

ARTYKUŁ POGŁĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 04.02.2013 • Poprawiono/Corrected: 25.02.2013 • Zaakceptowano/Accepted: 26.02.2013

© Akademia Medycyny

Niekorzystne interakcje leków przeciwpadaczkowych i przeciwdepresyjnych stosowanych w leczeniu bólu

Adverse interactions of antiepileptic drugs and antidepressants used in the treatment of pain

Jarosław Woron^{1,2}, Iwona Filipczak-Bryniarska¹, Jerzy Wordliczek¹, Jan Dobrogowski³

¹ Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków

² Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków

³ Zakład Badania i Leczenia Bólu, Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków



Streszczenie

W farmakoterapii bólu coraz częściej jako koanalgetyki stosowane są leki przeciwpadaczkowe i przeciwdepresyjne. W praktyce klinicznej mogą one wchodzić w niekorzystne interakcje z innymi lekami, a konsekwencją tych interakcji może być zmniejszenie skuteczności leczenia oraz wzrost ryzyka występowania działań niepożądanych. W pracy przedstawiono najistotniejsze w praktyce klinicznej interakcje leków przeciwpadaczkowych i przeciwdepresyjnych stosowanych w leczeniu bólu. *Anestezjologia i Ratownictwo 2013; 7: 94-99.*

Słowa kluczowe: farmakoterapia bólu, koanalgetyki, interakcje leków

Abstract

The pain medication more often as co-analgesics are used antiepileptic drugs and antidepressants. In clinical practice, they may come to adverse interactions with other drugs, and the consequence of these interactions can be reduced efficacy and increased risk of adverse events. The paper presents the most important interactions in clinical practice, antidepressant and antiepileptic drugs used in pain pharmacotherapy to treat pain. *Anestezjologia i Ratownictwo 2013; 7: 94-99.*

Keywords: pain pharmacotherapy, co-analgesics, drug interactions

Zapewnienie pacjentowi skutecznej i równocześnie bezpiecznej farmakoterapii bólu stanowi jedno z istotniejszych wyzwań medycyny klinicznej. Obecnie w leczeniu bólu stosowana jest politerapia, stąd też wynika konieczność znajomości interakcji pomiędzy równocześnie stosowanymi lekami oraz konieczność prewencji niekorzystnych interakcji leków w leczeniu

farmakologicznym bólu. Niekorzystne interakcje leków, z jakimi spotykamy się w praktyce klinicznej mogą powodować zmniejszenie skuteczności oraz wzrost ryzyka występowania polekowych działań niepożądanych, które w sposób bezpośredni przekładają się na zmniejszenie zdyscyplinowania pacjenta (compliance), co - jak wskazują badania epidemiologiczne

- ma zasadnicze znaczenie dla skuteczności leczenia, w szczególności chorób przewlekłych. Interakcje leków, z jakimi spotykamy się w praktyce, mogą mieć mechanizm farmakokinetyczny, farmakodynamiczny, ale także mogą być związane z sumowaniem działań niepożądanych stosowanych równocześnie leków. Interakcje farmakokinetyczne wynikają z wzajemnego wpływu leków na ich uwalnianie z postaci farmaceutycznej, wchłanianie, dystrybucję, metabolizm oraz eliminację. W szczególności interakcje farmakokinetyczne dotyczą metabolizmu leków przy udziale izoenzymów cytochromu P450, co ma szczególne znaczenie w przypadku stosowania leków przeciwpadaczkowych oraz przeciwdepresyjnych, także w farmakoterapii bólu.

Z kolei interakcje farmakodynamiczne, są skorelowane z mechanizmem działania leków i nierzadko antagonizowaniem działania, jak i zmianą profilu terapeutycznego i profilu bezpieczeństwa.

Leki przeciwpadaczkowe są metabolizowane, jak i mogą wpływać na aktywność izoenzymów cytochromu P450, który uczestniczy w metabolizmie znacznej liczby leków stosowanych w terapii wielu schorzeń [1].

Obowiązujące standardy dotyczące farmakoterapii bólu powinny być każdorazowo, indywidualnie modyfikowane w grupach pacjentów, u których - oprócz dolegliwości bólowych - współistnieją inne schorzenia, wymagające przewlekłego przyjmowania leków, a zatem w sytuacji, gdy istnieje ryzyko niekorzystnych interakcji pomiędzy stosowanymi lekami. W wyborze leku należy kierować się nie tylko skutecznością, ale także należy uwzględnić profil bezpieczeństwa stosowanego leku.

Metabolizm leków przeciwpadaczkowych stosowanych jako koanalgetyki oraz ich wpływ na aktywność izoenzymów cytochromu P450 przedstawiono w tabeli 1 [2].

Tabela 1. Wpływ leków przeciwpadaczkowych na izoenzymy cytochromu P450

Table 1. Effects of antiepileptic drugs on cytochrome P450

Lek	Metabolizm	Izoenzym hamowany przez lek	Izoenzym indukowany przez lek
Karbamazepina	CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP1A2		CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19
Etosuksymid	CYP3A4		
Felbamat	CYP3A4, CYP2E1	CYP2C19	CYP3A4
Gabapentyna	Wydalana w postaci niezmięnionej z moczem		
Lamotrygina	Wydalana niezmięniowana z moczem		
Levetiracetam	Hydroliza niezależna od P450		
Metsuksymid	CYP3A4		
Okskarbazepina	CYP3A4	CYP2C19	
Fenobarbital	CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, w 25% wydalany niezmięniowany z moczem	CYP3A4	CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2
Fenytoina	CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1		CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19
Prymidon	CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, w 25% wydalany niezmięniowany z moczem		CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2
Tiagabina	CYP3A4	CYP2D6	
Topiramát	W 70% wydalany niezmięniowany z moczem		może zmniejszać poziom etynyloestradolu w surowicy krwi
Walproinian	CYP2C9, CYP2C19, CYP2A6	CYP2D6, CYP2C9, hydroksylaza epoksydowa	
Wigabatryna	Wydalana niezmięniowana z moczem		zmniejsza poziom fenytoiny w surowicy w nieznanym mechanizmie
Zonisamid	CYP3A4		

Interakcje karbamazepiny

Karbamazepina jest metabolizowana przy udziale czterech izoenzymów cytochromu P450 (tabela 1) i dlatego leki, które mają zdolność do hamowania i indukcji wymienionych izoenzymów będą wpływały na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku.

- Interakcje karbamazepiny z innymi lekami przeciwpadaczkowymi
- Lamotrygina może zwiększać stężenie w surowicy karbamazepiny na skutek hamowania aktywności hydrolazy epoksydowej. Z kolei karbamazepina skraca okres półtrwania lamotryginy z 24 do 15

godzin. Podobnie jak lamotrygina, także remacemid może zwiększać stężenie karbamazepiny o 20-30%.

- Kwas walproinowy może wydłużać okres półtrwania epoksydu karbamazepiny poprzez redukcję jego klirensu. Karbamazepina zwiększa klirens kwasu walproinowego, najprawdopodobniej poprzez indukcję procesów odpowiedzialnych za wydalanie kwasu walproinowego. Łączne stosowanie wigabatryny i karbamazepiny zwiększa stężenie w surowicy tej ostatniej.
- Karbamazepina skraca o około 50% okres półtrwania zonisamidu.

Tabela 2. Interakcje karbamazepiny z lekami przeciwpsychotycznymi

Table 2. Interactions of carbamazepine with antipsychotics

Lek przeciwpsychotyczny wchodzący w interakcje z karbamazepiną	Kliniczny skutek interakcji
Haloperidol	zmniejszenie stężenia haloperidolu w surowicy, nasilenie objawów psychozy; zmniejszenie stężenia karbamazepiny w surowicy krwi
Klozapina	zwiększenie stężenia klozapiny w surowicy krwi, wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych
Aripiprazol	zmniejszenie stężenia aripirazolu w surowicy nawet do 70%, ograniczenie skuteczności terapeutycznej
Ziprasidon	zmniejszenie stężenia ziprasidonu w surowicy, zmniejszenie skuteczności klinicznej
Olanzapina	zmniejszenie stężenia olanzapiny w surowicy, ograniczenie efektu terapeutycznego
Risperidon	zmniejszenie stężenia risperidonu i jego metabolitu w surowicy krwi, zmniejszenie skuteczności terapeutycznej

Tabela 3. Interakcje karbamazepiny z innymi grupami leków

Table 3. Carbamazepine interactions with other classes of drugs

Lek/grupa leków	Kliniczne konsekwencje interakcji z karbamazepiną
Benzodiazepiny: alprazolam, klonazepam, klorazepat, diazepam, midazolam	zmniejszenie stężenia leku macierzystego i jego metabolitu w surowicy krwi, zmniejszenie skuteczności terapeutycznej
Leki przeciwdepresyjne: mitytrylina, klomipramina, imipramina, mianseryna	przyspieszenie metabolizmu leków przeciwdepresyjnych, zmniejszenie skuteczności terapeutycznej
Cyklosporyna	indukcja metabolizmu cyklosporyny poprzez indukcję CYP3A4, zmniejszenie skuteczności klinicznej
Warfaryna	indukcja metabolizmu warfaryny, zmniejszenie skuteczności przeciwzakrzepowej
Antagoniści wapnia: diltiazem, werapamil	zahamowanie metabolizmu karbamazepiny, wzrost neurotoksyczności
Antybiotyki makrolidowe: erytromycyna, klarytromycyna	zahamowanie metabolizmu karbamazepiny, wzrost neurotoksyczności
Danazol	zahamowanie metabolizmu karbamazepiny, wzrost neurotoksyczności
Doksycyklina	skrócenie okresu półtrwania doksycykliny, zmniejszenie skuteczności antybakteryjnej
Itrakonazol, worikonazol	przyspieszenie metabolizmu leków przeciwgrzybiczych, zmniejszenie skuteczności terapeutycznej

Tabela 4. Interakcje farmakokinetyczne okskarbazepiny
Table 4. Pharmacokinetic interactions of oxcarbazepine

Lek/grupa leków wchodzących w interakcje z okskarbazepiną	Wynik interakcji
Fenytoina	zwiększenie stężenia w surowicy, wzrost ryzyka działań niepożądanych
Fenobarbital	zwiększenie stężenia w surowicy, wzrost ryzyka działań niepożądanych
Karbamazepina	zmniejszenie stężenia w surowicy, redukcja efektu terapeutycznego
Lamotrygina	zmniejszenie stężenia w surowicy, redukcja efektu terapeutycznego
Doustne środki antykoncepcyjne	indukcja metabolizmu, zmniejszenie skuteczności antykoncepcyjnej
Felodypina	zmniejszenie biodostępności felodypiny, zmniejszenie efektu terapeutycznego

- Fenytoina, fenobarbital oraz prymidon indukują metabolizm karbamazepiny.

Interakcje karbamazepiny z lekami przeciwpachotycznymi przedstawiono w tabeli 2, natomiast w tabeli 3 przedstawiono interakcje karbamazepiny z innymi lekami, często stosowanymi w praktyce klinicznej [3].

Należy pamiętać, że karbamazepina może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych. Należy także ostrożnie kojarzyć karbamazepinę z lamotryginą, z uwagi na wzrost ryzyka wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona [4].

Interakcje okskarbazepiny

Okskarbazepina ulega metabolizmowi przy udziale izoenzymu CYP3A4, dodatkowo ma zdolność do hamowania aktywności CYP2C19 a także w niewielkim stopniu może indukować CYP3A4. Wszystko to sprawia, że u osób przyjmujących okskarbazepinę należy liczyć się z możliwością występowania interakcji farmakokinetycznych. Najistotniejsze z praktycznego punktu widzenia interakcje farmakokinetyczne okskarbazepiny przedstawiono w tabeli 4.

Kwas walproinowy

Kwas walproinowy jest metabolizowany przy udziale trzech izoenzymów cytochromu P450-CYP2C9, CYP2C19, CYP2A6, ma zdolność do hamowania aktywności CYP2D6, CYP2C9. Powoduje to znaczne ryzyko interakcji farmakokinetycznych z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Karbamazepina, fenytoina i fenobarbital zwiększają klirens osoczowy kwasu walproinowego. Kwas acetylosalicylowy wypiera kwas walproinowy z połą-

czeń z białkami krwi, zwiększając wolną frakcję leku, co z kolei może powodować wzrost ryzyka występowania polekowych działań niepożądanych.

Kwas walproinowy hamuje klirens lorazepamu, benzodiazepiny, która ulega eliminacji poprzez sprzężanie z kwasem glukuronowym. Klinikzną konsekwencją tej interakcji jest nasilenie działania sedatywnego.

Kwas walproinowy może podnosić stężenie w surowicy etosuksymidu, felbamatu, lamotryginy. Skutkiem tej interakcji może być wzrost ryzyka toksyczności stosowanych leków. Wypiera z połączeń z białkami krwi fenytoinę, zwiększając wolną frakcję leku. Fenytoina ma niski współczynnik ekstrakcji wątrobowej, dla takich leków efekt interakcji jest przemijający. Wzrost frakcji wolnej wywołuje wzrost klirensu leku i przyspieszenie eliminacji.

U pacjentów, u których równocześnie podawano kwas walproinowy i karbamazepinę opisywano występowanie nadmiernej sedacji, nudności i podwójnego widzenia. Efekt ten najprawdopodobniej wiąże się z redukcją klirensu karbamazepiny i nasileniem jej toksyczności.

Risperidon może powodować wzrost stężenia kwasu walproinowego w surowicy krwi, nasilając jego toksyczność [5].

Interakcje lamotryginy

Paracetamol zmniejsza stężenie lamotryginy w surowicy oraz nasila nerkowe wydalanie leku. Z kolei sertralina może aż dwukrotnie zwiększać stężenie lamotryginy w surowicy z uwagi na hamowanie glukuronidacji leku przeciwdrgawkowego. U pacjentek przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne stężenie lamotryginy może zmniejszać się o 40-65%. Orlistat i leki z grupy antacida zmniejszają wchłania-

nie leku z przewodu pokarmowego, zmniejszając jego skuteczność terapeutyczną [6].

Interakcje gabapentyny

Leki nasenne nasilają senność i ataksję po gabapentynie. Leki z grupy antacida zmniejszają wchłanianie gabapentyny z przewodu pokarmowego. Morfina zwiększa stężenie osoczowe gabapentyny.

Interakcje pregabaliny

Pregabalina nie wchodzi w niekorzystne interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami [6].

Jak widać z przedstawionych faktów, interakcje leków przeciwpadaczkowych odgrywają istotną rolę w politerapii. Znajomość mechanizmów tych interakcji pozawala na unikanie skojarzeń leków, które nie przyczyniają się do poprawy skuteczności farmakoterapii, natomiast zwiększają ryzyko chorób polekowych.

Interakcje leków przeciwdepresyjnych stosowanych w leczeniu bólu

Z grupy leków przeciwdepresyjnych stosowanych w farmakoterapii bólu kliniczne zastosowanie znalazły trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne: doksepina, mianseryna, mirtazapina oraz wenlafaksyna.

W pracy nie zostaną omówione interakcje inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), z uwagi na niewielkie znaczenie tej grupy leków jako koanalgetyków. Istotne z praktycznego punktu widzenia interakcje leków przeciwdepresyjnych zebrano w tabeli 5 [7].

W farmakoterapii bólu coraz częściej stosowana jest duloksetyna. Jest ona metabolizowana przez izoenzym 1A2 cyochromu P450 i jest słabym inhibitorem izoenzymu CYP 2D6. U pacjentów leczonych duloksetyną nie należy jednocześnie stosować ciprofloksacyny, z uwagi na znaczne zwiększenie stężenia duloksetyny w surowicy, czego konsekwencją jest wzrost ryzyka

Tabela 5. Interakcje leków przeciwdepresyjnych

Table 5. Antidepressant drug interactions

Lek/grupa leków	Interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD)	Najczęściej stosowane z grupy TLPD, amitryptylina i klomipramina, są metabolizowane przy udziale licznych izoenzymów cytochromu P450, stąd też podczas ich stosowania występuje znaczne ryzyko niekorzystnych interakcji farmakokinetycznych. Amitryptylina jest metabolizowana przy udziale izoenzymów 2D6, 3A4, 1A2, 2C9 i 2C19, natomiast klomipramina przy udziale 3A4, 1A2, 2C19. Leki wykazujące zdolność do hamowania aktywności wymienionych izoenzymów będą hamowały metabolizm TLPD, zwiększając ryzyko występowania działań niepożądanych. TLPD mogą nasilać działanie leków sympatykomimetycznych, powodując wzrost ciśnienia tętniczego. Z uwagi na silny efekt cholinolityczny, TLPD hamują perystaltykę przewodu pokarmowego i mogą przez to upośledzać wchłanianie leków podanych drogą doustną. Klomipramina, najbardziej serotonergiczny lek wśród TLPD, w wyniku interakcji farmakodynamicznych z innymi lekami zwiększającymi przeżywalność serotonergiczną może być przyczyną wystąpienia zespołu serotoninowego.
Doksepina	Nie należy jej kojarzyć z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT w zapisie EKG, gdyż zwiększa to prawdopodobieństwo wystąpienia potencjalnie śmiertelnych zaburzeń rytmu serca. Doksepina nasila działanie depresyjne na OUN innych leków o działaniu uspokajającym, przeciwlękowym i przeciwdepresyjnym oraz neuroleptyków. Neuroleptyki fenotiazynowe nasilają efekt cholinolityczny doksepiny.
Mianseryna	Działa synergicznie depresyjnie na OUN z lekami anksjolitycznymi, nasennymi i uspokajającymi.
Mirtazapina	Nasila sedacyjne działanie pochodnych benzodiazepiny.
Wenlafaksyna	Jest metabolizowana przez izoenzymy cytochromu P450 2D6 i 3A4, dlatego należy unikać jej stosowania z lekami hamującymi aktywność tych izoenzymów (tabela 3). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania wenlafaksyny z tramadolem i innymi lekami o działaniu serotonergicznym, z uwagi na wzrost ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego.

wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku jednoczasowego podawania z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym, w tym z tramadolem i petydyną, zwiększa się ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego [8]. Duloksetyny nie należy kojarzyć z wyciągami z dziurawca. U palaczy stężenie duloksetyny w surowicy może być nawet o 50% niższe, z uwagi na indukowanie metabolizmu przez CYP1A2 [9].

Praktyka kliniczna wskazuje jednoznacznie, że niekorzystne interakcje leków w znaczący sposób mogą modyfikować zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo stosowania koanalgetyków. Znajomość najczęstszych interakcji leków stosowanych w farmakoterapii bólu, w praktyce klinicznej umożliwia świadome ich

kojarzenie, które prowadzi do nasilenia działania przeciwbólowego bez nadmiernego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Jarosław Woron

Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej UJ CM
ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 424 88 81

✉ j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo

1. Litt JZ. Psychiatric drug reactions and interactions. London: Taylor&Francis; 2005.
2. Trąbka-Kostka E, Woron J. Interakcje leków w praktyce klinicznej. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2011.
3. Sternbach H. The serotonin syndrome. AJP 1991;148:705-13.
4. Taylor D, Paton C, Kerwin R. Prescribing Guidelines. London: Informa Healthcare, Kerwin; 2007.
5. Jacobson SA, Pies RW, Katz IR. Clinical manual of geriatric psychopharmacology. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2007.
6. Patsalos PN. Antiepileptic Drug Interactions. A Clinical Guide. London: Springer-Verlag; 2013.
7. Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. Drug Interactions Principles for Medical Practice. London: American Psychiatric Publishing; 2003.
8. Ellsworth AJ, Lynn MO. Medical Drug Reference 2007. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007.
9. Bazire S. Psychotropic Drug Directory 2010. Aberdeen: HealthComm UK Ltd; 2010.