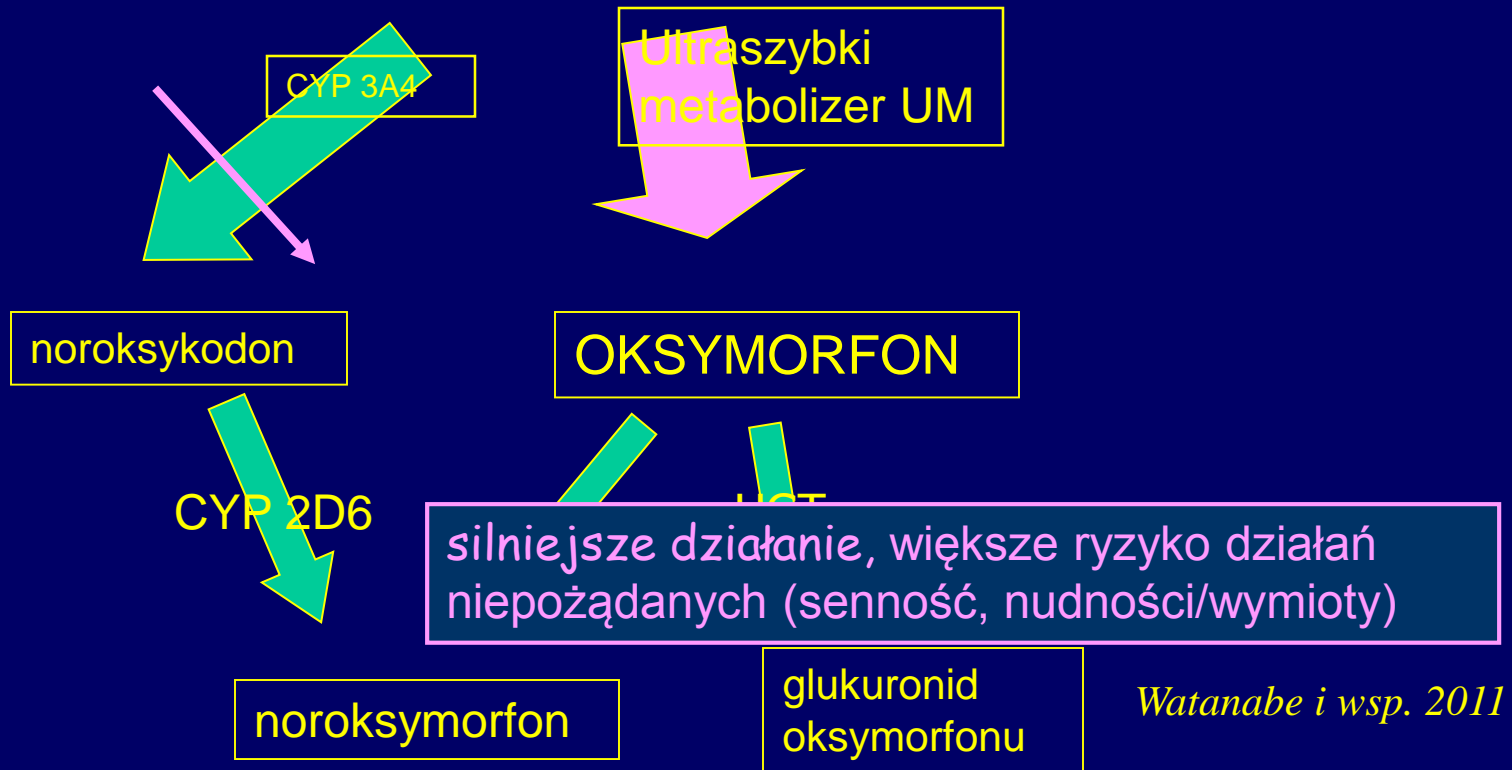
metabolyty wydalone z żółcią i moczem

70% leku wydalana
z żółcią

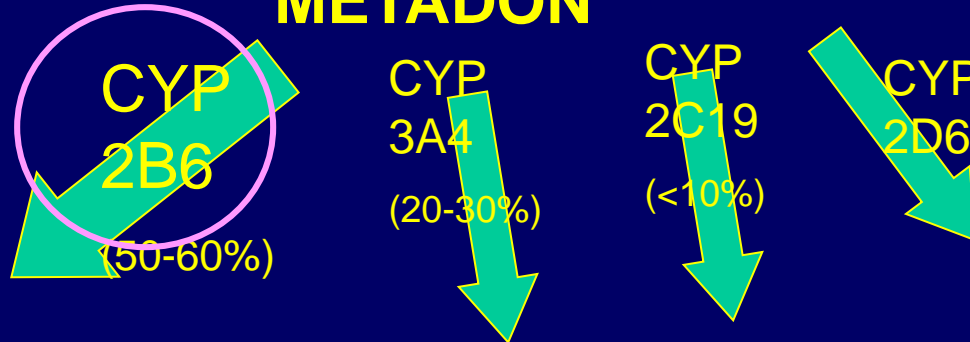
Interakcje farmakokinetyczne buprenorfiny mniej istotne w praktyce

Bad. in vitro- z ponad terapeutycznymi
dawkami,
Inhibitor? gp P

OKSYKODON



METADON



metabolizowany do nieaktywnych metabolitów EDDT...

20-50%- wydalane z moczem w p. niezmetabolizowanej lub w p. metabolitów
10-45%- wydalane przez przewód pokarmowy

-szereg inhibitorów i induktorów CYP 3A4 wykazuje podobny wpływ na CYP 2B6

-interakcje badane u pacjentów w terapii metadonowej i chorych na AIDS

INTERAKCJE METADONU

Fenytoina, Fenobarbital, Karbamazepina

↑↑ metabolizm metadonu

↑↑ działania, wzrost ryzyka wydłużenia odstępu QT
w zapisie EKG

Klonidyna

Erytromycyna, Klarytromycyna

Ciprofloksacyna

Fluwoksamina

Sertralina

Ketokonazol, Itrakonazol

Niekorzystne interakcje ACEI – NLPZ w praktyce klinicznej

(Kostka-Trąbka E, Woron J. Interakcje leków w praktyce klinicznej PZWL 2006)

NLPZ osłabiają działanie ACEI

silniejszy efekt

indometacyna
naproksen

słabszy efekt

ibuprofen
sulindak

NLPZ + ACEI = upośledzenie filtracji kłębuszkowej

wydalanie ↓

pochodne sulfonilomocznika

metformina
digoksyna