

## Interakcje leków opioidowych – silne opioidy

### *Drug interactions of opioid analgesics – strong opioids*

Aleksandra Kotlińska-Lemieszek

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

#### Streszczenie

Skojarzona farmakoterapia bólu u pacjenta z chorobą nowotworową niesie ze sobą ryzyko potencjalnych interakcji lekowych. Obejmują one interakcje o charakterze farmakodynamicznym, np. z lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, oraz farmakokinetycznym – z wieloma lekami, substratami, inhibitorami lub induktorami izoenzymów cytochromu P450. Niniejszy artykuł zawiera przegląd piśmiennictwa dotyczącego interakcji silnych opioidów stosowanych w leczeniu bólu u pacjentów z chorobą nowotworową. Stanowi kontynuację pracy poświęconej interakcjom leków opioidowych II szczebla drabiny WHO, opublikowanej w poprzednim numerze.

**Słowa kluczowe:** silne opioidy, interakcje lekowe, zespół serotoninowy, depresja oddechowa.

#### Abstract

Combined pharmacotherapy of pain in a patient with cancer disease raises risk of potential drug interactions. They include interactions pharmacodynamic in character, for example with agents exerting depressant effect on CNS, as well as pharmacokinetic- with multiple substrates, inhibitors or inducers of CYP 450. The paper presents an overview of literature concerning drug-drug interactions of strong opioids employed in cancer pain treatment. It is the continuation of the article on the interactions of opioids of the second step of WHO analgesic ladder, published in previous volume.

**Key words:** strong opioids, drug interactions, serotonin syndrome, respiratory depression.

Adres do korespondencji:

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

#### WPROWADZENIE

Leki opioidowe podlegają wielu interakcjom. Zagadnienie to budzi obecnie duże zainteresowanie w związku z coraz bardziej powszechnym ich zastosowaniem u chorych z bólem przewlekłym (nie tylko o podłożu nowotworowym), często starszych, w złym stanie ogólnym, przy współistniejącej upośledzonej wydolności narządowej i chorobach towarzyszących.

Podobnie jak w przypadku słabych opioidów, bardzo ważną rolę odgrywają interakcje farmakodynamiczne. Po zastosowaniu silnych opioidów ich następstwa mogą być jednak znacznie groźniejsze – przy niekorzystnym przebiegu – z szybkim rozwojem sedacji i depresji oddechowej.

Przyczyn interakcji między lekami nie należy jednak upatrywać tylko w ich oddziaływaniu na ten sam

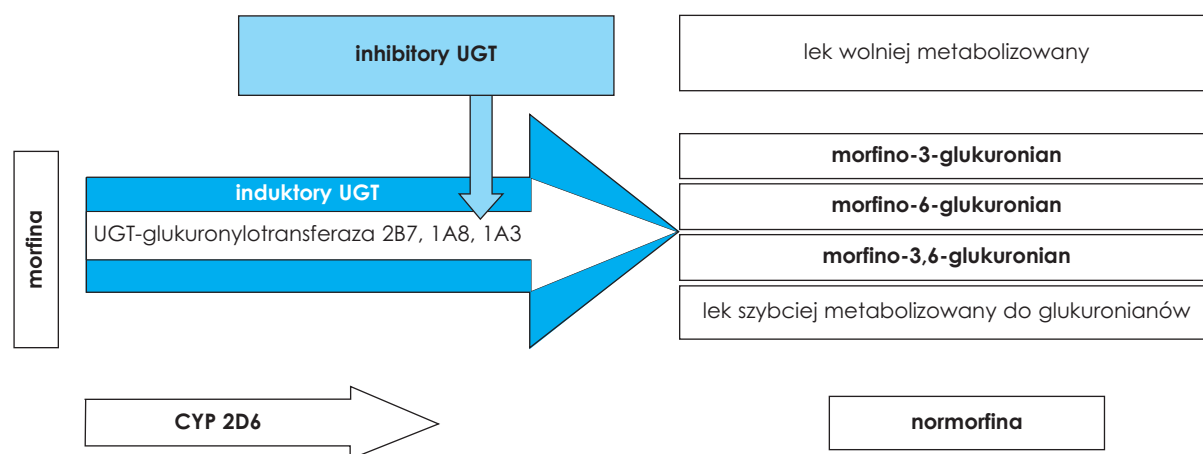
efekt poprzez tożsame lub różne mechanizmy i receptory. W przypadku opioidów dużą rolę odgrywa również modyfikacja procesów wchłaniania, metabolizmu, dystrybucji i wydalania. Potencjalne interakcje na tych etapach farmakokinetyki zależą od właściwości poszczególnych leków. Wiedza na ten temat jest bardzo fragmentaryczna. Niestety, dostępnych jest niewiele nowych badań, dlatego musimy się opierać na obserwacjach sprzed wielu lat, przeprowadzonych w małych grupach ochotników lub chorych. Większość z nich koncentruje się na interakcjach związanych ze zmienioną aktywnością enzymów cytochromu P450. Mało poznana pozostaje rola transporterów, m.in. glikoproteiny P, która w przypadku wybranych opioidów odpowiada za wielkość frakcji zaabsorbowanej po podaniu doustnym, przenikającej do płynu mózgowo-rdzeniowego i wydalanej z organizmu. Niektóre

leki poprzez zablokowanie lub stymulację funkcji glikoproteiny P mogą istotnie wpływać na efekt opioidów. Konieczne są dalsze badania tego zjawiska.

## MORFINA

W odróżnieniu od pozostałych opioidów III szczebla drabiny WHO, główne procesy metaboliczne morfiny przebiegają na drodze glukuronidacji – reakcji w mniejszym stopniu (w porównaniu z enzymami cytochromu P450) podatnej na modyfikacje prowadzące do istotnych interakcji farmakokinetycznych. Reakcja ta przebiega przy udziale UDP-glukuronylotransferazy (UGT), UGT2B7, UGT1A3 i innych, z wytworzeniem morfino-3-glukuronianu (M3G), morfino-6-glukuronianu (M6G) oraz morfino-3,6-glukuronianu (ryc. 1.). Inną pochodną morfiny jest powstająca z kolei przy udziale izoenzymu CYP2D6 normorfina, stanowiąca 4–5% metabolitów morfiny. Metabolit ten ma właściwości analgetyczne, jednak uważa się, że z powodu występowania w małych ilościach nie odgrywa istotnej roli w całkowitym efekcie przeciwbólowym leku. Pomimo bardzo szerokiego zastosowania morfiny i wieloletniego doświadczenia z tym „prototypowym” lekiem, odczuwa się wyraźny niedobór badań potencjalnych interakcji [1–5]. Do leków, które mogą przyspieszać metabolizm morfiny poprzez wpływ aktywujący na transferazę glukuronylową, należą fenytoina, fenobarbital i rifampicyna [2, 6]. Benzodwuzepiny metabolizowane na drodze glukuronidacji, takie jak oksazepam i lorazepam, podobnie jak diazepam, mogą powodować spowolnienie procesów metabolicznych morfiny [1]. W badaniu na mikrosomach komórek wątrobowych wykazano inhibicyjny wpływ wymienionych po-

wyżej benzodwuzepin, a ponadto m.in. tamoksifenu, ketokonazolu, diklofenaku, trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych i karbamazepiny, na aktywność UGT [4, 5]. W kilku badaniach potwierdzono obserwacje kliniczne o addycyjnym efekcie analgezji morfinowej stosowanej w skojarzeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi. W badaniu Ventafriddy i wsp. obserwowano wzrost biodostępności oraz przedłużenie  $t_{1/2}$  morfiny po zastosowaniu skojarzonym morfiny z amitryptyliną i klomipraminą [7, 8]. W badaniu Tighe i wsp. diklofenak podany w dawce 100 mg u pacjentów z bólem pooperacyjnym spowodował zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę o 20% [9]. W innym badaniu nie zaobserwowano istotnego wpływu diklofenaku na biodostępność morfiny [10]. Morfina może natomiast zmieniać biodostępność innych leków. Interesujące obserwacje poczynili Eckhardt i wsp., którzy wykazali wzrost wartości pola pod krzywą gabapentyny o ponad 40%, gdy lek ten był aplikowany 2 godz. po doustnej morfinie. Efekt ten wynika prawdopodobnie z oddziaływania na fazę absorpcji leku. Gabapentyna nie miała natomiast wpływu na farmakokinetykę morfiny [11]. Morfina może też obniżać biodostępność leków chinolowych – trowafloksacyny (36%) i ciprofloksacyny (o ok. 50%). Mechanizm tej interakcji nie został do końca poznany. Sugerowano, że istotną rolę może tu odgrywać zwolnienie motoryki żołądka, jednak brak podobnego efektu w obserwacjach z oksykodonem przeczy takiej koncepcji [12, 13]. Zastosowanie morfiny w skojarzeniu z lekami o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy zwiększa ryzyko głębokiej sedacji, hipotonii, delirium i depresji ośrodka oddechowego. Takie leki, jak m.in. antycholinergiki i antagoniści 5HT<sub>3</sub>, zastosowane łącznie z morfiną



Ryc. 1. Metabolizm morfiny – wpływ aktywatorów i inhibitorów transferazy glukuronylowej (UGT)

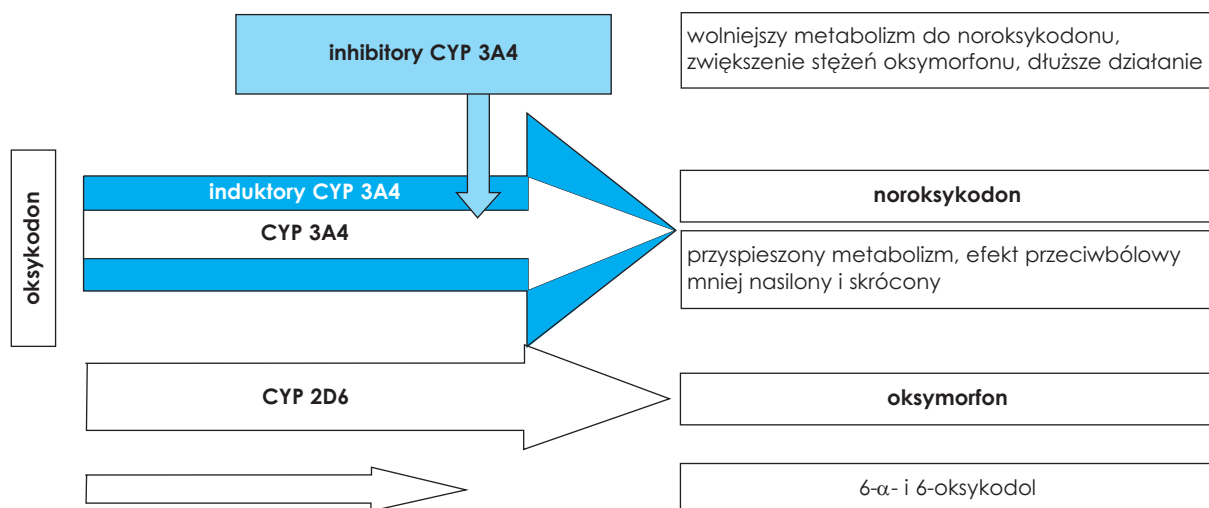
nasilają zaparcia. Ryzyko mioklonii wzrasta przy łącznym stosowaniu morfiny z fenotiazynami, lekami przeciwdepresyjnymi i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

## OKSYKODON

Oksykodon to opioid szeroko stosowany obecnie w wielu krajach. Ma silne właściwości agonistyczne w stosunku do receptora opioidowego  $\mu$  oraz – w odróżnieniu od morfiny – w stosunku do receptora  $\kappa$ .

Stosowany jest najczęściej doustnie w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu. W Polsce zarejestrowane są też ampułki oksykodonu (lek można podawać podskórnie) oraz tabletki zawierające oksykodon i nalokson. Oksykodon jest metabolizowany do dwóch głównych metabolitów – noroksykodonu i oksymorfonu, oraz kilku dalszych – o mniejszym znaczeniu (ryc. 2.). Noroksykodon (> 45%) powstający na drodze *N*-demetylacji z udziałem CYP 3A4 jest nieaktywny. Silne działanie przeciwbólowe (10-krotnie przewyższające morfinę) ma oksymorfon, który stanowi jednak mniej niż 10% metabolitów oksykodonu. Ten ostatni metabolit powstaje przy udziale CYP 2D6. W przeszłości uważano, że oksymorfon – ze względu na występowanie w małych ilościach – nie odgrywa istotnej roli w całkowitym efekcie analgetycznym oksykodonu, jednak badania na ochotnikach, wolnych i szybkich metabolizerach, opublikowane w ostatnich latach wskazują, że udział oksymorfonu w efekcie leku może być istotny, zwłaszcza gdy dochodzi do zwiększenia stężeń w surowicy [14–16]. Oba metabolity podlegają dalszej oksydacji do noroksymorfonu. Oksykodon i metabolity są wydalane z moczem,

w ok. 10% w postaci substancji macierzystej. Taki przebieg metabolizmu i eliminacji wskazuje, że właściwości farmakokinetyczne oksykodonu mogą podlegać modyfikacjom przez indukcję lub inhibicję układu cytochromu P450 (tab. 1.). Zbadania tego zagadnienia podjął się w ostatnich latach zespół Nieminen, Hagelberg i wsp. [17–21]. Badacze ci przeprowadzili obserwacje na ochotnikach z zastosowaniem silnych aktywatorów i inhibitorów CYP 3A4. W badaniu z rifampicyną biodostępność doustnego oksykodonu po 5 dniach regularnego zażywania tego silnego induktora CYP 3A4 była obniżona do 21%, w porównaniu z wartościami kontrolnymi wynoszącymi 69% [17]. Pole pod krzywą obniżyło się o 86%,  $C_{max}$  przyjął wartości trzykrotnie niższe w stosunku do kontroli. W próbie z oksykodonom dożylnym parametry farmakokinetyczne podlegały mniejszym zmianom (spadek AUC o 53%), co wskazuje na istotny wpływ rifampicyny także na frakcję jelitową CYP 3A4. Okres półtrwania uległ skróceniu z 3,8 do 2,3 godz. Mniej nasilony efekt obserwowano u ochotników zażywających przez 14 dni preparat dziurawca, który podobnie jak rifampicyna ma właściwości indukujące obie frakcje CYP 3A4 [18]. Stwierdzono skrócenie  $t_{1/2}$  eliminacji z 3,8 do 3 godz. i obniżenie AUC o 50%. Odwrotne działanie zaobserwowano po rytanawirze i lopinawirze oraz worikonazolu – silnych inhibitorach CYP 3A4 [19, 20]. Leki te zastosowane przez 3 dni przed badaniem spowodowały znaczne zwolnienie przemian metabolicznych oksykodonu do noroksykodonu. Pole pod krzywą stężenia oksykodonu w surowicy wzrosło 2,5–3,5-krotnie, okres półtrwania oksykodonu wydłużył się z 3,5 do 5,6–7,1 godz. [19, 20]. Jednocześnie podczas próby z worikonazolem i lopinawirem zaobserwowano zwiększenie stężeń oksymorfonu, co należy tłumaczyć



Ryc. 2. Metabolizm oksykodonu – wpływ aktywatorów i inhibitorów CYP 3A4

**Tabela.1.** Leki metabolizowane przy udziale CYP 3A4 oraz wybrane inhibitory i induktory tego izoenzymu

<b>Substraty CYP 3A4</b>		
<b>Leki przeciwbólowe:</b> fentanyl, alfentanyl, sufentanyl buprenorfina oksykodon paracetamol <b>Leki przeciwdepresyjne:</b> fluoksetyna paroksetyna wenlafaksyna sertralina citalopram mirtazapina w mniejszym stopniu amitryptylina, klomipramina <b>Leki neuroleptyczne:</b> haloperidol risperidon <b>Leki uspokajające i nasenne:</b> diazepam nitrazepam estazolam alprazolam midazolam klonazepam zolpidem	<b>Antybiotyki:</b> erytromycyna klaritromycyna <b>Leki przeciwgrzybicze:</b> ketokonazol flukonazol itakonazol <b>Leki przeciwartymiczne:</b> digoksyna chinidyna amiodaron lignokaina <b>Blokery kanału wapniowego:</b> nifedypina werapamil amlodypina felodypina diltiazem <b>Inhibitory reduktazy HMG-CoA:</b> simwastatyna lowastatyna <b>Leki przeciwhistaminowe:</b> astemizol loratadyna	<b>Leki antyretrowirusowe:</b> indinawir ritonawir <b>Inhibitory pompy protonowej:</b> omeprazol lanzoprazol pantoprazol <b>Steroidy, preparaty hormonalne:</b> prednizon deksametazon metylprednizolon estradiol testosteron <b>Leki przeciwnowotworowe:</b> tamoksifen taksany cyklofosfamid, ifosfamid doksorubicyna etopozyd winblastyna <b>Inne:</b> karbamazepina warfaryna ondansetron
<b>Inhibitory CYP 3A4</b>		
<b>Antybiotyki:</b> makrolidowe (erytromycyna, klarytromycyna) antybiotyki chinolowe (ciprofloksacyna, norfloksacyna) <b>Leki przeciwgrzybicze:</b> ketokonazol flukonazol itakonazol	<b>Leki przeciwartymiczne:</b> amiodaron chinidyna <b>Blokery kanału wapniowego:</b> nifedypina werapamil amlodypina diltiazem	<b>Leki antyretrowirusowe:</b> ritonawir nelfinawir <b>Leki przeciwnowotworowe:</b> irinotekan tamoksyfen <b>Inne:</b> sok grejpfrutowy* cymetydyna
<b>Induktory CYP 3A4</b>		
<b>Leki przeciwpadaczkowe i barbiturany:</b> fenytoina karbamazepina fenobarbital pentobarbital	<b>Kortykosteroidy:</b> deksametazon <b>Leki antyretrowirusowe:</b> efawirenz newirapina	<b>Inne:</b> rifampicyna dziurawiec

\* hamuje jelitową frakcję CYP 3A4, wpływa na biodostępność leków doustnych

czyć nasileniem przemian z udziałem CYP 2D6 przy jednoczesnej inhibicji *N*-demetylacji. W przypadku ritonawiru nie obserwowano zwiększenia stężeń oksymorfonu, ponieważ lek ten jest także silnym inhibitorem CYP 2D6 (lopinawir wykazuje słabsze właściwości inhibicyjne w stosunku do izoenzymu 2D6). Zahamowanie metabolizmu oksykodonu oraz

zwiększenie stężeń oksymorfonu będą się przekładały na silniejszy efekt leku po zastosowaniu skojarzonym z silnymi inhibitorami, co potwierdzono w omawianych badaniach, poprzez subiektywną ocenę efektów leku przez poddanych badaniu ochotników oraz w doświadczalnych modelach bólu. Mniejszy wpływ na farmakokinetykę oksyko-

donu ma sok grejpfrutowy, zawierający składniki hamujące aktywność frakcji jelitowej CYP 3A4 [21]. Wypijany w ilości 600 ml dziennie przez 5 dni poprzedzających próbę spowodował wzrost biodostępności oksykodonu. Wartości AUC wzrosły o ok. 70%. Oksykodon doustny jest silnym opioidem, najszerzej stosowanym obecnie w leczeniu bólu w krajach rozwiniętych, dlatego brak doniesień o zaobserwowanych w praktyce klinicznej następstwach podobnych interakcji wskazuje, że zmiany właściwości farmakokinetycznych nie powodują (lub bardzo rzadko) zagrożenia szybko rozwijającą się toksycznością. Istnieje retrospektywna praca kazuistyczna wskazująca, że dołączenie worikonazolu mogło spowodować u części chorych takie działania niepożądane, jak senność i wymioty [22]. Podobnie jak w przypadku innych silnych opioidów, należy pamiętać o ryzyku potencjalnych interakcji po zastosowaniu z benzodwazepinami i innymi lekami o działaniu depresyjnym na ośrodek oddechowy [23]. W odróżnieniu od morfiny oksykodon najprawdopodobniej nie wpływa na biodostępność antybiotyków chinolowych, co wykazano na przykładzie gatifloksacyny i lewofloksacyny [24, 25]. W ostatnich latach opublikowano pojedyncze doniesienia opisujące wystąpienie obrazu charakterystycznego dla zespołu serotoninowego u pacjentów leczonych inhibitorami wychwytu serotoniny – fluwoksaminą i sertralina, u których zastosowano oksykodon [26, 27].

## METADON

Metadon jest lekiem o złożonym mechanizmie działania przeciwbólowego. Istotne powinowactwo do receptora opioidowego  $\mu$  wykazuje izomer R, podczas gdy antagonizm do receptorów *N*-metylo-*D*-asparaginowych oraz działanie hamujące na wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny z synapsy stanowi właściwość obu izomerów – R i L.

W związku z szerokim stosowaniem metadonu w terapii uzależnień lek ten jest obecnie poddawany wielu badaniom, które koncentrują się głównie na zagadnieniach dotyczących procesów metabolizmu oraz interakcji z lekami antyretrowirusowymi. Jak wskazują te badania, metabolizm metadonu jest procesem złożonym, zachodzącym z istotnym udziałem kilku enzymów cytochromu P450 – CYP 2B6, CYP 3A4, CYP 2D6 i CYP 2C19 [28, 29], przy czym te dwa pierwsze wydają się odgrywać dominującą rolę. Poprzednio przez wiele lat uważano, że głównym enzymem katalizującym przemianę metadonu do nieaktywnej pochodnej EDDP jest CYP 3A4, przy mniejszym udziale innych enzymów. Taką informację można nadal znaleźć w wielu opracowaniach.

Izoenzym 2B6 [28, 29], ważny także w przemianach m.in. takich leków, jak ketamina i propofol, stanowi do 10% frakcji wątrobowej cytochromu P450. Jest to enzym mało poznany, niewiele wiadomo na temat czynników, które indukują i hamują jego aktywność. Częściowo są to prawdopodobnie te same leki, które modyfikują aktywność CYP 3A4, np. rifampicyna i fenobarbital. Absorpcja metadonu z jelit oraz przenikanie przez barierę krew–mózg są najprawdopodobniej zależne od białka transportującego – glikoproteiny P, co stanowi o możliwości interakcji [30]. Leki, które indukują to białko, np. glikokortykosteroidy lub rifampicyna, powodują mniejszą absorpcję w jelitach i mniej efektywne przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego. Odwrotny efekt wywołują inhibitory glikoproteiny P, np. werapamil i ritonawir. Do leków, które prowadzą do wystąpienia szeregu interakcji z metadonem o charakterze farmakokinetycznym, należą leki antyretrowirusowe. Interakcje te są obecnie systematycznie badane, zgodnie z wymogami amerykańskiej Food and Drug Administration. Wymóg ten wynika z zaobserwowanego wpływu metadonu na stężenia niektórych z tych leków, co wiąże się z ich mniejszą skutecznością (stawudyny i didanozyny) lub zwiększoną toksycznością (zidowudyny – AZT) oraz silnym i nierzadko złożonym indukującym lub hamującym wpływem na enzymy cytochromu P450 [31–34]. Przyspieszenie metabolizmu metadonu przez niektóre z tych leków (np. nelfinawir, efawirenz) może doprowadzić do wystąpienia objawów odstawienia u osób stosujących terapię metadonową. Prowadzone w ostatnich latach badania wskazują, że wzajemne oddziaływania dwóch leków mogą mieć złożony charakter, np. poza przewidywaną na podstawie badań *in vitro* inhibicją jednego enzymu cytochromu P450, ten sam lek może powodować indukcję innego izoenzymu, zaangażowanego w metabolizm badanego leku, a jednocześnie modyfikować inne etapy farmakokinezy, np. eliminację nerkową, jak to się dzieje w przypadku nelfinawiru [32–35]. W badaniach na ochotnikach wykazano istotny inhibicyjny wpływ flukonazolu i worikonazolu na stężenia metadonu, przy czym oddziaływanie to miało charakter stereoselektywny. Wartości AUC izomerów metadonu wzrosły od 35% do 103% [36, 37]. W innych badaniach wykazano hamujący wpływ leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny, takich jak fluwoksamina, fluoksetyna i paroksetyna [38–42]. Najsilniejszy efekt wywołuje pierwszy z tych leków. Obecnie są one jednak stosowane rzadko. Niestety, nie ma badań z nowszymi lekami przeciwdepresyjnymi, ale na podstawie badań doświadczalnych oraz przeprowadzonych z innymi substratami CYP 450 można przypuszczać, że oddziaływanie to jest znacznie słabsze. Rifampi-



cyna (silny induktor wielu enzymów) przyspiesza metabolizm metadonu [32, 33, 43, 44]. Niższe wartości stężeń metadonu u ultraszybkich metabolizerów (choć bez istotności statystycznej) stwierdzone w jednym z badań oraz obserwacja, że dołączenie paroksetyny (silnego inhibitora CYP 2D6) spowodowało zwiększenie stężenia izomeru R metadonu wyłącznie u szybkich (a nie u wolnych) metabolizerów, wskazuje, że izoenzym ten obok CYP 2B6 i 3A4 odgrywa ważną rolę w przemianach metabolicznych metadonu [45, 46]. Inne badania jednocześnie wskazują na inhibicyjny wpływ metadonu na ten izoenzym [47–49].

Nie przeprowadzono badań interakcji metadonu u chorych leczonych z powodu bólu. Istnieją jedynie pojedyncze doniesienia kazuistyczne wskazujące na możliwość znacznego zwolnienia metabolizmu tego opioidu pod wpływem flukonazolu, ciprofloksacyny lub po odstawieniu karbamazepiny [50–52]. Opisano przypadek 60-letniego chorego z rakiem żołądka leczonego stałymi dawkami metadonu (60 mg/dobę), u którego 4 dni po zastosowaniu flukonazolu w dawce 100 mg *i.v.* na dobę wystąpiła depresja oddechowa [50]. U innego chorego z bólem przewlekłym nienowotworowym przyjmującego stałe dawki metadonu 140 mg/dobę od ponad 6 lat dołączenie ciprofloksacyny (inhibitora CYP 3A4 i 1A2) spowodowało wystąpienie głębokiej sedacji, śpiączki i depresji oddechowej [51]. Depresję oddechową opisano też u pacjentki z rakiem płuc i przerzutami do kręgosłupa, która była leczona metadonem we wzrastających dawkach 120–210 mg/dobę, początkowo w skojarzeniu z karbamazepiną (1200 mg/dobę) i gabapentyną. W 11. dobie po odstawieniu karbamazepiny nastąpiła utrata przytomności z depresją oddechową. Przypadek ten wyjaśniano ustaniem indukującego wpływu karbamazepiny na metabolizm metadonu [52]. Należy pamiętać, że doniesienia te nie są poparte badaniem stężeń leku we krwi.

Od dawna wiadomo, że leki alkalizujące sok żołądkowy mogą oddziaływać na metadon poprzez zwiększenie absorpcji. Omeprazol spowodował trzykrotne zwiększenie stężenia opioidu we krwi [53, 54]. Leki zakwaszające mocz powodują zwiększone wydalanie leku z moczem – z kilku do 30% [55]. Choć metadon wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza, nie ma ryzyka wypierania przez inne leki, ponieważ wiązanie to dotyczy głównie kwaśnej alfa-1-glikoproteiny (wzajemne wypieranie ma miejsce w przypadku leków związanych z albuminami).

Podobnie jak w przypadku innych silnych opioidów ważne są interakcje farmakodynamiczne z benzodiazepinami i innymi lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy [56–59]. Należy pamiętać, że z uwagi na długi okres elimina-

cji metadonu ( $t_{1/2}$  8–75 godz.), stan stacjonarny leku przy regularnym dawkowaniu, po zmianie dawki, a także po dołączeniu leku modyfikującego procesy farmakokinetyczne metadonu, ustala się dopiero po upływie kilku, a niekiedy kilkunastu dni. Pacjent leczony metadonem wymaga uważniejszego monitorowania, także ze względu na mniejsze doświadczenie z tym lekiem.

Wykazano, że metadon może spowodować wydłużenie odstępu QT, co przy obecności innych czynników sprzyjających zaburzeniom rytmu serca, np. hipokaliemii, i stosowaniu takich leków, jak haloperidol, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, antagoniści 5HT<sub>3</sub> i ciprofloksacyna, może prowadzić do groźnych zaburzeń rytmu serca [60–64]. Jest to jednak powikłanie bardzo rzadkie. Lekarzom pracującym z pacjentami z zaawansowaną chorobą nowotworową należy zalecić wykonywanie badania EKG przed wprowadzeniem leczenia metadonem i dalszą systematyczną kontrolę. Istnieją pojedyncze doniesienia o wystąpieniu objawów opisywanych jako zespół serotoninowy u chorych leczonych metadonem w skojarzeniu z ciprofloksacyną, sertraliną i wenlafaksyną [65–67].

## BUPRENORFINA

Buprenorfina jest jedynym opioidem o właściwościach częściowego agonisty w stosunku do receptora  $\mu$  oraz antagonisty receptora  $\kappa$  i  $\delta$ . W procesie metabolizmu lek ten podlega glukuronidacji i w ok. 30% N-dealkilacji przy udziale CYP 3A4 do norbuprenorfiny, sprzężanej następnie z kwasem glukuronowym z wytworzeniem buprenorfino-3-glukuronianu. Lek w 70–80% jest wydalany w postaci niezmięnionej przez przewód pokarmowy, 15–25% – w postaci norbuprenorfiny i glukuronianów z moczem. Z takiego przebiegu metabolizmu i eliminacji wynika, że zastosowanie skojarzone buprenorfiny z silnym aktywatorem CYP 3A4 lub transferazy glukuronylowej (1A1, 2B7, 1A3) może spowodować zmniejszenie efektu przeciwbólowego (buprenorfina zostanie szybciej przekształcona do norbuprenorfiny o niskiej aktywności analgetycznej, odpowiadającej ok. 2% siły działania leku macierzystego, lub nieaktywnych metabolitów). Mniej prawdopodobny wydaje się wpływ na nasilenie i wydłużenie efektu leku poprzez inhibicję CYP 3A4, ponieważ jak wspomniano wyżej, tylko ok. 30% leku podlega przemianie na tej drodze, a ponadto lek jest wydalany również w postaci macierzystej cząsteczki. Opublikowane w ostatnich latach wyniki badań potencjalnych interakcji buprenorfiny z lekami antyretrowirusowymi, prowadzone w związku z zastosowaniem tego leku w leczeniu uzależnień, wskazują, że opioid ten jest mało podatny na

oddziaływanie innych leków. W wielu z tych badań nie zaobserwowano zmian farmakokinetyki buprenorfiny pod wpływem leku antyretrowirusowego (nierzadko w analogicznym badaniu z metadonem interakcje zachodziły). W niektórych badaniach z lekami antyretrowirusowymi nastąpiła wprawdzie istotna zmiana parametrów farmakokinetycznych buprenorfiny (np. po ritonawirze i delawirydynie – wzrost AUC odpowiednio o 50% i nawet o 325%), jednak nie wiązało się to z dostrzegalnym wpływem na efekt leku w postaci działań niepożądanych bądź objawów odstawienia. Dotąd tylko w przypadku atazanawiru i atazanawiru/ritonawiru zaobserwowano zwiększenie stężeń buprenorfiny (93%, 67%), a u 3 na 10 badanych ochotników wystąpiła nasilona senność [32–34, 68–71]. Podobną obserwację poczyniono u 3 chorych poddanych terapii uzależnień po dołączeniu atazanawiru z ritonawirem [72]. Analiza badań z lekami antyretrowirusowymi, podobnie jak w przypadku metadonu, wskazuje, że oddziaływanie leków ma charakter bardzo złożony i obejmuje także m.in. wpływ na aktywność innych enzymów cytochromu P450, transferazy glukuronylowej, glikoproteiny P oraz klirens nerkowy. Warto dodać, że nie wykazano wpływu buprenorfiny na stężenia żadnego z badanych leków antyretrowirusowych, co – jak wiemy – ma miejsce w przypadku metadonu [31–34]. Na podstawie badań doświadczalnych na komórkach wątrobowych z fluwoksaminą i fluoksetyną należy przypuszczać, że leki te mogą zwalniać przebieg metabolizmu buprenorfiny, są jednak obecnie stosowane bardzo rzadko [73]. Brakuje badań z nowszymi lekami przeciwdepresyjnymi. Wprawdzie w badaniu doświadczalnym wykazano umiarkowany inhibicyjny wpływ buprenorfiny na aktywność CYP 3A i CYP 2D6, jednak konieczne było zastosowanie stężeń buprenorfiny wielokrotnie przewyższających stężenia terapeutyczne [74, 75]. Podobnie jak w przypadku pozostałych silnych opioidów należy pamiętać o potencjalnych interakcjach farmakodynamicznych z lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy i ośrodek oddechowy [76–78].

## FENTANYL

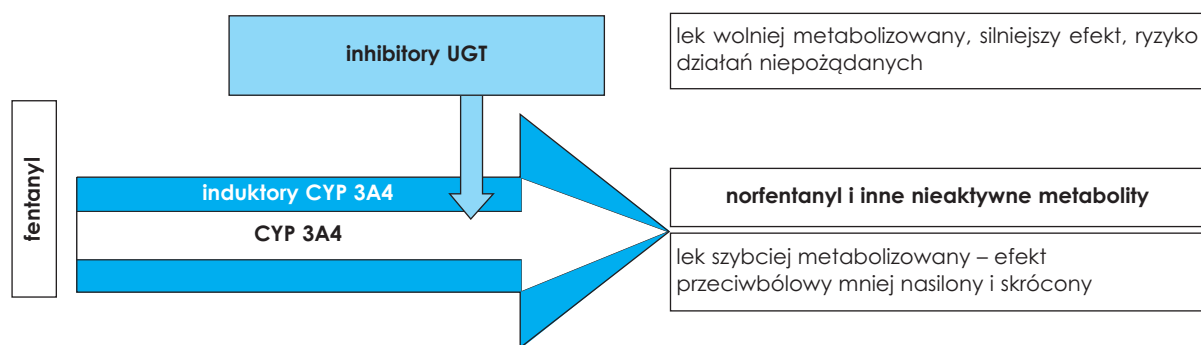
Fentanyl jest agonistą receptora  $\mu$  stosowanym w postaci plastrów przezskórnych, a w ostatnich latach także preparatów przezsłuzówkowych. CYP 3A4 jest głównym enzymem metabolizującym fentanyl do nieaktywnego metabolitu – norfentanylu. Fentanyl i metabolit są wydalane z moczem, w 7–10% w postaci niezmienionej (ryc. 3.). Zgodnie z przesłankami teoretycznymi wszystkie inhibitory i induktory CYP 3A4 cytochromu P450 (tab. 1.) mogą

modyfikować parametry farmakokinetyczne fentanylu, co mogłoby spowodować pogorszenie analgezji lub wystąpienie groźnych dla życia powikłań. Mercadante przedstawił przypadek 67-letniego chorego z bolesnym owrzodzeniem nowotworowym na szyi, leczonego fentanylem przezskórnym w dawce 50  $\mu\text{g}/\text{godz.}$ , u którego 24 godz. po zastosowaniu itrakonazolu wystąpiły objawy zespołu majaczeniowego z pobudzeniem i mioklonie [79]. Opisano depresję oddechową u pacjenta z POChP leczonego z powodu bólów kręgosłupa fentanylem przezskórnym w wysokiej dawce 200  $\mu\text{g}/\text{godz.}$ , w 36 godz. po zastosowaniu klarytromycyny [80]. Znane są też przykłady chorych, u których zaobserwowano zniesienie analgezji pod wpływem rifampicyny [81, 82]. Żadne z tych doniesień kazuistycznych nie zostało jednak poparte badaniami farmakokinetycznymi. Oddzielnego omówienia wymaga przypadek chorego leczonego fentanylem przezskórnym w dawce 50  $\mu\text{g}/\text{godz.}$ , który zmarł w 3. dobie po dołączeniu flukonazolu [83]. Autorzy sugerują, że niekontrolowane zwiększenie stężeń fentanylu pod wpływem inhibitora CYP 3A4 mogło się przyczynić do śmierci chorego, jednak nie można jednoznacznie przyjąć takiego wyjaśnienia, ponieważ chory przyjmował jednocześnie szereg innych leków, w tym oksazepam i zolpidem, a ponadto badanie krwi przeprowadzono pośmiertnie, więc nie jest ono w pełni miarodajne. Badania doświadczalne z fentanylem wskazują na umiarkowany wpływ leków modyfikujących aktywność izoenzymu CYP 3A4 na parametry farmakokinetyczne fentanylu. Ibrahim i wsp. tłumaczą ten fakt wysokim współczynnikiem ekstrakcji tego leku, który determinuje większą zależność właściwości farmakokinetycznych leku od przepływu wątrobowego niż od aktywności cytochromu P450. W swoim badaniu Ibrahim i wsp. wykazali znacznie silniejszy wpływ troleandomycyny (silnego inhibitora CYP 3A4) na alfentanyl (lek o niskim współczynnikiem ekstrakcji) w porównaniu z fentanylem (obniżenie klirensu odpowiednio o 88% i 39%) [84]. W innych badaniach obserwowano obniżenie klirensu dożylnego fentanylu o 16% i 23% po podaniu (odpowiednio) flukonazolu i worikonazolu [85]. Okres półtrwania fentanylu nie uległ zmianie. Istotnych interakcji nie zaobserwowano w badaniu z innym lekiem azolowym – itrakonazolem [86]. Obniżenie klirensu fentanylu o 67% i bardzo istotne wydłużenie czasu eliminacji leku z 9,5 do 20 godz. (czemu odpowiadał wzrost wartości AUC o ok. 80%) zaobserwowano natomiast w badaniu z ritonawirem, który, jak wiadomo, ma silne właściwości inhibicyjne wobec CYP 3A4 [87]. Kharasch i wsp. przeprowadzili badanie z preparatem przezsłuzówkowym fentanylu, oceniając wpływ rifampicyny (induktora CYP 3A4), troleandomycyny (inhibitora frakcji jeli-

towej i wątrobowej CYP 3A4) i soku grejpfrutowego (inhibitora frakcji jelitowej CYP 3A4). Stwierdzono, że środki te nie wpływają w sposób istotny na parametry ważne w przypadku preparatu przeznaczonego do stosowania interwencyjnego, tzn. stężenie maksymalne oraz czas uzyskania tego stężenia [88]. Z kolei rifampicyna i troleandomycyna istotnie zmieniły czas eliminacji fentanylu i długość jego działania. Wartości AUC obniżyły się ponad 2,5-krotnie pod wpływem rifampicyny, a wzrosły prawie dwukrotnie po podaniu troleandomycyny [88]. Spożycie soku grejpfrutowego miało minimalny wpływ na wartości stężeń podanego przezskórnego fentanylu, co jest zrozumiałe, ponieważ sok z grejpfruta modyfikuje wyłącznie metabolizm leku w ścianie jelit. W tym wypadku odnosiłoby się do niewielkiej części leku, która została połknięta ze śliną. Podobnie jak w przypadku innych silnych opioidów, ważne są interakcje z lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy i ośrodek oddechowy. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego przeciwwskazane jest łączne stosowanie fentanylu i inhibitorów MAO ze względu na ryzyko groźnych dla życia objawów przypominających zespół serotoninowy. W ostatnich latach opublikowano doniesienia o wystąpieniu objawów zespołu serotoninowego po zastosowaniu skojarzonym fentanylu z lekami z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny [89–92]. U chorej z zespołem mielodysplastycznym leczonej przewlekłe stałymi dawkami citalopramu z powodu depresji w ciągu 24 godz. po zastosowaniu fentanylu przezskórnego w dawce 25 µg/godz. wystąpiły objawy pogłębiającego się splątania, pobudzenia, drżenia kończyn górnych, hiperrefleksji, mioklonii, niestabilny chód i tachykardia. Wszystkie te objawy ustąpiły w ciągu 36 godz. po odklejeniu plastra z fentanylem [89]. Podobne objawy wystąpiły u chorych leczonych paroksetyną, sertralina i escitalopramem, u których do zabiegu diagnostycznego lub okołoperacyjnie zastosowano fentanyl dożylny [90–92].

## UWAGI KOŃCOWE

Jak podkreślano wielokrotnie, wiedza na temat potencjalnych interakcji jest bardzo fragmentaryczna. Obecnie przeprowadzane są niemal wyłącznie badania nowych preparatów, co wynika z wymogów stawianych przez instytucje nadzorujące proces wprowadzania środków farmaceutycznych. Badania z preparatami antyretrowirusowymi, buprenorfiną i metadonem pozwoliły zrozumieć, że interakcje między dwoma lekami mogą mieć bardzo złożony charakter. Efekt końcowy może być odmienny od oczekiwanego, ponieważ np. poza znaną wcześniej inhibicją jednego kluczowego enzymu, następuje stymulacja innego, nasilenie eliminacji leku, zablokowanie białka transportującego itd. Dotychczasowe badania wskazują także, że o potencjalnych interakcjach nie można wnioskować na podstawie efektów leku o podobnej budowie i właściwościach, ponieważ nierzadko leki takie różnią się istotnie pod względem interakcji. Z badaniami w warunkach *in vitro* związane jest istotne ograniczenie wynikające m.in. z faktu, że przeprowadza się je często z zastosowaniem stężeń leku znacznie przekraczających stężenia kliniczne, a dodatkowo nie uwzględnia się tu efektu aktywnych metabolitów. Badania farmakokinetyczne na zwierzętach mogą być z kolei nieprzydatne z powodu odmiennego przebiegu metabolizmu badanych leków u zwierząt. W badaniach na ochotnikach przeprowadza się najczęściej obserwacje z zastosowaniem pojedynczej, nierzadko niższej (ze względu na bezpieczeństwo) dawki opioidu. Poza tym obserwacja procesów zachodzących u młodych, zdrowych osób nie zawsze właściwie obrazuje przebieg podobnych procesów u starszych pacjentów, obciążonych szeregiem chorób. Badania przeprowadza się z wykorzystaniem leku – wzorcowego inhibitora lub induktora układu enzymatycznego, obecnie w praktyce rzadko stosowanego. Lek nowsze z reguły słabiej ingerują w procesy farmakokinetyczne drugiego leku, stąd interakcje (poza sytuacja-



Ryc. 3. Metabolizm fentanylu – wpływ aktywatorów i inhibitorów CYP 3A4



mi szczególnymi) są mniej prawdopodobne. Badania kliniczne interakcji opioidów przeprowadzane są u pacjentów z bólem okołoperacyjnym oraz u osób uzależnionych od środków narkotycznych, otrzymujących metadon lub buprenorfinę. Poza bardzo nielicznymi doniesieniami klinicznymi nie ma badań farmakokinetyki opioidów w grupie chorych na nowotwór. Jest to zrozumiałe i wynika z ograniczeń zarówno metodologicznych, jak i etycznych. Optymalne badanie np. wpływu na izoenzymy cytochromu P450 powinno być przeprowadzone przed włączeniem drugiego badanego leku oraz w okresie po uzyskaniu stanu stacjonarnego, co oznaczałoby konieczność „zamrożenia zleceń” na okres kilku, a nawet kilkunastu dni. Jest to oczywiście w praktyce niemożliwe. Musimy się zatem opierać na badaniach, które tylko częściowo przedstawiają obraz rzeczywistych relacji między lekami u chorych w opiece paliatywnej. Poza pogłębianiem wiedzy na ten temat powinniśmy nasze doświadczenie budować na codziennej uważnej obserwacji.

## PIŚMIENNICTWO

- Donnelly S, Davis MP, Walsh D i wsp. Morphine in cancer pain management: a practical guide. *Support Care Cancer* 2002; 10: 13-35.
- Glare P. Morphine. W: Opioids in cancer pain. Davis M, Glare P, Hardy J (red.). Oxford University Press, Oxford 2005; 91-120.
- Takeda S, Ishii Y, Iwanaga M, Mackenzie PI, Nagata K, Yamazoe Y, Oguri K, Yamada H. Modulation of UDP-glucuronosyltransferase function by cytochrome P450: evidence for the alteration of UGT2B7-catalyzed glucuronidation of morphine by CYP3A4. *Mol Pharmacol* 2005; 67: 665-672.
- Takeda S, Kitajima Y, Ishii Y, Nishimura Y, Mackenzie PI, Oguri K, Yamada H. Inhibition of UDP-glucuronosyltransferase 2B7-catalyzed morphine glucuronidation by ketoconazole: dual mechanisms involving a novel noncompetitive mode. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 1277-1282.
- Hara Y, Nakajima M, Miyamoto K, Yokoi T. Morphine glucuronosyltransferase activity in human liver microsomes is inhibited by a variety of drugs that are co-administered with morphine. *Drug Metab Pharmacokinet* 2007; 22: 103-112.
- Cloyd JC, Rummel RP. Antiepileptic drug pharmacokinetics and interactions: impact on treatment of epilepsy. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 139S-151S.
- Glare PA, Walsh TD. Clinical pharmacokinetics of morphine. *Ther Drug Monit* 1991; 13: 1-23. Review.
- Ventafridda V, Ripamonti C, De Conno F, Bianchi M, Pazzucconi F, Panerai AE. Antidepressants increase bioavailability of morphine in cancer patients. *Lancet* 1987; 1: 1204.
- Tighe KE, Webb AM, Hobbs GJ. Persistently high plasma morphine-6-glucuronide levels despite decreased hourly patient-controlled analgesia morphine use after single-dose diclofenac: potential for opioid-related toxicity. *Anesth Analg* 1999; 88: 1137-1142.
- De Conno F, Ripamonti C, Bianchi M, Ventafridda V, Panerai AE. Diclofenac does not modify morphine bioavailability in cancer patients. *Pain* 1992; 48: 401-402.
- Eckhardt K, Ammon S, Hofmann U, Riebe A, Gugeler N, Mikus G. Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2000; 91: 185-191.
- Vincent J, Hunt T, Teng R i wsp. The pharmacokinetic effects of coadministration of morphine and trovafloxacin in healthy subjects. *Am J Surg* 1998; 176 (6A Suppl): 32S-38S.
- Morran C, McArdle C, Pettitt L, Sleight D, Gemmell C, Hichens M, Felmingham D, Tillotson G. Pharmacokinetics of orally administered ciprofloxacin in abdominal surgery. *Am J Med* 1989; 30: 86S-88S.
- Zwisler ST, Enggaard TP, Noehr-Jensen L i wsp. The hypoalgesic effect of oxycodone in human experimental pain models in relation to the CYP2D6 oxidation polymorphism. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 104: 335-344.
- Samer CF, Daali Y, Wagner M i wsp. The effects of CYP2D6 and CYP3A activities on the pharmacokinetics of immediate release oxycodone. *Br J Pharmacol* 2010; 160: 907-918.
- Samer CF, Daali Y, Wagner M i wsp. Genetic polymorphisms and drug interactions modulating CYP2D6 and CYP3A activities have a major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety. *Br J Pharmacol* 2010; 160: 919-930.
- Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI i wsp. Rifampin greatly reduces the plasma concentrations of intravenous and oral oxycodone. *Anesthesiology* 2009; 110: 1371-1378.
- Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI i wsp. St John's wort greatly reduces the concentrations of oral oxycodone. *Eur J Pain* 2010; 14: 854-859.
- Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI i wsp. Oxycodone concentrations are greatly increased by the concomitant use of ritonavir or lopinavir/ritonavir. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 977-985.
- Hagelberg NM, Nieminen TH, Saari TI i wsp. Voriconazole drastically increases exposure to oral oxycodone. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 263-271.
- Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI i wsp. Grapefruit Juice Enhances the Exposure to Oral Oxycodone. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010; 107: 782-788.
- Watanabe M, Homma M, Momo K i wsp. Effects of voriconazole co-administration on oxycodone-induced adverse events: a case in the retrospective survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 8 (in press).
- Burrows DL, Hagarhorn AN, Harlan GC i wsp. A fatal drug interaction between oxycodone and clonazepam. *J Forensic Sci* 2003; 48: 683-686.
- Grant EM, Nicolau DR, Nightingale C, Quintiliani R. Minimal interaction between gatifloxacin and oxycodone. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 928-932.
- Grant EM, Zhong M, Fitzgerald JF i wsp. Lack of interaction between levofloxacin and oxycodone: pharmacokinetics and drug disposition. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 206-9.
- Karunatilake H, Buckley NA. Serotonin syndrome induced by fluvoxamine and oxycodone. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 155-157. Epub 2005 Dec 20.
- Rosebraugh CJ, Flockhart DA, Yasuda SU i wsp. Visual hallucination and tremor induced by sertraline and oxycodone in a bone marrow transplant patient. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 224-227.
- Kharasch ED, Bedynek PS, Park S i wsp. Mechanism of ritonavir changes in methadone pharmacokinetics and pharmacodynamics: I. Evidence against CYP3A mediation of methadone clearance. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 497-505.
- Totah RA, Sheffels P, Roberts T i wsp. Role of CYP2B6 in stereoselective human methadone metabolism. *Anesthesiology* 2008; 108: 363-374.
- Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D, Walker A, Bedynek PS. Methadone pharmacokinetics are independent of cytochrome P4503A (CYP3A) activity and gastrointestinal drug transport: insights from methadone interactions with ritonavir/indinavir. *Anesthesiology* 2009; 110: 660-672.
- McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland G i wsp. Effect of opioid dependence pharmacotherapies on zidovudine disposition. *Am J Addict* 2001; 10: 296-307.

32. McCance-Katz EF, Mandell TW. Drug interactions of clinical importance with methadone and buprenorphine. *Am J Addict* 2010; 19: 2-3.
33. McCance-Katz EF, Sullivan LE, Nallani S. Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: a review. *Am J Addict* 2010; 19: 4-16.
34. Gruber VA, McCance-Katz EF. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010; 7: 152-160.
35. Kharasch ED, Walker A, Whittington D, Hoffer C, Bedynek PS. Methadone metabolism and clearance are induced by nelfinavir despite inhibition of cytochrome P4503A (CYP3A) activity. *Drug Alcohol Depend* 2009; 101: 158-168.
36. Cobb MN, Desai J, Brown LS, Zannikos PN, Rainey PM. The effect of fluconazole on the clinical pharmacokinetics of methadone. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 655-662.
37. Liu P, Foster G, Labadie R i wsp. Pharmacokinetic interaction between voriconazole and methadone at steady state in patients on methadone therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 110-118.
38. Bertschy G, Baumann P, Eap CB i wsp. Probable metabolic interaction between methadone and fluvoxamine in addict patients. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 42-45.
39. Bertschy G, Eap CB, Powell K, Baumann P. Fluoxetine addition to methadone in addicts: pharmacokinetic aspects. *Ther Drug Monit* 1996; 18: 570-572.
40. Iribarne C, Picart D, Dréano Y, Berthou F. In vitro interactions between fluoxetine or fluvoxamine and methadone or buprenorphine. *Fundam Clin Pharmacol* 1998; 2: 194-199.
41. Bomsien S, Aderjan R, Mattern R, Skopp G. Effect of psychotropic medication on the in vitro metabolism of buprenorphine in human cDNA-expressed cytochrome P450 enzymes. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 639-643.
42. Bomsien S, Skopp G. An in vitro approach to potential methadone metabolic-inhibition interactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 821-827.
43. Kreek MJ, Garfield JW, Gutjahr CL, Giusti LM. Rifampin-Induced Methadone Withdrawal. *N Engl J Med* 1976; 294: 1104-1106.
44. le Polain de WB. Interaction between rifampicin and methadone. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 403.
45. Begré S, von Bardeleben U, Ladewig D i wsp. Paroxetine increases steady-state concentrations of (R)-methadone in CYP2D6 extensive but not poor metabolizers. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 211-215.
46. Eap CB, Broly F, Mino A, et al. Cytochrome P4502D6 genotype and methadone steady-state concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 21: 229-234.
47. Maany I, Dhopes V, Arndt IO i wsp. Increase in desipramine serum levels associated with methadone treatment. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1611-1613.
48. Kosten T, Gawin FH, Nelson JC i wsp. Evidence for altered desipramine disposition in methadone-maintained patients treated for cocaine abuse. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1990; 16: 329-336.
49. Wu D, Otton SV, Sproulee BA i wsp. Inhibition of human cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) by methadone. *BR J Clin Pharmacol* 1993; 35: 30-34.
50. Tarumi Y, Pereira J, Watanabe S. Methadone and fluconazole: respiratory depression by drug interaction. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 148-153.
51. Herrlin K, Segerdahl M, Gustafsson LL, Kalso E. Methadone, ciprofloxacin, and adverse drug reactions. *Lancet* 2000; 356: 2069-2070.
52. Benítez-Rosario MS, Martín AS, Gómez-Ontanón E, Feria M. Methadone-induced respiratory depression after discontinuing carbamazepine administration. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 99-100.
53. de Castro J, Aguirre C, Rodríguez-Sasiain JM i wsp. The effect of changes in gastric pH induced by omeprazole on the absorption and respiratory depression of methadone. *Bio-pharm Drug Dispos* 1996; 17: 551-563.
54. Carlos MA, Du Souich P, Carlos R, Suarez E, Lukas JC, Calvo R. Effect of omeprazole on oral and intravenous RS-methadone pharmacokinetics and pharmacodynamics in the rat. *J Pharm Sci* 2002; 91: 1627-1638.
55. Bellward GD, Warren PM, Howald W i wsp. Methadone maintenance: effect of urinary pH on renal clearance in chronic high and low doses. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: 92-99.
56. Rogers WO, Hall MA, Brissie RM, Robinson CA. Detection of alprazolam in three cases of methadone/benzodiazepine overdose. *J Forensic Sci* 1997; 42: 155-156.
57. White JM, Irvine RJ. Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction* 1999; 94: 961-972. Review.
58. Lintzeris N, Mitchell TB, Bond A i wsp. Interactions on mixing diazepam with methadone or buprenorphine in maintenance patients. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 274-283.
59. Lintzeris N, Nielsen S. Benzodiazepines, methadone and buprenorphine: interactions and clinical management. *Am J Addict* 2010; 19: 59-72.
60. Krantz MJ, Kutinsky IB, Robertson AD, Mehler PS. Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsades de pointes. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 802-805.
61. Nair MK, Patel K, Starer PJ. Ciprofloxacin-induced torsades de pointes in a methadone-dependent patient. *Addiction* 2008; 103: 2062-2064.
62. Stringer J, Welsh C, Tommasello A. Methadone-associated QT interval prolongation and torsades de pointes. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 825-833.
63. Hanon S, Seewald RM, Yang F i wsp. Ventricular arrhythmias in patients treated with methadone for opioid dependence. *J Interv Card Electrophysiol* 2010; 28: 19-22.
64. Reddy S, Hui D, Osta BEI i wsp. The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: a prospective pilot study. *Journal of Palliative Medicine* 2010; 13/1: 33-38.
65. Bush E, Miller C, Friedman I. A case of serotonin syndrome and mutism associated with methadone. *J Palliat Med* 2006; 9: 1257-1259.
66. Martinez TT, Martinez DN. A case of serotonin syndrome associated with methadone overdose. *Proc West Pharmacol Soc* 2008; 51: 42-44.
67. Lee J, Franz L, Goforth HW. Serotonin syndrome in a chronic-pain patient receiving concurrent methadone, ciprofloxacin, and venlafaxine. *Psychosomatics* 2009; 50: 638-639.
68. Bruce RD, McCance-Katz E, Kharasch ED, Moody DE, Morse GD. Pharmacokinetic interactions between buprenorphine and antiretroviral medications. *Clin Infect Dis* 2006; 15 Suppl 4: S216-223. Review.
69. McCance-Katz EF, Moody DE, Morse GD i wsp. Interactions between buprenorphine and antiretrovirals. I. The nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors efavirenz and delavirdine. *Clin Infect Dis* 2006; 43 Suppl 4: S224-234.
70. McCance-Katz EF, Moody DE, Smith PF i wsp. Interactions between buprenorphine and antiretrovirals. II. The protease inhibitors nelfinavir, lopinavir/ritonavir, and ritonavir. *Clin Infect Dis* 2006; 43 Suppl 4: S235-246.
71. McCance-Katz EF, Moody DE, Morse GD i wsp. Interaction between buprenorphine and atazanavir or atazanavir/ritonavir. *Drug Alcohol Depend* 2007 1;91: 269-278.
72. Bruce RD, Altice FL. Three case reports of a clinical pharmacokinetic interaction with buprenorphine and atazanavir plus ritonavir. *AIDS* 2006; 21; 20: 783-784.

73. Iribarne C, Picart D, Dréano Y, Berthou F. In vitro interactions between fluoxetine or fluvoxamine and methadone or buprenorphine. *Fundam Clin Pharmacol* 1998; 2: 194-199.
74. Umehara K, Shimokawa Y, Miyamoto G. Inhibition of human drug metabolizing cytochrome P450 by buprenorphine. *Biol Pharm Bull* 2002; 25: 682-685.
75. Zhang W, Ramamoorthy Y, Tyndale RF, Sellers EM. Interaction of buprenorphine and its metabolite norbuprenorphine with cytochromes p450 in vitro. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 768-772.
76. Lintzeris N, Mitchell TB, Bond A i wsp. Interactions on mixing diazepam with methadone or buprenorphine in maintenance patients. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 274-283.
77. Lintzeris N, Nielsen S. Benzodiazepines, methadone and buprenorphine: interactions and clinical management. *Am J Addict* 2010; 19: 59-72.
78. Reynaud M, Petit G, Potard D, Courty P. Six deaths linked to concomitant use of buprenorphine and benzodiazepines. *Addiction* 1998; 93: 1385-1392.
79. Mercadante S, Villari P, Ferrera P. Itraconazole-fentanyl interaction in a cancer patient. *J Pain Symptom Manage* 2002; 3: 284-286.
80. Horton R and Barber C. Opioid-induced respiratory depression resulting from transdermal fentanyl-clarithromycin drug interaction in a patient with advanced COPD. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37: e2-5.
81. Morii H, Chiba M, Konishi H, Endo Y, Yamaji A. Failure of pain control using transdermal fentanyl during rifampicin treatment. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33: 5-6.
82. Takane H, Nosaka A, Wakushima H, Hosokawa K, Ieiri I. Rifampin reduces the analgesic effect of transdermal fentanyl. *Ann Pharmacother*. 2005 Dec;39(12):2139-40. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 2139-2140.
83. Hallberg P, Martén L, Wadelius M. Possible fluconazole-fentanyl interaction-a case report. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 491-492.
84. Ibrahim AE, Feldman J, Karim A, Kharasch ED. Simultaneous assessment of drug interactions with low- and high-extraction opioids: application to parecoxib effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 2003; 98: 853-861.
85. Saari TI, Laine K, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 25-30.
86. Palkoma VJ, Neuvonen PJ, Olkkola KT. The Cyp 3A4 inhibitor itraconazole has no effect on the pharmacokinetics of i.v. fentanyl. *Br J Anaesth* 1998; 4: 598-600.
87. Olkkola KT, Palkama VJ, Neuvonen PJ. Ritonavir's role in reducing fentanyl clearance and prolonging its half-life. *Anesthesiology* 1999; 3: 681-685.
88. Kharasch ED, Whittington D, Hoffer C. Influence of hepatic and intestinal cytochrome P4503A activity on the acute disposition and effects of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 2004;101: 729-737.
89. Ailawadhi S, Sung KW, Carlson LA, Baer MR. Serotonin syndrome caused by interaction between citalopram and fentanyl. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 199-202.
90. Alkhatib AA, Peterson KA, Tuteja AK. Serotonin syndrome as a complication of fentanyl sedation during esophagogastroduodenoscopy. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 215-216.
91. Kirschner R, Donovan JW. Serotonin syndrome precipitated by fentanyl during procedural sedation. *J Emerg Med* 2010; 38: 477-480.
92. Rang ST, Field J, Irving C. Serotonin toxicity caused by an interaction between fentanyl and paroxetine. *Can J Anaesth* 2008; 55: 521-525.