

Interakcje leków opioidowych – słabe opioidy

Drug interactions of opioid analgesics – weak opioids

Aleksandra Kotlińska-Lemieszek

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

Streszczenie

Pomiędzy stosowanymi u pacjenta lekami powstaje sieć złożonych zależności. Leki modyfikują wzajemnie swoje działanie w wielu mechanizmach – poprzez działanie na ten sam receptor, enzym lub efektor, a także poprzez oddziaływanie na wszystkie etapy farmakokinetyki, poczynając od absorpcji do fazy eliminacji. Wiedza na ten temat jest nadal bardzo fragmentaryczna, oparta na badaniach eksperymentalnych *in vitro*, badaniach na ochotnikach, nielicznych badaniach przeprowadzonych w warunkach klinicznych i pojedynczych opisach kazuistycznych. Poniższy artykuł zawiera przegląd piśmiennictwa na temat interakcji opioidów stosowanych na II szczeblu drabiny analgetycznej.

Słowa kluczowe: słabe opioidy, interakcje lekowe, zespół serotoninowy, drgawki, depresja oddechu.

Abstract

Drugs used in a patient create a net of complex relations. These agents modify their effect in multiple mechanisms, including acting at the same receptor, enzyme or effector, as well as affecting all phases of pharmacokinetics, from absorption to elimination. The knowledge on this issue is still fragmentary, based on experimental *in vitro* studies, surveys on volunteers, very few clinical studies and single case reports. The article comprises the review of the literature on interactions of the second step of WHO analgesic ladder opioids.

Key words: weak opioids, drug interactions, serotonin syndrome, seizures, respiratory depression.

Adres do korespondencji:

Aleksandra Kotlińska-Lemieszek, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, os. Rusa 25 A, 61-245 Poznań, e-mail: alemieszek@ump.edu.pl

Uważna farmakoterapia prowadzona w celu uśmierzania bólu i innych objawów u pacjentów w zaawansowanym okresie choroby nowotworowej musi uwzględniać ważne zagadnienie potencjalnych interakcji lekowych, polegających na zmianie końcowego efektu podanych jednocześnie leków. Interakcje leków mogą mieć efekt korzystny dla pacjenta, częściej jednak spotykamy się z interakcjami niepożądanymi, w wyniku których może wystąpić osłabienie oczekiwanego efektu lub pojawiają się objawy toksyczne, nierzadko groźne dla życia.

Ryzyko istotnych klinicznie interakcji lekowych wzrasta wraz z liczbą przyjmowanych preparatów cechujących się silnym działaniem i wąskim oknem terapeutycznym. Jest szczególnie wysokie u chorych w starszym wieku, z chorobami współistniejącymi, nieprawidłową czynnością nerek i wątroby.

Pacjenci ośrodków hospicyjnych otrzymują średnio 5–10 leków na dobę, a nierzadko ich liczba sięga 15–17 [1, 2]. Wiele z tych osób przyjmuje leki zalecone przez więcej niż jednego lekarza, a jednocześnie nierzadko dodatkowo preparaty zakupione bez recepty.

Efekt równocześnie stosowanych leków może być modyfikowany poprzez wzajemne interakcje farmaceutyczne (poza organizmem) oraz farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. Interakcje farmaceutyczne obejmują niezgodności fizyczne i chemiczne, które prowadzą do zmian stanu fizycznego leków lub reakcji chemicznych pomiędzy lekami podawanymi łącznie. Są istotne np. wtedy, kiedy przygotowujemy leki do podawania podskórnego w jednej strzykawce (brak kompatybilności leków). Bardziej złożony charakter mają tzw. interakcje farmakokinetyczne, polegające na wzajemnym mody-

fikowaniu procesów farmakokinezy na etapie absorpcji, dystrybucji, metabolizmu i wydalania leku z organizmu. Metabolizm leków przebiega w dwóch etapach, tzw. reakcjach I fazy, przebiegających najczęściej w mechanizmie utleniania, redukcji lub hydrolizy przy udziale cytochromu P450, oraz reakcjach II fazy, polegających na koniugacji leku lub jego metabolitu z hydrofilną grupą polarną, np. kwasem glukuronowym, dzięki czemu lek łatwiej wydalą się przez nerki. Obserwacje ostatnich lat wskazują na ważną rolę modyfikacji procesów metabolicznych zachodzącym przy udziale cytochromu P450, szczególnie frakcji 3A4, 2D6, 1A2, 2C9, 2C19 i 2B6, odpowiedzialnych za podstawowy metabolizm większości leków [3–5]. Dlatego też obecnie najwięcej badań poświęca się potencjalnym interakcjom wynikającym z wzajemnego wpływu leków na procesy metaboliczne katalizowane przez rodzinę cytochromu P450. W badaniu Wilcocka i wsp. pacjenci ośrodków dziennych opieki paliatywnej otrzymywali 1–17 leków, w tym średnio 4 leki, które są substratami, aktywatorami lub inhibitorami jednego z głównych izoenzymów cytochromu P450 [1]. W badaniu własnym chorym pozostającym pod opieką hospicjum domowego zalecano 1–14 leków, w tym 2–9 substratów, induktorów lub inhibitorów głównych izoenzymów CYP 450 [2]. Reakcje II fazy podlegają modyfikacjom w mniejszym stopniu i mają mniejsze znaczenie kliniczne, dlatego są rzadko przedmiotem badań.

Niestety, bardzo niewiele wiadomo też na temat interakcji farmakokinetycznych opioidów na etapie wchłaniania, dystrybucji i wydalania leków. Opioidy – poprzez wpływ na motorykę przewodu pokarmowego – mogą wpływać na zwiększoną lub zmniejszoną absorpcję leków, co zostało wykazane m.in. na przykładzie (odpowiednio) gabapentyny i paracetamolu, które zastosowano w skojarzeniu z morfiną [6, 7]. W przypadku wszystkich leków opioidowych ważną rolę odgrywają też interakcje farmakodynamiczne. Polegają one na wzajemnym modyfikowaniu czasu, siły i efektu działania jednego leku po dodaniu drugiego poprzez oddziaływanie na ten sam receptor, enzym lub bezpośrednio na „efektor” w konkurencyjnym mechanizmie. Ten rodzaj interakcji może prowadzić do osłabienia lub nasilenia tego samego efektu leku bądź wystąpienia przeciwnego skutku farmakologicznego. W przypadku wszystkich opioidów istnieje ryzyko nasilenia działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy i ośrodek oddechowy po dołączeniu takich leków, jak benzodwiazepiny, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki i inne o podobnym działaniu. Szereg leków zastosowanych łącznie z opioidami powoduje nasilenie zapać – są to m.in. leki antycholinergiczne i antagoniści 5HT₃. Dalszy przykład groźnych następstw polifar-

makoterapii, których podłoże stanowią przede wszystkim interakcje w fazie farmakodynamicznej, stanowi zespół serotoninowy, indukowany m.in. przez niektóre opioidy i leki przeciwdepresyjne (omówiono w dalszej części artykułu).

Ponieważ wiele z potencjalnych interakcji wynika z modyfikacji aktywności (z reguły inhibicji) enzymów cytochromu P450, pokrótce w tym miejscu zostanie omówiona rola tego układu enzymatycznego. Cytochrom P450 stanowi rozbudowany układ enzymatyczny o właściwościach monooksygenaz katalizujących przemiany metaboliczne endogennych hormonów steroidowych, kwasów żółciowych, cholesterolu oraz ok. 70% wszystkich leków. Izoenzymy wchodzące w skład cytochromu P450 zostały podzielone na kilkanaście rodzin, oznaczonych cyfrą, i podrodzin, oznaczonych dużą literą alfabetu. Większość leków jest metabolizowana dwuetapowo (w reakcjach I i II fazy), z udziałem kilku enzymów w każdym etapie, z reguły z dominującą rolą jednego. Jeśli metabolizm leku na jednej drodze zostanie zablokowany, nastąpi kompensacyjna przemiana przy udziale pozostałych enzymów itd. Jeżeli dany lek jest przekształcany do aktywnego metabolitu, to nasilenie przemian może wpłynąć na znaczny, „niekontrolowany” efekt leku, co w przypadku leków opioidowych może być przyczyną wystąpienia groźnych dla życia objawów niepożądanych. Zastosowanie inhibitora w tym przypadku spowoduje opóźnienie efektu farmakologicznego. Jeżeli metabolity leku są nieaktywne, inhibicja spowoduje nasilenie i przedłużenie efektu, indukcja – odwrotnie. Dwa izoenzymy cytochromu P450, tj. CYP 2D6 i CYP 3A4, odgrywają kluczową rolę w przemianach metabolicznych większości opioidów, a także neuroleptyków, leków przeciwdepresyjnych, przeciwdrgawkowych, benzodwiazepin, kortykosteroidów i innych (tab. 1.). Biorą one udział w przemianach (odpowiednio) ok. 25% i ponad 50% leków. CYP 2D6 – główny enzym katalizujący przemiany metaboliczne opioidów z II szczebla drabiny analgetycznej WHO – cechuje polimorfizm genetyczny. Większość populacji stanowią szybcy metabolizerzy (*extensive metabolizers*). Tak zwani wolni metabolizerzy (*slow metabolizers*), pozbawieni aktywności tego enzymu, to ok. 5–10% osób rasy kaukaskiej (w innych populacjach odsetek ten jest różny, np. 1–2% w populacji azjatyckiej, 1–18% wśród mieszkańców różnych rejonów Afryki). Ostatnią grupę tworzą tzw. bardzo szybcy metabolizerzy (*ultra-rapid metabolizers*) – osoby ze zwiększoną aktywnością tego enzymu z powodu multiplikacji genu CYP 2D6 (2–3% rasy białej). Badania wskazują, że aktywność tego izoenzymu może być modyfikowana (hamowana) przez wiele leków. Są to m.in. antyemetyki, neuroleptyki oraz selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotonininy (zwłaszcza starsze

leki z tej grupy – fluoksetyna, paroksetyna). Oba te leki wykazują silne działanie inhibicyjne, dlatego są często wykorzystywane w badaniach interakcji lekowych na ochotnikach. Również metabolity leków mogą być odpowiedzialne za wystąpienie lub przedłużenie interakcji (tak jak w przypadku fluoksetyny, którą cechuje długi okres półtrwania – jej efekt może utrzymywać się przez kilka tygodni), stąd m.in. niepełna przydatność badań przeprowadzanych w warunkach *in vitro*. W przeciwieństwie do innych izoenzymów cytochromu P450, w przypadku CYP 2D6 nieznane są czynniki aktywujące (prawdopodobnie nie istnieją).

CYP 3A4 jest z kolei najbardziej „pracowitym” enzymem rodziny cytochromu P450. Bierze udział w przemianach leków przeciwbólowych (fentanylu, buprenorfiny i oksykodonu), uspokajających i nasennych, neuroleptyków, antagonistów kanałów wapniowych i innych leków przeciwaritmicznych, przeciwnadciśnieniowych i wielu innych, w tym stosowanych w terapii przeciwnowotworowej. Leki te, konkurując o izoenzym, mogą wzajemnie, kompetycyjnie hamować swój metabolizm. CYP 3A4 wykazuje 5–20-krotne zróżnicowanie aktywności w populacji. Jest obecny w wątrobie, w ścianie jelit, nerkach, przewodach żółciowych i mózgu. Wśród bardzo licznych leków hamujących aktywność tego enzymu należy wymienić przeciwgrzybiczne azole, makrolidy I i II generacji oraz niektóre chinolony. Sok grejpfrutowy hamuje wyłącznie jelitową frakcję CYP 3A4, nie wywierając wpływu na aktywność enzymu w wątrobie, zatem ma znaczenie w odniesieniu do leków stosowanych doustnie (następuje wzrost ich biodostępności, ponieważ w mniejszym stopniu ulegają metabolizmowi w ścianie jelit). Szeroką grupę leków indukujących z kolei CYP 3A4. Są to m.in. karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, rifampicyna, deksametazon i inne kortykosteroidy oraz niektóre leki antyretrowirusowe. Efekt zahamowania biotransformacji leku może wystąpić w krótkim czasie po podaniu pierwszej dawki. Kliniczne następstwa indukcji metabolizmu leku występują natomiast z opóźnieniem związanym z czasem potrzebnym do zsyntetyzowania nowej puli enzymów. Największe nasilenie inhibicji lub indukcji ma miejsce w okresie po osiągnięciu stanu stacjonarnego (po upływie 4–5 okresów półtrwania). Po odstawieniu inhibitora ponowne przyspieszenie metabolizmu leku następuje najczęściej z kilkudniowym opóźnieniem.

Interakcje lekowe tworzą złożoną „sieć” powiązań. Bardzo ważne jest znalezienie w tym „gąszczu” takich interakcji, które mogą odgrywać istotną rolę w praktyce. Pomaga w tym przesłedzenie badań na ochotnikach oraz w szczególności badań klinicznych (niestety bardzo nielicznych) i opisów kazuistycznych, które w tej dziedzinie wnoszą istotny postęp. Mniejszą rolę odgrywają badania *in vitro* na

Tabela 1. Wybrane substraty i inhibitory CYP 2D6

Substraty CYP 2D6	Inhibitory CYP 2D6
Leki przeciwbólowe: kodeina dihydrokodeina tramadol w mniejszym stopniu: oksykodon (do oksymorfonu) metadon morfina (do normorfiny)	Leki przeciwdepresyjne: selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, citalopram, escitalopram) moklobemid Leki neuroleptyczne: haloperidol chlorpromazyna lewomepromazyna w wysokich dawkach
Leki przeciwdepresyjne: trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (amitriptylina, imipramina, klomipramina)	Leki przeciwaritmiczne: amiodaron chinidyna
selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (fluoksetyna, paroksetyna, fluwoksamina, sertralina, wenlafaksyna) mirtazapina	Inne: metoklopramid cymetydyna celekoksyb
Leki neuroleptyczne: haloperidol chlorpromazyna lewomepromazyna risperidon	
β-blokerzy: propranolol metoprolol timolol	
Leki przeciwaritmiczne: meksyletyna amiodaron chinidyna	
Inne: dekstrometorfan tamoksyfen ondansetron	

enzymach mikrosomalnych, ponieważ badają wybiórczo jeden aspekt interakcji, bez oceny wpływu metabolitów leku, a ponadto są przeprowadzane nierzadko z zastosowaniem dawek znacznie przekraczających terapeutyczne. Tymczasem oceniając interakcje w badaniach na ludziach, uzyskuje się niekiedy wyniki różne od oczekiwanych na podstawie badań doświadczalnych, ponieważ np. poza antycypowanym efektem na dany enzym CYP, badany lek modyfikuje także inne fazy procesów farmakokinetycznych, jak (najczęściej) absorpcję leku lub klirens nerkowy. Dopiero zatem potwierdzenie danej interakcji w badaniach na ochotnikach lub pacjentach ma znaczenie praktyczne. Próbuując zrozumieć wartość badań na ochotnikach, należy pamiętać o ograniczeniach wynikających z faktu, że są one prowadzone na małych grupach (10 do kilkunastu) młodych, zdrowych osób, z zastosowa-

nieniem z reguły silnych („wzorcowych”) inhibitorów i (rzadziej) induktorów enzymów katalizujących procesy metaboliczne leków. Często są to leki obecnie rzadko stosowane w klinice, np. paroksetyna. Dawki leków zastosowanych w badaniu i sposób ich podania mogą też różnić się od sytuacji klinicznej (z reguły są niższe, podane jednorazowo).

SŁABE OPIOIDY

Kodeina

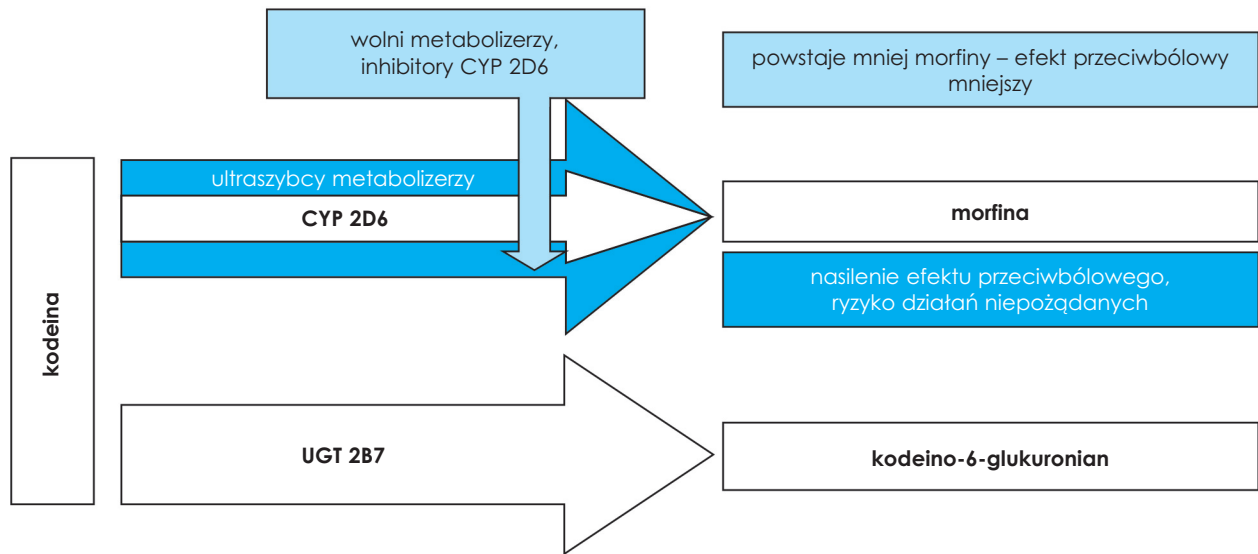
Ze względu na silne właściwości przeciwkaszlowe i zapierające kodeina jest dzisiaj uważana za lek z wyboru u pacjentów z bólem umiarkowanym, u których jednocześnie występuje silny suchy kaszel (np. jako objaw przerzutów do opłucnej) lub biegunka. Chociaż kodeina jest naturalnym opioidem i związkiem pokrewnym morfiny (metylomorfina), nie ma właściwości przeciwbólowych. Działanie przeciwbólowe zawdzięcza przemianie do morfiny, a być może również w pewnym stopniu kodeino-6-glukuronianowi, który stanowi jej główny metabolit (80%) (tab. 2.) [5, 8–12]. Przemawia za tym analogia do głównego, aktywnego metabolitu morfiny – morfino-6-glukuronianu. Właściwości analgetyczne tej pochodnej kodeiny wykazano w badaniach na zwierzętach [8]. Nie wiadomo jednak, czy podobnie działa u ludzi. Morfina powstaje z kodeiny na drodze O-demetylacji przy udziale izoenzymu CYP 2D6 i stanowi < 5% jej metabolitów [13, 14, 17, 18]. Norkodeina – powstająca w procesie N-demetylacji z udziałem CYP 3A4 (10%) – stanowi metabolit o zni-

komym znaczeniu. Badania oceniające zależność między stężeniami kodeiny, morfiny i kodeino-6-glukuronianu a efektem przeciwbólowym są nieliczne, a ich wyniki nie przynoszą jednoznacznej odpowiedzi [5, 13, 14]. W badaniu na ochotnikach Lötsch i wsp. zaobserwowali korelację między stężeniami kodeiny i jej glukuronianu (a nie samej kodeiny) a odpowiedzią na lek, ocenianą na podstawie szerokości źrenic u osób badanych [15]. Wskazywałoby to, że kodeino-6-glukuronian jest metabolitem aktywnym, a jego działanie (być może również przeciwbólowe) wymaga dalszego poznania. Tymczasem w innym badaniu na ochotnikach – szybkich i wolnych metabolizerach CYP 2D6 z zastosowaniem doświadczalnego modelu bólu (*cold pressor test*) – Erhardt i wsp. zaobserwowali efekt przeciwbólowy wyłącznie u tych pierwszych, podczas gdy objawy niepożądane wystąpiły z podobnym nasileniem w obu grupach [16]. To badanie z kolei potwierdza tezę o kluczowej roli morfiny w efekcie analgetycznym kodeiny, a jednocześnie wskazuje, że pozostałe objawy mogą być wywołane działaniem samej kodeiny lub jej (innych niż morfina) pochodnych. Zastosowanie kodeiny z silnym inhibitorem izoenzymu CYP 2D6 będzie najprawdopodobniej prowadziło do zmniejszenia efektu przeciwbólowego (ryc. 1.). Do inhibitorów CYP 2D6 należą, jak wspomniano wyżej, m.in. leki przeciwwymiotne i neuroleptyki (haloperidol, chlorpromazyna, metoklopramid) oraz leki hamujące selektywnie wychwyt serotoniny (tab. 1.). Nie ma badań, które pokazywałyby efekt tych leków na metabolizm i działanie kodeiny. U tzw. bardzo szybkich metabolizerów (*ultra-fast metabolizers*) zachodzi szybsza „produkcja” morfiny, z czego wynika większe ryzyko działań toksycznych

Tabela 2. Podstawowe metabolity kodeiny, dihydrokodeiny i tramadolu oraz enzymy katalizujące procesy metaboliczne tych leków

Opioid	Metabolity	Enzym katalizujący
kodeina	80% – do kodeino-6-glukuronianu	UGT2B7
	5–10% – do norkodeiny i jej glukuronianów	CYP 3A4
	5% – do morfiny i jej pochodnych	CYP 2D6
dihydrokodeina	30–85% – do dihydrokodeino-6-glukuronianu	UGT2B7
	20% – do nordihydrokodeiny i jej glukuronianów	CYP 3A4
	10% – do dihydromorfiny i jej glukuronianów	CYP 2D6
tramadol	ok. 25% O-desmetylotramadol (M1)	CYP 2D6 – (+)-O-desmetylotramadol o właściwościach opioidowych metabolizowany wyłącznie przez ten enzym, (-)-O-desmetylotramadol powstaje też w małych ilościach przy nieobecności CYP 2D6
	N,O-didesmetylotramadol (M5)	CYP 2D6
	N-desmetylotramadol (M2)	CYP 3A4, 2B6

UGT2B7 – transferaza glukuronylowa 2B7; CYP 2B6, 2D6, 3A4 – izoenzym (odpowiednio) 2B6, 2D6, 3A4 cytochromu P450



Ryc. 1. Wpływ polimorfizmu genetycznego oraz inhibitorów CYP 2D6 na przebieg metabolizmu kodeiny (schemat uwzględnia tylko najważniejsze szlaki metaboliczne). Nie rozstrzygnięto jednoznacznie, czy aktywność kodeino-6-glukuronianu ma wpływ na efekt przeciwbólowy kodeiny (objaśnienia w tekście)

(ryc. 1.) [19]. Chociaż wydaje się, że z uwagi na małe ilości morfiny powstającej z kodeiny ryzyko groźnych powikłań jest niewielkie, nie należy lekceważyć tego zjawiska. Opisano chorego, u którego po zastosowaniu 75 mg/dobę doustnej kodeiny w celu złagodzenia kaszlu doszło do wystąpienia śpiączki z niewydolnością oddechową [20]. Znany jest też przypadek śmierci noworodka karmionego piersią przez matkę – „ultraszybkiego metabolizera”, która otrzymywała kodeinę w dawce 60 mg/dobę jako środek przeciwbólowy [21, 22].

Dihydrokodeina

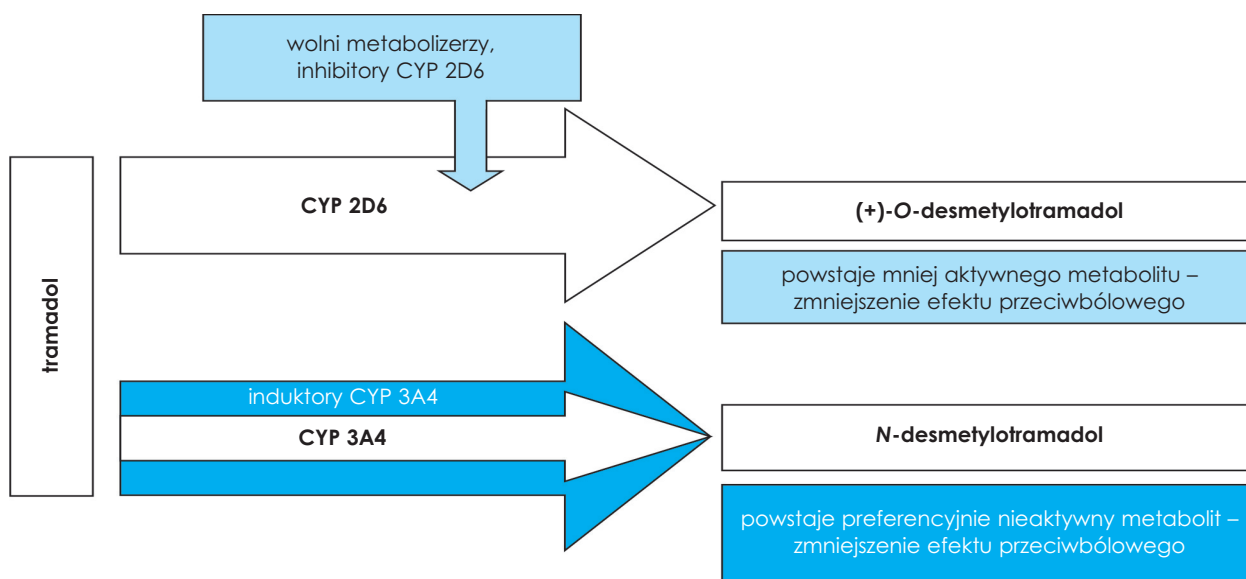
Dihydrokodeina to związek bardzo zbliżony do kodeiny zarówno pod względem budowy, jak i siły działania przeciwbólowego. Metabolizm leku przebiega analogicznie do kodeiny (tab. 2.) – ok. 30% leku podlega glukuronidacji, ok. 30% jest przekształcana do nordihydrokodeiny, dihydromorfiny oraz ich glukuronianów, ok. 30% wydalana z organizmu w postaci niezmienionej. Badania wskazują, że w odróżnieniu od kodeiny, dihydrokodeina jest substancją aktywną, działającą przeciwbólowo [23, 24]. Zahamowanie aktywności enzymu 2D6 przez podanie inhibitora w warunkach eksperymentalnych nie miało istotnego wpływu na efekt analgetyczny [24]. Wynika stąd wniosek, że dihydrokodeina działa z równą siłą także u wolnych metabolizerów. Dołączenie inhibitora 2D6 zahamuje jedynie metabolizm dihydrokodeiny do dihydromorfiny, nie zaburząc przebiegu głównych procesów metabolicznych (sprzęgania z kwasem glukuronowym), i wydaje się, że nie będzie to miało istotnego wpływu na efekt przeciwbólowy.

Tabela 3. Leki najczęściej wywołujące zespół serotoninowy i złośliwy zespół neuroleptyczny

Zespół serotoninowy	Złośliwy zespół neuroleptyczny
<ul style="list-style-type: none"> • selektywne inhibitory wychwytu serotoniny: fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina, citalopram, escitalopram • inhibitory wychwytu serotoniny i noradrenaliny: wenlafaksyna • trójcykliczne leki przeciwdepresyjne – klomipramina, imipramina, pozostałe (w tym amitriptylina) – nie • inhibitor MAO – moklobemid • opioidy: tramadol, petydyna, fentanyl, metadon, dekstrometorfan • amfetamina, MDMA 	<ul style="list-style-type: none"> • typowe i atypowe neuroleptyki: haloperidol, chlorpromazyna, kłozapina, risperidon, olanzapina, kwetiapina

Tramadol

Tramadol wyróżnia złożony mechanizm działania przeciwbólowego. Za efekt opioidowy odpowiada (+)-O-desmetylotramadol ((+)-M1), powstający przy udziale CYP 2D6 (tab. 2.). W surowicy wolnych metabolizerów nie stwierdza się (+)-M1 i tylko bardzo znikome ilości (–)-M1, co w efekcie prowadzi do osłabienia działania przeciwbólowego tramadolu. Mechanizm działania obu izomerów tramadolu – (+)- i (–)-tramadolu – polega na (odpowiednio) stymulowaniu uwalniania i hamowaniu wychwytu zwrotnego serotoniny oraz hamowaniu wychwytu



Ryc. 2. Wpływ inhibitorów CYP 2D6 i aktywatorów CYP 3A4 na przebieg metabolizmu tramadolu (schemat uwzględnia tylko najważniejsze szlaki metaboliczne) (opis w tekście)

zwrotnego noradrenaliny. Izomer (-)-O-desmetylotramadolu, podobnie jak pozostałe metabolity, nie ma większego znaczenia klinicznego. Badania porównawcze przeprowadzone w ostatnich latach u osób szybko i wolno metabolizujących oraz po zastosowaniu paroksetyny (silnego inhibitora CYP 2D6) z zastosowaniem eksperymentalnego modelu bólu wskazują jednoznacznie na ważną rolę O-desmetylotramadolu w efekcie analgetycznym tramadolu (ryc. 2.) [25–27]. W badaniu Stamer i wsp. odsetek osób z niezadowalającym efektem leczenia (tzn. wymagających podawania dodatkowych dawek leku interwencyjnego jednocześnie z tramadolem i tych, którzy negatywnie ocenili stosowane postępowanie) był znamienne wyższy w grupie wolnych metabolizerów (47% w porównaniu z 22% dla szybkich metabolizerów) [28]. Wolni metabolizerzy wymagali wyższej dawki nasycającej – średnio 145 mg, w porównaniu ze 108 mg. Zastosowana w badaniu Laugesena i wsp. paroksetyna (jak wspomniano wyżej) należy do leków o silnych właściwościach inhibicyjnych na CYP 2D6. Należy przypuszczać, że w przypadku niektórych innych leków – inhibitorów CYP 2D6 – wpływ zmniejszający efekt analgetyczny tramadolu będzie znamienny, w przypadku wielu innych inhibicja będzie relatywnie słaba i niezauważalna w klinice. Bardzo pożądane byłyby badania w tym zakresie, także w kontekście zamiany tramadolu u wolnych metabolizerów na inny opioid (obliczenie ekwiwalentnych dawek przy mniejszej sile działania słabych opioidów u wolnych metabolizerów). Zmniejszenie efektu przeciwbólowego tramadolu w analgezji pooperycyjnej obserwowano także po dołączeniu ondasetronu, co tłumaczy się antagonizmem leku w stosunku do receptorów serotoninowych 5HT₃ w rdzeniu

kęgowym [29, 30]. Chorzy, którzy otrzymywali tramadol łącznie z ondasetronem, wymagali 2–3-krotnie wyższych dawek tego opioidu [30]. Istnieją również informacje wskazujące na mniejszą skuteczność tramadolu po dołączeniu karbamazepiny, która poprzez indukcję CYP 3A4 miałaby nasilać przemianę tramadolu do nieaktywnego metabolitu – N-desmetylotramadolu [31, 32].

Tramadol należy stosować ostrożnie z innymi lekami obniżającymi próg drgawkowy. W piśmiennictwie można znaleźć opisy chorych na padaczkę bądź osób wcześniej niechorujących, u których wystąpiły drgawki po zbyt szybkim podaniu tramadolu dożylnie, stosowaniu zbyt wysokich dawek lub leczonych tramadolem w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi próg drgawkowy (opioidy, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i neuropleptyki) [33–35]. Z oddziaływaniem tramadolu na układ monoamin, poza wzmocnieniem działania przeciwbólowego, wiąże się ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego [36, 37]. Jest to groźny zespół objawów stanowiących potencjalne powikłanie leczenia szeregiem leków (tab. 3.). Zwiększone ryzyko wystąpienia tego powikłania wynika z jednej strony z sumowania się właściwości stymulacji uwalniania i hamowania wychwytu zwrotnego serotoniny przez tramadol i jednocześnie zastosowany lek, z drugiej dodatkowo – w przypadku niektórych z tych leków – z zahamowania metabolizmu tramadolu (tab. 3.). Zespół serotoninowy może być trudny do rozpoznania i u pacjentów poddanych polifarmakoterapii wymaga różnicowania przede wszystkim ze złośliwym zespołem neuroleptycznym (w tabeli 3. przedstawiono leki najczęściej powodujące wystąpienie obu powikłań), ponadto

z gorączką złośliwą, zespołem zamroczeniowym wywołanym lekami o działaniu antycholinergicznym oraz zespołem odstawienia benzodwiazepin i alkoholu. Zespół serotoninowy rozwija się najczęściej bardzo szybko – w ciągu kilku godzin po zastosowaniu pierwszej lub drugiej dawki kolejnego leku zwiększającego stężenie serotoniny w strukturach ośrodkowego układu nerwowego (złośliwy zespół neuroleptyczny rozwija się wolniej, w ciągu kilku dni). Ryzyko wzrasta wraz z zastosowaniem wyższej dawki. Obraz tego zespołu może być zróżnicowany i obejmuje:

- nadpobudliwość nerwowo-mięśniową (drżenia, klonus, mioklonie, wzmożenie odruchów ścięgnistych i okostnowych, zaburzenie koordynacji ruchów, a w fazie znacznego zaawansowania – sztywność mięśni),
- zaburzenia świadomości i funkcji poznawczych (pobudzenie, hipomania, splątanie),
- nadaktywność układu autonomicznego (zlewne poty, podwyższona temperatura ciała, tachykardia, tachypnoe, biegunka) [36, 37].

W najcięższych przypadkach dochodzi do śmierci chorego. W piśmiennictwie można znaleźć doniesienia o wystąpieniu objawów zespołu serotoninowego u chorych otrzymujących tramadol jako jedyny lek lub w skojarzeniu z antydepresantami – inhibitorami MAO, selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (sertralina, citalopramem, paroksetyną), duloksetyną, wenlafaksyną, risperidonem i innymi [36–42] (tab. 3.).

Dekstrometorfan

Do leków, z którymi wiąże się wysokie ryzyko zespołu serotoninowego, należy też dekstrometorfan – opioidowy lek przeciwkaszlowy, mający jednocześnie właściwości blokowania receptora NMDA, o którym warto w tym miejscu wspomnieć. Lek ten jest metabolizowany przez izoenzym CYP 2D6. Opiszano przypadki wystąpienia objawów charakterystycznych dla zespołu serotoninowego u chorych otrzymujących dekstrometorfan w postaci syropu na kaszel, m.in. w skojarzeniu z inhibitorami MAO, fluoksetyną i paroksetyną [43, 44].

PODSUMOWANIE

Nie należy oczekiwać, że zgłębianie zagadnień odnoszących się do interakcji lekowych doprowadzi do pełnego poznania potencjalnych skutków łączenia leków. Wiedza na ten temat jest i będzie fragmentaryczna, jednak poznanie podstawowych relacji pozwoli na określenie najważniejszych zagrożeń występujących w codziennej praktyce. Bardzo przydatne pozostaną dostępne m.in. w internecie bazy

danych oraz literatura medyczna przedstawiająca „przypadki kliniczne”, uwiarygodniające zachodzące interakcje.

Obowiązująca w leczeniu bólu przewlekłego zasada stosowania leków od najmniejszych dawek ze stopniową ich eskalacją w zależności od efektu przeciwbólowego i profilu działań niepożądanych (tzw. miareczkowanie leków) zapewnia skuteczną i bezpieczną opioidoterapię. Potencjalne interakcje opioidów z III szczebla drabiny analgetycznej zostaną przedstawione w kolejnym artykule.

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. Kotlińska-Lemieszek A. Drug interactions in cancer pain patients. Poster presented at the EFIC Pain in Europe VI, September 9-12, 2009, Lisbon, Portugal.
3. Bernard S.A., Bruera E. Drug interactions in palliative care. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1780-1799.
4. Davis M.P., Homsy J. The importance of cytochrome P450 monooxygenase CYP2D6 in palliative medicine. *Support Care Cancer* 2001; 9: 442-451.
5. Armstrong S.C., Cozza K.L. Pharmacokinetic drug interactions of morphine, codeine, and their derivatives: theory and clinical reality. Part II. *Psychosomatics* 2003; 44 : 515-520.
6. Eckhardt K., Ammon S., Hofmann U. i wsp. Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2000; 91: 185-191.
7. Kennedy J.M., Tyers N.M., Davey A.K. The influence of morphine on the absorption of paracetamol from various formulations in subjects in the supine position, as assessed by TDx measurement of salivary paracetamol concentrations. *J Pharm Pharmacol* 2003; 55: 1345-1350.
8. Srinivasan V., Wielbo D., Simpkins J. i wsp. Analgesic and immunomodulatory effects of codeine and codeine 6-glucuronide. *Pharm Res* 1996; 13: 296-300.
9. Mignat C., Wille U., Ziegler A. Affinity profiles of morphine, codeine, dihydrocodeine and their glucuronides at opioid receptor subtypes. *Life Sci* 1995; 56: 793-799.
10. Vree T.B., Verwey-van Wissen C.P. Pharmacokinetics and metabolism of codeine in humans. *Biopharm Drug Dispos* 1992; 13: 445-460.
11. Vree T.B., van Dongen R.T., Koopman-Kimenai P.M. Codeine analgesia is due to codeine-6-glucuronide, not morphine. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 395-398.
12. Quiding H., Lundqvist G., Boréus L.O., et al. Analgesic effect and plasma concentrations of codeine and morphine after two dose levels of codeine following oral surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 319-323.
13. Poulsen L., Riishede L., Brøsen K. i wsp. Codeine in post-operative pain. Study of the influence of sparteine phenotype and serum concentrations of morphine and morphine-6-glucuronide. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 451-454.
14. Persson K., Sjöström S., Sigurdardóttir I. i wsp. Patient-controlled analgesia (PCA) with codeine for postoperative pain relief in ten extensive metabolisers and one poor metaboliser of dextromethorphan. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 182-186.
15. Lötsch J., Skarke C., Schmidt H. i wsp. Evidence for morphine-independent central nervous opioid effects after administration of codeine: contribution of other codeine metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 35-48.

16. Eckhardt K, Li S., Ammon S. i wsp. Same incidence of adverse drug events after codeine administration irrespective of the genetically determined differences in morphine formation. *Pain* 1998; 76: 27-33.
17. Desmeules J., Gascon M.P., Dayer P., Magistris M. Impact of environmental and genetic factors on codeine analgesia. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 23-26.
18. Caraco J., Sheller J., Wood A.J.J. Pharmacogenetic determination of the effects of codeine and prediction of drug interactions. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278: 1165-1174.
19. Kirchheiner J., Schmidt H., Tzvetkov M. i wsp. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J* 2007; 7: 257-265.
20. Gasche Y., Daali Y., Fathi M. i wsp. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 2004; 351: 2827-2831.
21. Koren G., Cairns J., Chitayat D., i wsp. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006; 368: 704.
22. Madadi P., Koren G., Cairns J. i wsp. Safety of codeine during breastfeeding: fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine. *Can Fam Physician* 2007; 53: 33-35.
23. Webb J.A., Rostami-Hodjegan A., Abdul-Manap R. i wsp. Contribution of dihydrocodeine and dihydromorphine to analgesia following dihydrocodeine administration in man: a PK-PD modelling analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 35-43.
24. Wilder-Smith C.H., Hufschmid E., Thormann W. The visceral and somatic antinociceptive effects of dihydrocodeine and its metabolite, dihydromorphine. A cross-over study with extensive and quinidine-induced poor metabolizers. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 575-581.
25. Poulsen L., Arendt-Nielsen L., Brøsen K., Sindrup S.H. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 636-644.
26. Laugesen S., Enggaard T.P., Pedersen R.S. i wsp. Paroxetine, a cytochrome P450 2D6 inhibitor, diminishes the stereoselective O-demethylation and reduces the hypoalgesic effect of tramadol. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 312-323.
27. Enggaard T.P., Poulsen L., Arendt-Nielsen L. i wsp. The analgesic effect of tramadol after intravenous injection in healthy volunteers in relation to CYP2D6. *Anesth Analg* 2006; 102: 146-150.
28. Stamer U.M., Lehnen K., Höthker F. i wsp. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain* 2003; 105: 231-238.
29. De Witte J.L., Schoenmaekers B., Sessler D.I. i wsp. *Anesth Analg* 2001; 92: 1319-1321.
30. Arcioni R., della Rocca M., Romanò S. i wsp. Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT(3) spinal receptor involvement in acute pain in humans. *Anesth Analg* 2002; 94: 1553-1557.
31. Bamigbade T.A., Langford R.M. Tramadol hydrochloride: an overview of current use. *Hosp Med* 1998; 59: 373-376.
32. Becker R, Lintz W. To assess the effect of orally administered carbamazepine At steady-state conditions on the pharmacokinetic profile of single dose tramadol (data on file: report no. FO-PK241). FRG: Grunenthal GmbH, Aachen 1990.
33. Kahn LH, Alderfer RJ, Graham DJ. Seizures reported with tramadol. *JAMA* 1997; 278: 1661.
34. Tobias J.D. Seizure after overdose of tramadol. *South Med J* 1997; 90: 826-827.
35. Labate A., Newton M.R., Vernon G.M., Berkovic S.F. Tramadol and new-onset seizures. *Med J Aust* 2005; 182: 42-43.
36. Ener R.A., Meglathery S.B., Van Decker W.A., Gallagher R.M. Serotonin syndrome and other serotonergic disorders. *Pain Med* 2003; 4: 63-74.
37. Gillman P.K. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth* 2005; 95: 434-441.
38. Mittino D., Mula M., Monaco F. Serotonin syndrome associated with tramadol-sertraline coadministration. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27: 150-151.
39. Houlihan D.J. Serotonin syndrome resulting from coadministration of tramadol, venlafaxine, and mirtazapine. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 411-413.
40. Mahlberg R., Kunz D., Sasse J., Kirchheiner J. Serotonin syndrome with tramadol and citalopram. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1129.
41. Kitson R., Carr B. Tramadol and severe serotonin syndrome. *Anaesthesia* 2005; 60: 934-935.
42. John A.P., Koloth R. Severe serotonin toxicity and manic switch induced by combined use of tramadol and paroxetine. *Aust NZJ Psychiatry* 2007; 41: 192-193.
43. Skop B.P., Finkelstein J.A., Mareth T.R. i wsp. The serotonin syndrome associated with paroxetine, an over-the-counter cold remedy, and vascular disease. *Am J Emerg Med* 1994; 12: 642-645.
44. Achamallah N.S. Visual Hallucinations after combining fluoxetine and dextrometorphan. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1406.