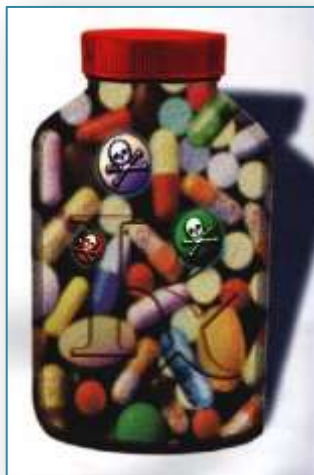


# Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων στο Χρόνιο Νευροπαθητικό Πόνο



**Ελένη Μόκα**

*Αναισθησιολόγος  
Ηράκλειο, Κρήτη*



**PAIN**

Review Article

## Drug interactions in human neuropathic pain pharmacotherapy

Adil Virani<sup>a,1</sup>, Angela Mailis<sup>b,c,e</sup>, Lori E. Shapiro<sup>a</sup>, Neil H. Shear<sup>a,c,d,\*</sup>

<sup>a</sup>*Division of Clinical Pharmacology, Sunnybrook Health Science Centre, University of Toronto Medical School, Toronto, Ontario, Canada*

<sup>b</sup>*Division of Physical Medicine and Rehabilitation, The Toronto Hospital, University of Toronto Medical School, Toronto, Ontario, Canada*

<sup>c</sup>*Department of Medicine, The Toronto Hospital, University of Toronto Medical School, Toronto, Ontario, Canada*

<sup>d</sup>*Department of Pharmacology, University of Toronto Medical School, Toronto, Ontario, Canada*

<sup>e</sup>*Pain Investigation Unit, The Toronto Hospital, Toronto, Ontario, Canada*

Pain 73 (1997) 3–13

## **Treatment Considerations for Patients With Neuropathic Pain and Other Medical Comorbidities**

MAIJA L. HAANPÄÄ, MD, PhD; GEOFFREY K. GOURLAY, PhD; JOEL L. KENT, MD;  
CHRISTINE MIASKOWSKI, RN, PhD; SRINIVASA N. RAJA, MD; KENNETH E. SCHMADER, MD;  
AND CHRISTOPHER D. WELLS, MB



*Mayo Clin Proc.* • *March 2010;85(3)(suppl):S15-S25*

# Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων

- **συμβάλλουν** κατά 3 – 6% στην  $\uparrow$  των επισκέψεων στα ΤΕΠ & των εισαγωγών στο νοσοκομείο
- **ευθύνονται** για το 3 – 5% των ΑΕ των νοσηλευόμενων, που μπορούν να προληφθούν
- **αντικατοπτρίζουν** το 16% των νοσηλευόμενων λόγω ΑΕ
- **αυξάνουν** το κόστος νοσηλείας κατά 5 – 10%
- **αποτελούν** την 4<sup>η</sup> – 6<sup>η</sup> αιτία θανάτου στις ΗΠΑ
- **εκθετική  $\uparrow$  αλληλεπιδράσεων**: συνδυασμός > 4 φάρμακα



Bates DW et al. *JAMA*, 1995; 274: 29 – 34  
Leape LL et al. *JAMA*, 1995; 274: 35 – 43  
Lazarou J et al. *JAMA*, 1998; 279: 1200 – 1205  
Chyka PA. *Am J Med*, 2000; 109: 122 – 130  
Mallet L et al. *The Lancet*, 2007; 370: 185 – 191  
Zhang M et al. *BMJ*, 2009; 338: a 2752

# Χρόνιος Νευροπαθητικός (ΝΠ) Πόνος

## Evidence – Based Guidelines

- IASP – NeuPSIG
- Canadian Pain Society
- European Federation of Neurological Societies – EFNS



Wallace MS. *Curr Opin Anaesth*, 2005; 18: 548 – 554

Gilron I et al. *CMAJ*, 2006; 175: 265 – 275

Attal N et al. *Eur J Neurol*, 2006; 13: 1153 – 1169

Dworkin RH et al. *Pain*, 2007; 132: 237 – 251

Moulin DE et al. *Pain Res Manag*, 2007; 12: 13 – 21

O'Connor AB, Dworkin RH. *Am J Med*, 2009; 122: S22 – S32

Dworkin RH et al. *Mayo Clin Proc*, 2010; 85: S3 – S14

# Χρόνιος ΝΠ Πόνος

## Φάρμακα 1<sup>ης</sup> Γραμμής First – Line

### Αντικαταθλιπτικά – ADs (SNRIs, SSNRIs)

#### - TCAs

νορτυπτιλίνη  
δεσιπραμίνη  
αμιρτυπτιλίνη  
ιμιπραμίνη  
δοξεπίνη  
κλομιπραμίνη

- venlafaxine

- duloxetine

### Ca Channel $\alpha_2$ – $\delta$ Ligands

- gabapentin

- pregabalin

**Lidocaine patch / gel 5%**

## Φάρμακα 2<sup>ης</sup> Γραμμής Second – Line

### Τραμαδόλη

### Οπιοειδή

- μορφίνη

- οξυκωδόνη

- μεθαδόνη

- λεβορφανάλη

## Φάρμακα 3<sup>ης</sup> Γραμμής κ Άλλα Third – Line / Others

### κάποια ADs – SSRIs, NDRIs

- βουπροπιόνη

- σιταλοπράμη, παροξετίνη  
φλουοξετίνη

### κάποια AEDs

- καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη

- λαμοτριγίνη, λεβετιρακετάμη

- οξκαρβαζεπίνη, τιαγκαμπίνη

- τοπιραμάτη, ζονισαμίδη

- βαλπροϊκό οξύ

- λακοσαμίδη

### capsaicin

### ανταγωνιστές NMDA

- δεξτρομεθορφάνη, κεταμίνη

- μεμαντίνη, αμανταδίνη

### μεξιλετίνη, λιδοκαΐνη

### κανναβινοειδή, botox

O'Connor AB, Dworkin RH. *Am J Med*, 2009; 122: S22 – S32

Dworkin RH et al. *Mayo Clin Proc*, 2010; 85: S3 – S14

# Χρόνιος Νευροπαθητικός Πόνος

- πολλαπλό αναλγητικό μίγμα – multiple drug «cocktail»
- πολυδύναμη φαρμακευτική αγωγή
- συνδυασμός αναλγητικών πολλαπλών κατηγοριών
- για ↑ χρονικό διάστημα
- ✓ ↓ δόσης εκάστου αναλγητικού χωριστά
- ✓ ↓ ΑΕ
- ✓ βελτίωση αναλγητικού αποτελέσματος



Gilron I, Max MB. *Exp Rev Neurotherapeutics*, 2005; 5: 823 – 830  
Kong VKF, Irwin MG. *Eur J Anaesthesiol*, 2009; 26: 96 – 100  
Jensen TS, Finnerup NB. *The Lancet*, 2009; 374: 1218 – 1219  
Haanpaa ML et al. *Mayo Clin Proc*, 2010; 85: S15 – S25



# Χρόνιος ΝΠ Πόνος



## ■ συνοδά φάρμακα (adjuvants)

- κορτικοστεροειδή
  - πρεδνιζολόνη
  - δεξαμεθαζόνη
- α – αδρενεργικοί αγωνιστές
  - κλονιδίνη
  - τιζανιδίνη
- νευροληπτικά
  - ολανζαπίνη
  - πιμοζίδη
- διεγερτικά ΚΝΣ
  - μεθυλφαινουδάτη
  - μονταφυνίλη
- λίθιο
- βενζοδιαζεπίνες
  - διαζεπάμη, λοραζεπάμη
  - βρωμαζεπάμη, κλοναζεπάμη
- ανταγωνιστές 5 – ΗΤ
- αποκλειστές διαύλων Ca<sup>++</sup>
- β – blockers
- αντιϊσταμινικά
- αντιχολινεργικά
  - υοσκίνη, γλυκοπυρολάτη
- μπακλοφένη
- καλσιτονίνη, οκτρεοτίδιο
- διφωσφονικά, Vit C

# Χρόνιος ΝΠ Πόνος

- χρόνια συνοδά νοσήματα
- θεραπεία με  $\geq 1$  φάρμακα
- ηλικιωμένοι
  - ❖ ΑΥ, ΣΝ
  - ❖ Αρρυθμίες
  - ❖ ΧΑΠ, Άσθμα
  - ❖ ΣΔ
  - ❖ ΧΝΑ
  - ❖ Ηπατική Ανεπάρκεια



Virani A et al. *Pain*, 1997; 73: 3 – 13

Lordos EF et al. *J Am Geriatr Soc*, 2009; 57: 181 – 182

Haanpaa ML et al. *Mayo Clin Proc*, 2010; 85: S15 – S25

# Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων: Παράγοντες Κινδύνου

## ■ Ασθενείς Υψηλού Κινδύνου

- ❖ ηλικιωμένοι, πολύ νέα άτομα
- ❖ τελικού σταδίου νοσήματα
- ❖ πολυφαρμακία (λογική ή αλόγιστη)
- ❖ ΧΝΑ, ηπατική ανεπάρκεια



## ■ Φάρμακα Υψηλού Κινδύνου

- ❖ σοβαρές ΑΕ
- ❖ στενός θεραπευτικός δείκτης (TCAs, CMZ, φαινυτοΐνη, MAOIs)
- ❖ αναγνωρισμένοι επαγωγείς / αναστολείς ενζυμικών συστημάτων

Lussier D et al. *The Oncologist*, 2004; 9: 571 – 591

Fulton MM et al. *J Am Acad Nurse Pract*, 2005; 17: 124

Dworkin RH et al. *Mayo Clin Proc*, 2010; 85: S3 – S14

# Χρόνιος ΝΠ Πόνος: Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων

## ■ Ορισμός

« μετρήσιμη» τροποποίηση (σε ένταση ή διάρκεια) της δράσης ενός φαρμάκου, λόγω προηγούμενης ή σύγχρονης χορήγησης κάποιου άλλου φαρμάκου (Nies A & Spielberg SP, 1996 / Hansten P, 2000)

## ■ Μορφές Φαρμακευτικών Αλληλεπιδράσεων

**in vitro:** προ της χορήγησης – φυσικοχημικές ιδιότητες

**in vivo:** μετά τη χορήγησή του

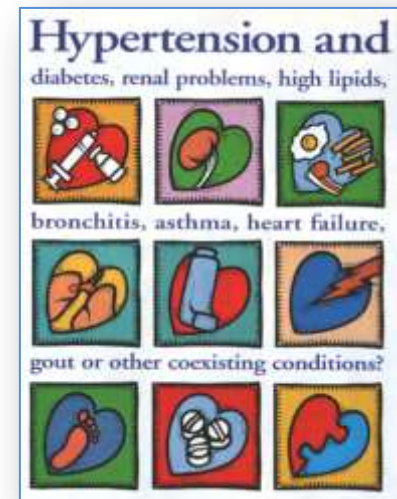
- φάρμακο – φάρμακο (**precipitant – object**)
- φάρμακο – διαιτητικές συνήθειες, herbs
- φάρμακο – χρήση αλκοόλ
- φάρμακο – συνοδά νοσήματα



# Χρόνιος ΝΠ Πόνος:

## Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων με Νοσήματα

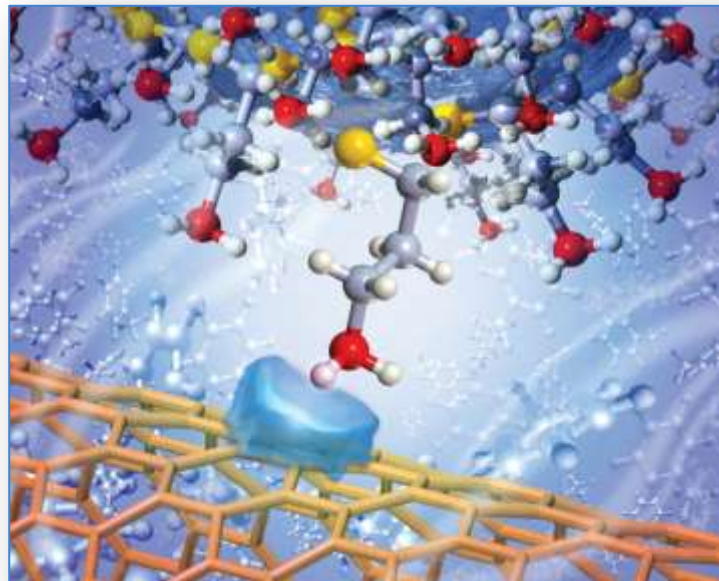
- Ηπατικές Νόσοι
- Νεφρικές Νόσοι
- Υποπρωτεϊναιμία
- Καρδιακές Νόσοι - ↓ CO  
↓ αιματική ηπατική ροή, ↓ GFR
- Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου ?
- Ιογενείς Λοιμώξεις ?
- Υποθυρεοειδισμός ?
- Υπερθυρεοειδισμός ?



Oikola KT, Ahonen J. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2001; 14: 411 – 416  
Bernard SA. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2002; 16: 641 – 655  
SFINX Drug Interactions. <http://www.terveysportti.fi/sfinx/>

# Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων

## *Φάρμακο με Φάρμακο*



# Χρόνιος ΝΠ Πόνος

## In Vivo Αλληλεπιδράσεις Φ – Φ: Ταξινόμηση

### ■ Αλληλεπιδράσεις Φαρμακοκινητικής – ΦΚ

μεταβολές σε επίπεδο μεταβολισμού

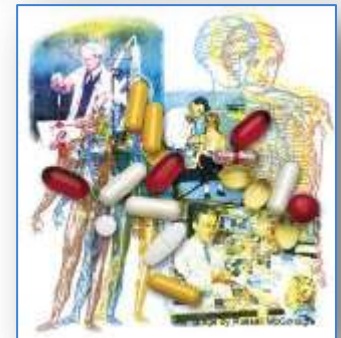
- ❖ απορρόφηση
- ❖ κατανομή
- ❖ βιομετατροπή
- ❖ απέκκριση



### ■ Αλληλεπιδράσεις Φαρμακοδυναμικής – ΦΔ

μεταβολές θεραπευτικού αποτελέσματος

- ❖ **αθροιστική δράση** (*summation*)
- ❖ **συνεργική δράση** (*synergism / supra-additive effect*)
- ❖ **συναγωνιστική / ανταγωνιστική δράση** (πχ οπιοειδή κ ναλοξόνη)



Oikkola KT, Ahonen J. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2001; 14: 411 – 416

Delafuente JC. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2003; 48: 133 – 143

Lussier D et al. *The Oncologist*, 2004; 9: 571 – 591

Haanpaa ML et al. *Mayo Clin Proc*, 2010; 85: S15 – S23

# Χρόνιος ΝΠ Πόνος: Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων

## ■ Αλληλεπιδράσεις ΦΔ

- Φ1 μεταβάλλει την απάντηση στη χορήγηση Φ2 **χωρίς μεταβολή** της φαρμακοκινητικής τους
- C των δύο φαρμάκων στο πλάσμα: σταθερή
- ανταγωνιστική ή συνεργική δράση (ίδιος υποδοχέας)
- τροποποίηση συνθηκών «στόχου» δράσης
- επίδραση σε **άλλα αποτελέσματα** (πλην αναλγησίας)

**Αποτέλεσμα: προβλέψιμο και ίσως επιθυμητό**

↑ ή ↓ θεραπευτικού αποτελέσματος

↑ ή ↓ ανεπιθύμητων ενεργειών – τοξικότητας

Oikkola KT, Ahonen J. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2001; 14: 411 – 416

Lussier D et al. *The Oncologist*, 2004; 9: 571 – 591

Fulton MM et al. *J Am Acad Nurse Pract*, 2005; 17: 124

Mallet L et al. *The Lancet*, 2007; 370: 185 – 191



# Συνδυασμός Αναλγητικών σε Μοντέλα ΝΠ Πόνου

Φάρμακο Α	Φάρμακο Β	Μοντέλο	Αλληλεπίδραση
<b>TCA</b> (κλομιπραμίνη)	<b>Ανταγωνιστής 5 – HT<sub>1A</sub></b> (WAY 10.635)	1. Streptozocin Neuropathy 2. Sciatic Nerve Ligation	WAY 10.635 ↑ αναλγησίας από κλομιπραμίνη μη εκτιμημένη συνεργική δράση
<b>AEs</b> (gabapentin)	<b>Ανταγωνιστής NK – 1</b> (CI – 1021)	1. Streptozocin Neuropathy 2. Sciatic Nerve Ligation	συνεργική δράση
<b>Οπιοειδές</b> (μορφίνη)	<b>Gabapentin</b>	L5/L6 spinal nerve ligation Chronic Constriction Injury	καταστολή νευρωνικών εκφορτίσεων συνεργική δράση
<b>Ανταγωνιστής NMDA</b> (MK – 801)	<b>α2 αγωνιστής</b> (κλονιδίνη)	L5/L6 spinal nerve ligation	συνεργική δράση

5 – HT: 5 – υδροξυτρυπταμίνη, **NK**: νευροκινίνη, **NMDA**: N – Methyl – D – Aspartate

Lee YW et al. *Anesthesiology*, 1995  
 Ardid D et al. *Br J Pharmacol*, 2001  
 Field MJ et al. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002

Matthews EA, Dickenson AH. *Anesthesiology*, 2002  
 de la O – Arciniega M et al. *Pharmacol Biochem Behav*, 2009

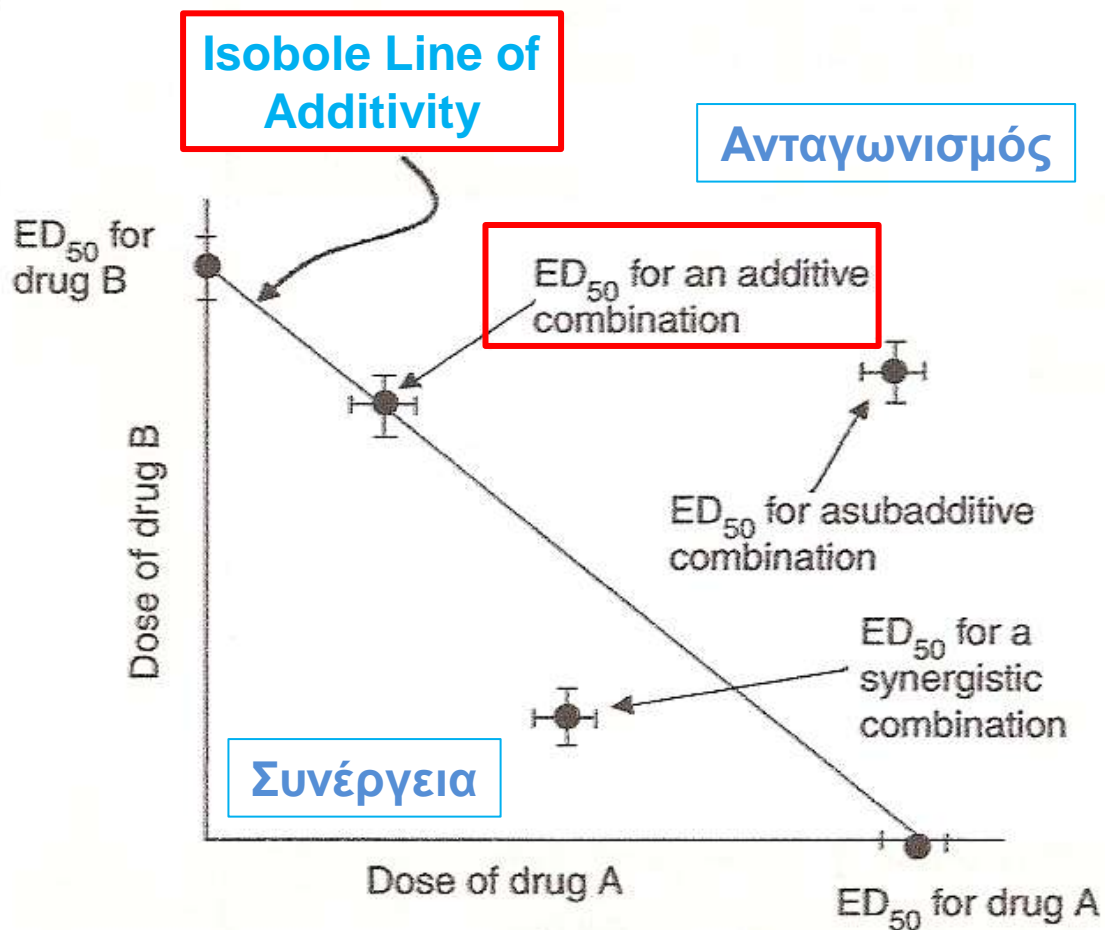
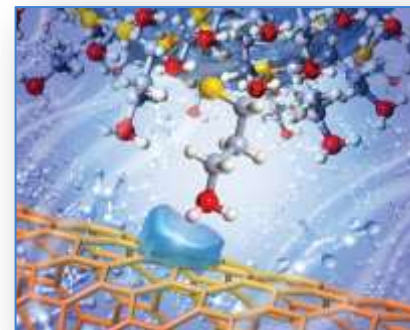


Figure 2. Isobolographic analysis for the evaluation of analgesic combinations.

ED: Effective dose.



# Χρόνιος ΝΠ Πόνος: Αλληλεπιδράσεις Φαρμακοδυναμικής ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

## ■ συνδυασμός φαρμάκων: **ωφέλιμος**

- ✓ ενίσχυση αναλγητικού αποτελέσματος, ↓ ΑΕ, βελτίωση QoL
- ✓ συνεργική ή αθροιστική δράση

- gabapentin & μορφίνη / οξυκωδόνη / νορτρυπτιλίνη / βενλαφαξίνη, DPN, PHN
- pregabalin & οξυκωδόνη ή lidocaine patch 5%, PHN, DPN
- gabapentin & levetiracetam, TGN
- lamotrigine & phenytoin / CMZ, NP
- VAC & NTL spray, DPN
- μορφίνη & παρακεταμόλη
- τραμαδόλη & παρακεταμόλη

Simpson DA et al. *J Clin Neuromusc Dis*, 2001

Ward S et al. *J Pain*, 2002

Gilron I et al. *N Engl J Med*, 2005

Hanna M et al. *Eur J Pain*, 2008

Gatti A et al. *Eur Neurol*, 2009

Gilron I et al. *The Lancet*, 2009

Baron R et al. *Curr Med Res Opin*, 2009

Agrawal RP et al. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009

## Box 1. Potential benefits of combining opioids with nonopioid adjuvant drugs.

---

- Enhanced analgesic efficacy:
  - Through additive or synergistic interactions
- Broader analgesic spectrum:
  - E.g., settings in which opioid selectively reduces stimulus-independent pain and adjuvant drug selectively reduces stimulus-evoked pain

Gilron I, Max MB et al. *Expert Rev Neurotherapeutics*, 2005; 5: 823 – 830  
Haanpaa ML et al. *Mayo Clin Proc*, 2010; 85: S15 – S25

# Χρόνιος Νευροπαθητικός Πόνος

## Αλληλεπιδράσεις Φαρμακοδυναμικής

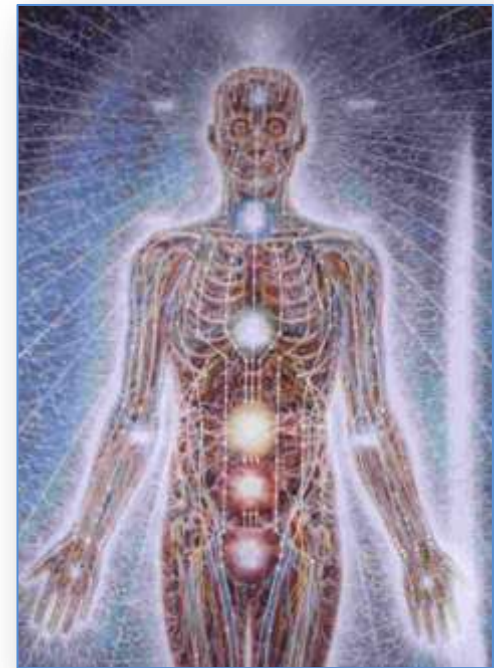
- συνδυασμός φαρμάκων: **δυσάρεστος**
  - ✓ **ενίσχυση ανεπιθύμητων ενεργειών**
  - ✓ συνεργική ή αθροιστική δράση
- **ΑΝΣ**
- **ΚΝΣ**
- **Πνεύμονες**
- **Καρδιαγγειακό σύστημα**
- **ΓΕΣ**
- **Ουροποιητικό Σύστημα**



# Χρόνιος Νευροπαθητικός Πόνος

## Αλληλεπιδράσεις Φαρμακοδυναμικής

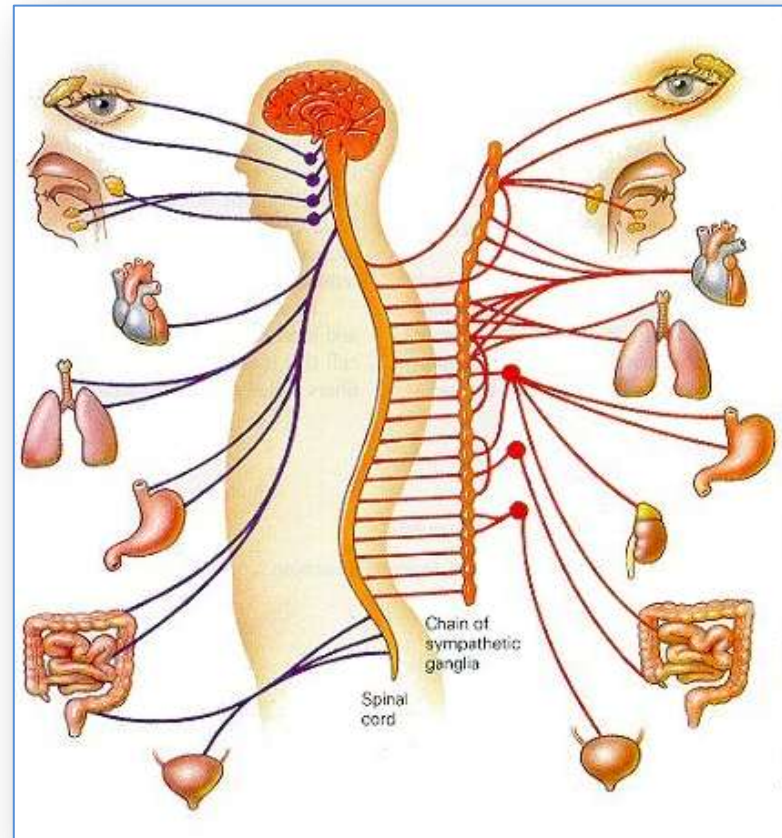
- Αντιχολινεργική Δράση
- Δυσκοιλιότητα / Επίσχεση Ούρων
- Ναυτία / Έμετος
- Κρίσεις «Ε»
- «Στερητικό» Σύνδρομο
- «Σεροτονινεργικό» Σύνδρομο
- Καταστολή ΚΝΣ
- Αναπνευστική Καταστολή
- Καρδιαγγειακό Σύστημα
- Παράταση QTc, TdP, ΗΚΓ αλλοιώσεις



# Χρόνιος Νευροπαθητικός Πόνος

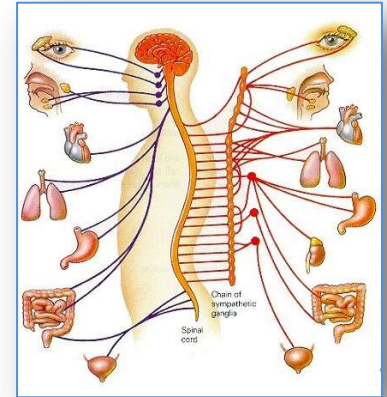
## Αλληλεπιδράσεις Φαρμακοδυναμικής

- Αντιχολινεργική Δράση
- Παρασυμπαθητικό ΝΣ



# Χρόνιος Νευροπαθητικός Πόνος

## Αλληλεπιδράσεις Φαρμακοδυναμικής



### ■ Αντιχολινεργική Δράση – ΠΣ

#### ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

- ξηροφθαλμία
- ξηροστομία
- επίσχεση ούρων
- δυσκοιλιότητα
- δυσανεξία θερμότητας
- ↓ εφίδρωση
- ταχυκαρδία

#### ΚΕΝΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

- απώλεια μνήμης
- ζάλη
- **διέγερση**
- **σύγχυση**
- **delirium**
- παράνοια

## Χρόνιος ΝΠ Πόνος: Αντιχολινεργική Δράση

### Αντιχολινεργικά Φάρμακα

υπερδιέγερση ουροδόχου κύστεως	οξυμπουτυνίνη*** τολεραδίνη
αντιχολινεργικά αντιπαρκινσονικά νόσος Alzheimer	αμανταδίνη τριεξυφαινουδίλη βενζτροπίνη
αντιεμετικά	μεκλιζίνη σκοπολαμίνη
αντισπασμωδικά ΓΕΣ	διφαινοξυλάτη δικυκλομίνη****
υπέρμετρη εκκριτική ικανότητα	υοσκυαμίνη**** ατροπίνη****
βρογχοδιασταλτικά	ιπρατρόπιο τιοτρόπιο

### Φάρμακα με αντιχολινεργική δράση (ΑΕ)

αντιϊσταμινικά	διφαινουδραμίνη*** υδροξυζίνη τριπολιδίνη
TCAs	αμιτροπυλίνη**** νορτροπυλίνη*** δεσιπραμίνη δοξεπίνη****
SSRIs	παροξετίνη***
φάρμακα ΓΕΣ	σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη διμενυδρυνάτη
αντιψυχωσικά	χλωροπρομαζίνη*** ολανζαπίνη*** κλοζαπίνη**** θειοριδαζίνη****
φαινοθειαζίνες	προχλωρπεραζίνη προμεθαζίνη
αντιαρρυθμικά	δισοπυραμίδη
μυοχαλαρωτικά	κυκλοβανζαπρίνη ορφαιναδρίνη υοσκίνη
οπιοειδή	πεθιδίνη

# The cognitive impact of anticholinergics: A clinical review

Clinical Interventions in Aging 2009:4 225–233

Noll Campbell<sup>4</sup>

Malaz Boustani<sup>1,2,3</sup>

Tony Limbil<sup>1</sup>

Carol Ott<sup>4,5</sup>

Chris Fox<sup>6,7,8</sup>

Ian Maidment<sup>6,7</sup>

Cathy C Schubert<sup>3</sup>

Stephanie Munger<sup>1,2</sup>

Donna Fick<sup>9,10</sup>

David Miller<sup>3</sup>

Rajesh Gulati<sup>11</sup>

- ανασκόπηση 27 μελετών
- ισχυρή συσχέτιση SAA και γνωσιακών λειτουργιών
- οξέα φαινόμενα (delirium)
- χρόνια διαταραχή (ήπια)
- **παράγοντες κινδύνου**
- ηλικιωμένοι, προχωρημένη νόσος
- συνοδά φάρμακα με παρόμοιες ΑΕ
- νόσος Alzheimer, άνοια

# Χρόνιος Νευροπαθητικός Πόνος

## Αλληλεπιδράσεις Φαρμακοδυναμικής

- **Δυσκοιλιότητα, Επίσχεση Ούρων – ΚΥΠ**
- **40% των ΑΕ επηρεάζουν ΓΕΣ, ουροποιητικό**
- **σε θεραπευτικές δόσεις / δοσοεξαρτώμενη ΑΕ**
- **Πιθανά Φάρμακα**
  - αντισπασμωδικά (11.6%)
  - αντιϊσταμινικά (9.2%)
  - **αντιχολινεργικά (8.6%)**
  - **αντικαταθλιπτικά κυρίως αμιτρυπτιλίνη (8.2%)**
  - διουρητικά (5.6%)
  - αντιόξινα (3.0%)
  - **οπιοειδή (2.6%)**
  - **τραμαδόλη (2.5%)**



→

↓κινητικότητα εντέρου  
↓γαστρική κένωση  
↑ ΓΟΠ

## Χρόνιος Νευροπαθητικός Πόνος Αλληλεπιδράσεις Φαρμακοδυναμικής

- **Ναυτία – Έμετος**
- **πολλαπλοί μηχανισμοί**
- **ΚΝΣ – CTZ**
- **Πιθανά Φάρμακα**
  - κυρίως **οπιοειδή** – συνδυασμός αυτών
  - **τραμαδόλη** μαζί με άλλα οπιοειδή  
συνήθως σε περιπατητικούς ασθενείς
  - ντοπαμίνη



# Χρόνιος Νευροπαθητικός Πόνος

## Αλληλεπιδράσεις Φαρμακοδυναμικής



### Αιμορραγία ΓΕΣ

- **[SSRIs, SNRIs, SSNRIs, TCAs] + NSAIDs**
  - πολλαπλοί μηχανισμοί, συνδυασμοί φαρμάκων
  - διαταραχή συγκολλητικής ικανότητας PLT
  - ↑ κίνδυνος αιμορραγίας ανώτερου πεπτικού
  - αποφυγή συνδυασμού
  - συστήνεται η χρήση PPIs
- **βαρφαρίνη + τραμαδόλη**
  - ↑ INR / αιμορραγικά επεισόδια άγνωστος μηχανισμός
  - αποφυγή συνδυασμού

# Χρόνιος Νευροπαθητικός Πόνος

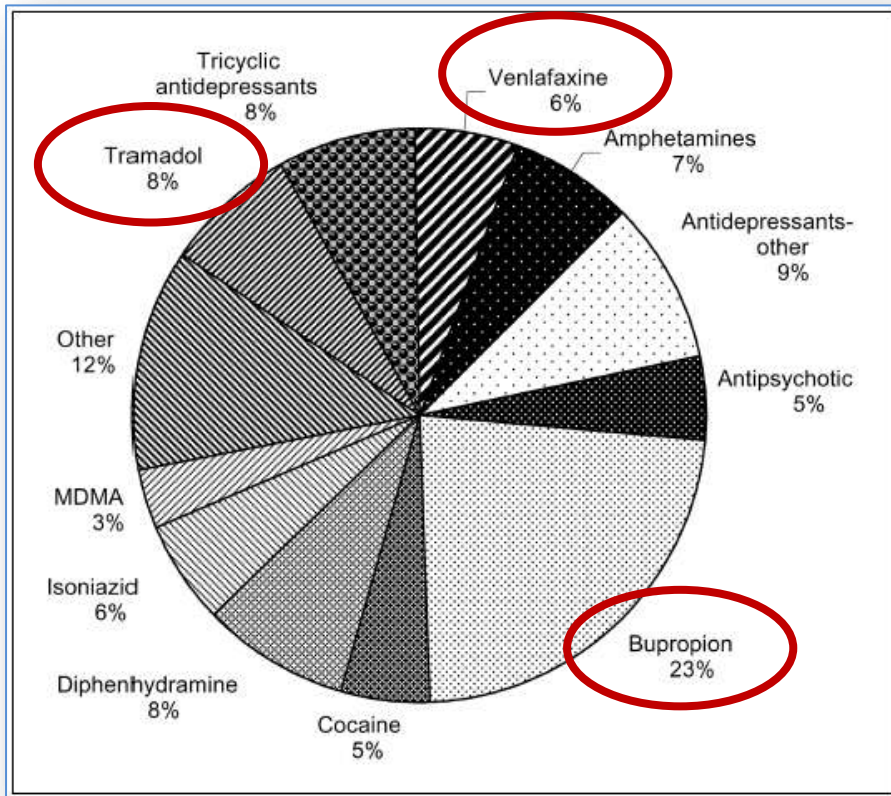
## Αλληλεπιδράσεις Φαρμακοδυναμικής

- **Επιληπτικές Κρίσεις**
- **6 – 9% προκαλούνται από φάρμακα**
- **Απευθείας επίδραση**  
≥ θεραπευτική C
- **Έμμεση επίδραση**
  - ↓ δραστικότητας AEDs
  - υπογλυκαιμία, υπονατρίαζια, υπερπυρεξία
  - υποξία, αρρυθμίες, εγκεφαλικό οίδημα
  - απότομη διακοπή φαρμάκων
- **AEDs, βενζοδιαζεπίνες, βαρβιτουρικά, οπιοειδή, baclofen**



# Χρόνιος Νευροπαθητικός Πόνος

## Αλληλεπιδράσεις Φαρμακοδυναμικής



- **Επιληπτικές Κρίσεις 6 – 9%**
  - ↓ ποσοστού λόγω  
↓ χρήσης  
TCAs, κοκαΐνης, θεοφυλλίνης
- ΠΡΟΣΟΧΗ**
- βουπροπιόνη (23%)
  - τραμαδόλη (8%)
  - βενλαφαξίνη (6%)
  - μεπεριδίνη + ADs, αντιψυχωσικά

## Εκλεκτικότητα οπιοειδών για υπότυπους υποδοχέων οπιοειδών (μ, κ, δ)

	μ	δ	κ
<b>Pure agonists</b>			
Morphine	+++	+	+
Methadone	+++	-	-
Pethidine	++	+	+
Fentanyl	+++	+	-
<b>Partial/mix agonists</b>			
Pentazocine	+*	(+)	(++)
Nalbuphine	+*	+	(++)
Buprenorphine	(+++)	-	++*
+ Agonist		( ) Partial agonist	
+* Antagonist			

# Χρόνιος Νευροπαθητικός Πόνος

## Αλληλεπιδράσεις Φαρμακοδυναμικής



- **Εκλεκτικότητα για υποδοχείς οπιοειδών**
- **«Στερητικό» Σύνδρομο / «Withdrawal» Syndrome**
- ✓ **μορφίνη + πενταζοκίνη**  
πενταζοκίνη: κ – υποδοχείς, αναλγησία / μ – υποδοχείς, ανταγωνιστής
- ✓ **βουπρενορφίνη + μορφίνη / τραμαδόλη + μορφίνη**  
βουπρενορφίνη / τραμαδόλη: μερικοί αγωνιστές μ – υποδοχέων
- **Παρκισονισμός (Drug Induced Parkinsonism – DIG)**
- **Ακαθισία κ Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο**  
αντιψυχωσικά, αντιεμετικά, ADs, AEs, Ca channel blockers, νευροληπτικά, πεθιδίνη

Lussier D et al. *The Oncologist*, 2004; 9: 571 – 591  
Jackson N et al. *Postgrad Med J*, 2008; 84: 121 – 126  
Haanpää ML et al. *Mayo Clin Proc*, 2010; 85: S15 – S25

# Χρόνιος Νευροπαθητικός Πόνος

## Σεροτονινεργικό Σύνδρομο

- καλά εδραιωμένη ΦΔ αλληλεπίδραση στο χρόνια ΝΠ πόνο
- δυνητικά απειλητικό για τη ζωή
- έντονη σεροτονινεργική διέγερση ΚΝΣ – ΠΝΣ
- προκαλείται από:
  - αλληλεπίδραση φαρμάκων
  - υπερδοσολογία ενός μόνο φαρμάκου
- συμπτώματα:  
min – η μετά τη χορήγηση 2<sup>ου</sup> φαρμάκου

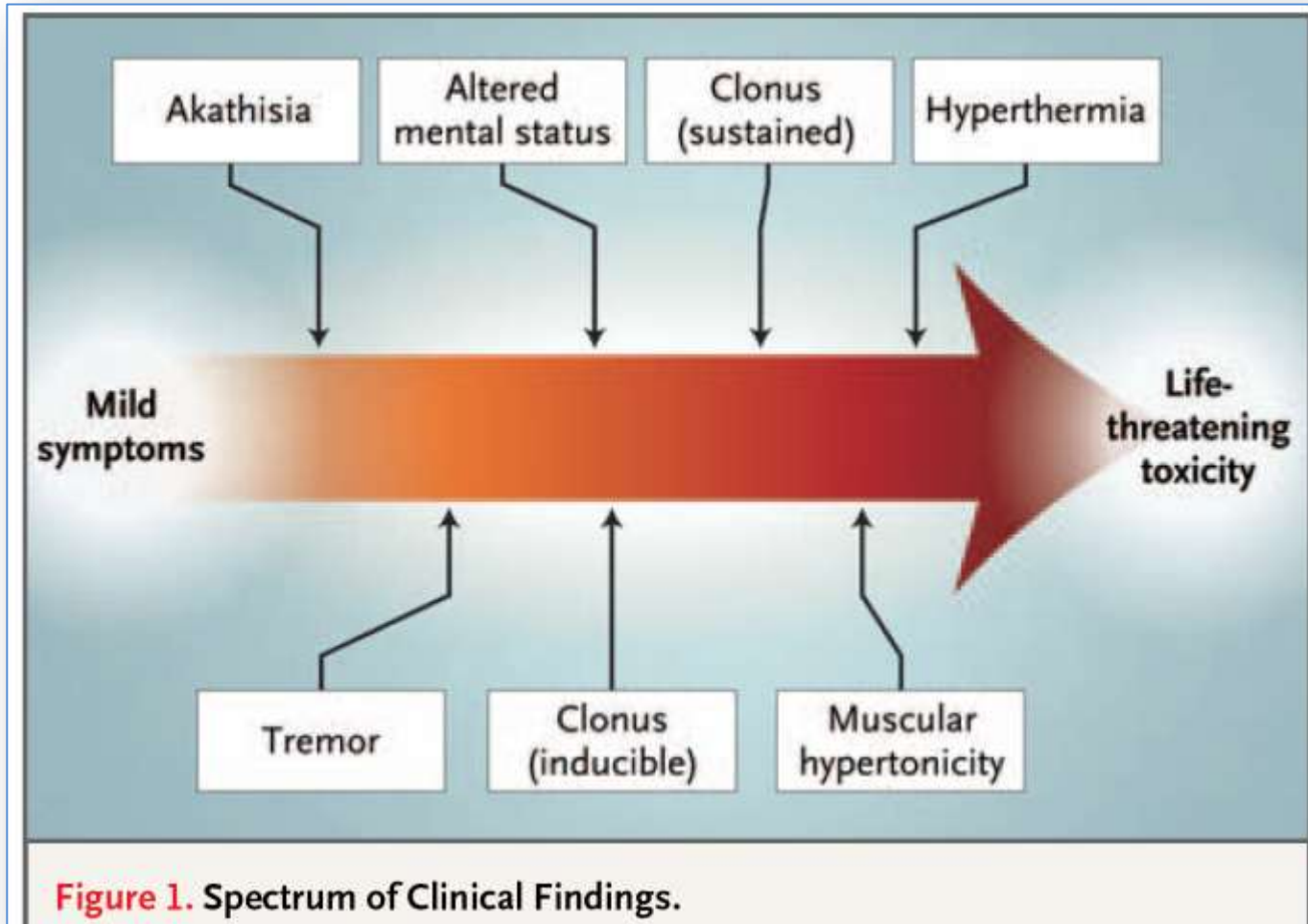


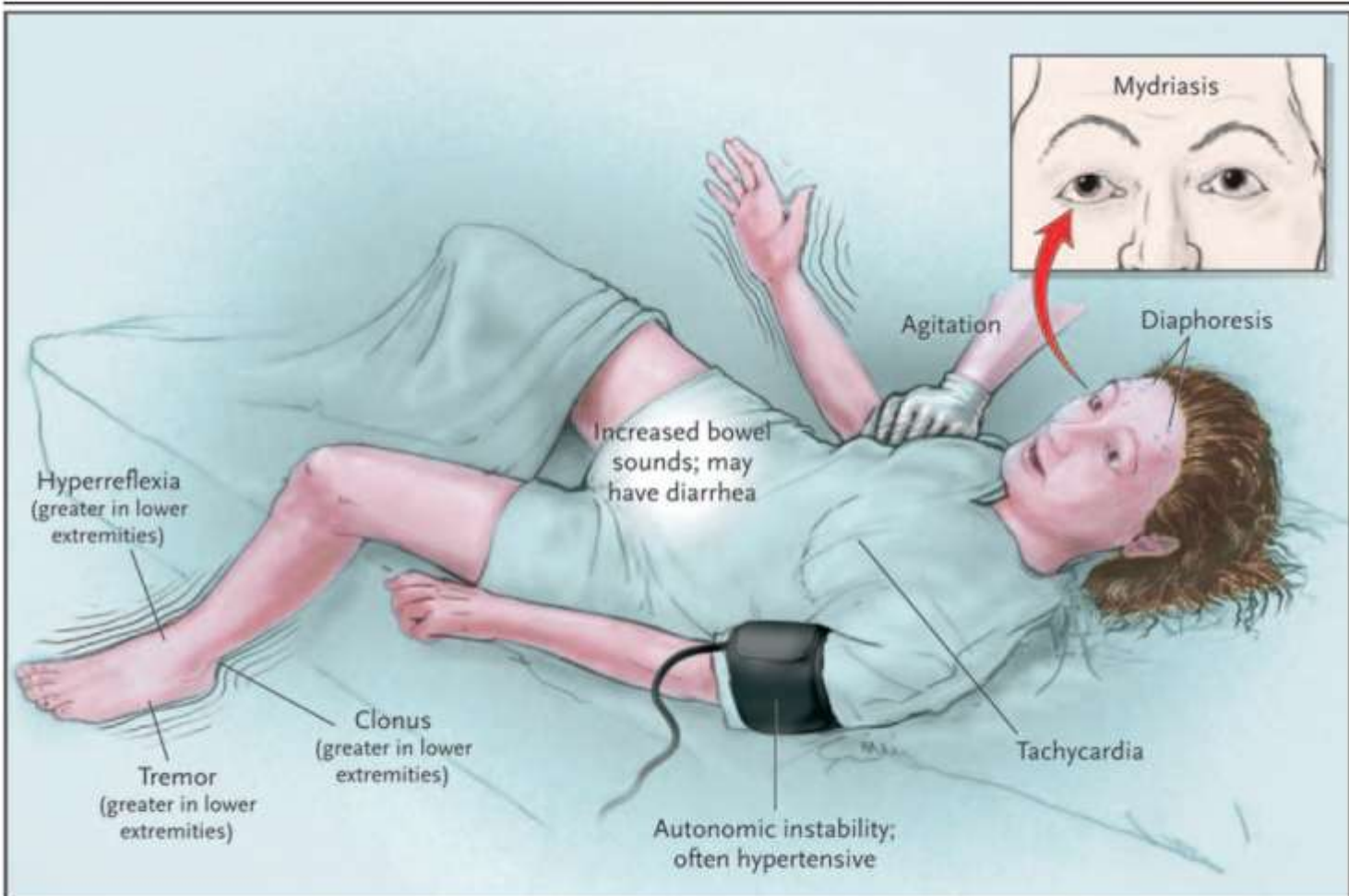
# Χρόνιος Νευροπαθητικός Πόνος

## Σεροτονινεργικό Σύνδρομο

- **κλασική τριάδα συμπτωμάτων**
- **όλα δεν είναι πάντα παρόντα**
  - NM υπερδραστηριότητα
    - ακαθισία
    - τρόμος
    - μυοκλονίες
    - σπασμός μυών
    - ↑ αντανακλαστικών
    - υπέρτονια
    - νυσταγμός
  - υπερδραστηριότητα ANΣ
    - διαφόρεση
    - πυρετός
    - ταχυκαρδία
    - ταχύπνοια
    - μυδρίαση
  - διαταραχή ΕΣ
    - διέγερση
    - έξαψη
    - σύγχυση

## Σεροτονινεργικό Σύνδρομο: *Κλινική Εικόνα*





**Figure 2. Findings in a Patient with Moderately Severe Serotonin Syndrome.**

Hyperkinetic neuromuscular findings of tremor or clonus and hyperreflexia should lead the clinician to consider the diagnosis of the serotonin syndrome.

Κατηγορία Φαρμάκου	Παραδείγματα
SSRIs	paroxetine, sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, citalopram
SNRIs	venlafaxine, milnacipran, duloxetine, sibutramine
TCA's	clomipramine, imipramine
ADs	mirtazapine, trazodone, nefazodone, buspirone, clomipramine
MAOIs	trancylpromine, phenelzine, isocarboxazid, moclobemide, isocarboxazid
antiparkinsonics	selegilene
AEDs	valproic acid
antiemetics	metoclopramide, ondansetron, granisetron
antibiotics	linezolid (MAOI), furazolidone, ritonavir (Inh CYP3A4)
opioids	meperidine, fentanyl, methadone, tramadol, pentazocine, dextromethorphan (flu)
antihistamines	chlorpheniramine, brompheniramine
CNS stimulants / psychedelics	amphetamine, sibutramine, methylphenidate, cocaine, MDMA (ecstasy), LSD
triptans (+/-)	sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan, almotriptan, frovatriptan
herbs	St John's Wort, ginseng
others	lithium

# Mechanisms of Drugs that Increase Synaptic Serotonin Levels

Increase serotonin synthesis

L-tryptophan

Inhibit monoamine oxidase (MAO)

Isocarboxazid, phenelzine, selegiline,  
tranylcypromine, linezolid, isoniazid

Inhibit serotonin reuptake  
transporter

***TCA*s, *SSRI*s, *SNRI*s**

***Tramadol, pethidine, pentazocine,  
methadone, dextropropoxyphene,  
dextromethorphan***

*Sibutramine, St. John's wort*

Direct serotonin receptor agonists

Buspirone, triptans

Nonspecific increase in serotonin  
activity

Lithium

Boyer EW et al. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1112 – 1130

Ables AZ, Nagubili R. *Am Fam Physician*, 2010; 81: 1139 – 1142

## Drug interactions associated with severe serotonin syndrome

Phenelzine and meperidine

Tranlycypromine and imipramine

Phenelzine and selective serotonin-reuptake inhibitors

Paroxetine and buspirone

Linezolid and citalopram

Moclobemide and selective serotonin-reuptake inhibitors

Tramadol, venlafaxine, and mirtazapine

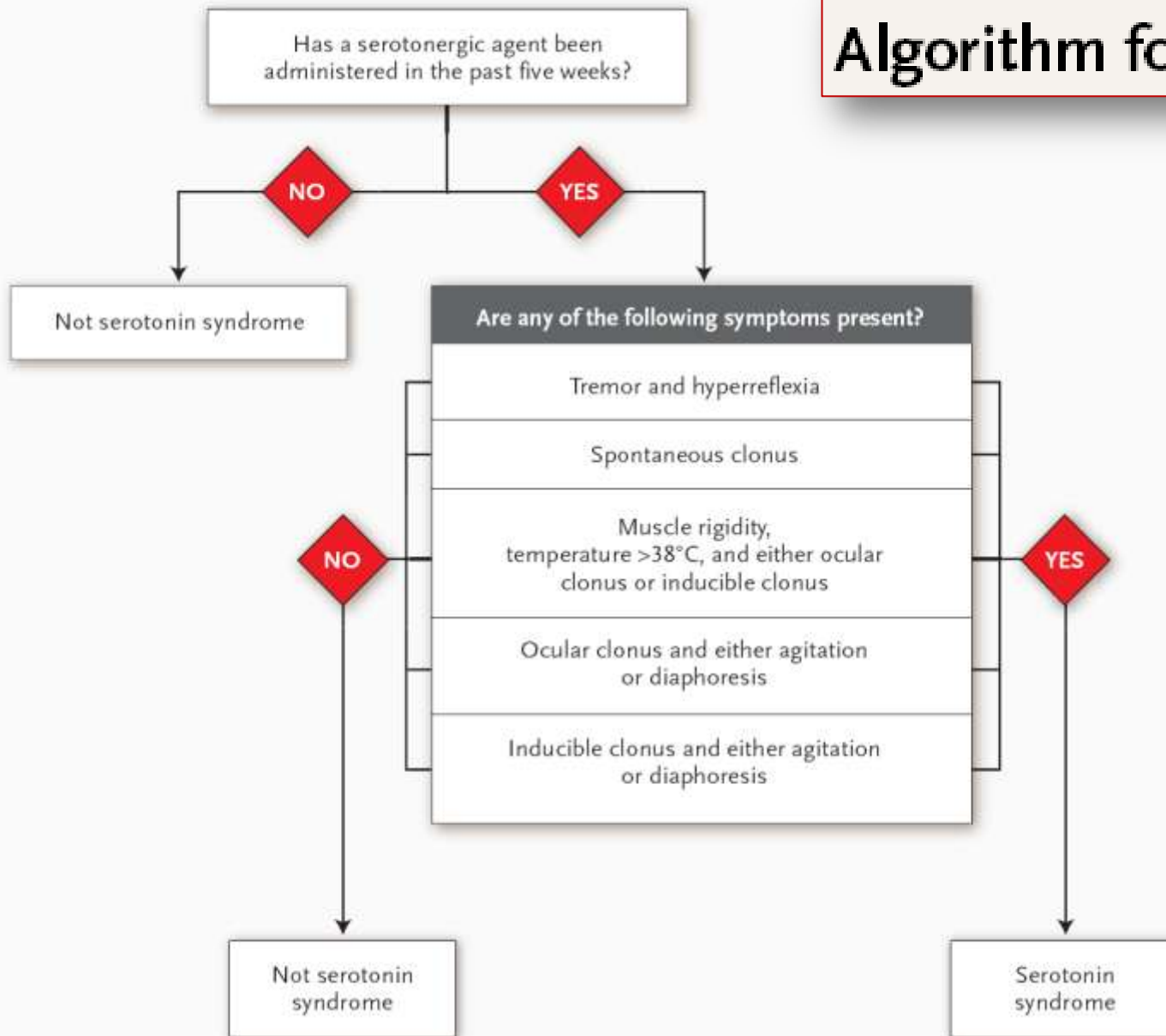
- MAOIs + SSRIs
- MAOIs + SRIs
- MAOIs + TCAs
- MAOIs + meperidine
- SSRIs + TCAs
- SSRIs + ADs
- SSRIs + meperidine
- SSRIs + antibiotics
- tramadol + citalopram (SSRIs)
- tramadol + SNRIs + ADs
- tramadol + TCAs / SSRIs  
↑ κίνδυνος «E»
- mirtazapine (ADs) + antiemetics
- opioids (fentanyl) + antiemetics

Boyer EW et al. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1112 – 1130

Sun – Edelstein C et al. *Expert Opin Drug Safe*, 2008; 7: 587 – 596

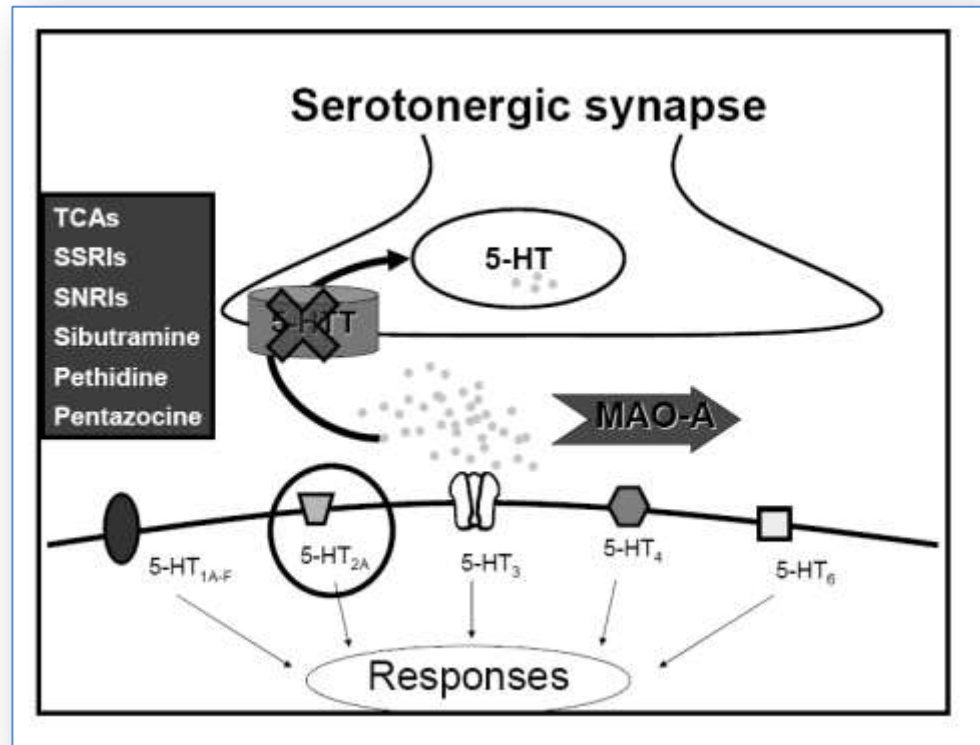
Mc Allen KJ, Swartz DR. *Crit Care Med*, 2010; 38: S244 – S252

# Algorithm for Diagnosis.



# Σεροτονινεργικό Σύνδρομο: Αντιμετώπιση

- διακοπή φαρμάκου/ων
- ψύξη
- ανταγωνιστές 5 – HT<sub>2A</sub>
  - ❖ κυπροεπταδίνη
  - ❖ χλωροπρομαζίνη
- ΕΤΔ
- μυοχάλαση



Boyer EW et al. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1112 – 1130

Ables AZ, Nagubili R. *Am Fam Physician*, 2010; 81: 1139 – 1142

# Καταστολή ΚΝΣ – Αναπνευστική Καταστολή

- κυρίως οπιοειδή: 20 – 60%
- άμεση δράση στο αναπνευστικό κέντρο ( $\mu_2$ ,  $\delta$  υποδοχείς)
- ισοαναλγητικές δόσεις: παρόμοια αποτελέσματα
- καταστολή, κόπωση, υπνηλία, συγχυτική κατάσταση, δύσκολη αφύπνιση
- $\downarrow$  RR, υποξία, υπερκαπνία, άπνοια
- **δοσοεξαρτώμενη** δράση
- **ανοχή** σε μερικές ημέρες
- αφύπνιση με  $\uparrow$  έντασης πόνου
- επιδείνωση: ηλικία, OSA, νοσήματα πνευμόνων
- **αλληλεπιδράσεις με φάρμακα**



# Καταστολή ΚΝΣ – Αναπνευστική Καταστολή

## Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων

### κυρίως

### οπιοειδή + κατασταλτικά ΚΝΣ

- βενζοδιαζεπίνες, υπναγωγά, ηρεμιστικά
- βαρβιτουρικά, αλκοόλ
- αντιψυχωσικά, ADs, AEDs
- αντιϊσταμινικά, αντιεμετικά

### σπανιότερα

- σιμετιδίνη, αντιχολινεργικά
- φάρμακα που ↓ GFR (NSAIDs, ACE Inh)
- **ΠΡΟΣΟΧΗ:** ταχεία τιτλοποίηση, ↑ δόσεις



# Καταστολή ΚΝΣ – Αναπνευστική Καταστολή

## Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων

άτυπα οπιοειδή

τραμαδόλη

- σπανιότερα ΑΚ vs μεπεριδίνη
- πιθανόν σε ΧΝΑ
- βουπρενορφίνη
- μερικός αγωνιστής  $\mu$  – υποδοχέων
- σπανιότερα ΑΚ σε σχέση με κλασικά οπιοειδή σε βιοϊσοδύναμη δόση
- σημασία γενετικού πολυμορφισμού
- δραστηριότητα  $\mu$  – υποδοχέων, βιοδιαθεσιμότητα οπιοειδών



# Καρδιαγγειακό Σύστημα

## Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων (αθροιστική δράση)

**Οπιοειδή + Βενζοδιαζεπίνες**

**Μορφίνη + Φαινοθειαζίνες**

- βραδυκαρδία
- ορθοστατική υπόταση

**Μεθαδόνη + Αντιψυχωσικά (αλοπεριδόλη)**

**Μεθαδόνη + ADs (αμιτρυπτιλίνη, ιμιπραμίνη)**

**Μεθαδόνη + Άλλα φάρμακα που παρατείνουν QT**

- αρρυθμίες
- παράταση QT
- TdP

**Pregabalin + ACE Inh: αγγειοοίδημα**



Wood AJJ et al. *N Engl J Med*, 2004; 350: 1013 – 1022

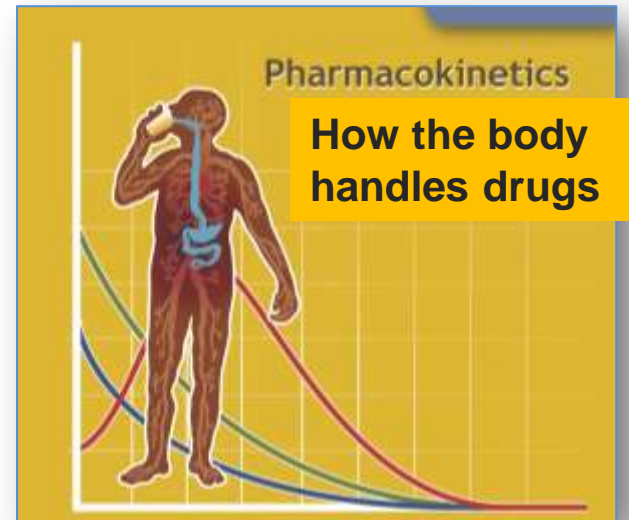
Gupta A et al. *Am Heart J*, 2007; 153: 891 – 899

Page RL II et al. *J Cardiovasc Med*, 2008; 9: 922 – 925

# ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

## ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

- Χορήγηση
- Απορρόφηση
- Μεταβολισμός 1<sup>ης</sup> Διόδου – Βιομετατροπή
- Κατανομή – Δέσμευση με Πρωτεΐνες Πλάσματος
- Αποδόμηση – Βιομετατροπή
- Απέκκριση



Virani A et al. *Pain*, 1997; 13: 3 – 13

Oikkola KT, Ahonen J. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2001; 14: 411 – 416

Calvey TN, Williams NE. *Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthetists*, 2003

# Χρόνιος ΝΠ Πόνος: Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων

- **Αλληλεπιδράσεις Φαρμακοκινητικής**
- ένα φάρμακο (**precipitant drug**) μεταβάλλει το ρυθμό ή την έκταση του μεταβολισμού ενός άλλου φαρμάκου (**object drug**)
- C φαρμάκου / φαρμάκων στο πλάσμα: μεταβάλλεται
- μεταβολή κλινικής απάντησης
- **Αποτέλεσμα:**
  - ↑ ή ↓ θεραπευτικού αποτελέσματος
  - ↑ ή ↓ ανεπιθύμητων ενεργειών – τοξικότητας

Virani A et al. *Pain*, 1997; 73: 3 – 13

Bernard SA. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2002; 16: 641 – 655

Haanpaa ML et al. *Mayo Clin Proc*, 2010; 85: S15 – S25

# Φαρμακοκινητική

## Αντιδράσεις ΒΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗΣ

- οι σημαντικότερες αλληλεπιδράσεις ΦΚ στο ΝΠ Πόνο
- κυρίως στο ήπαρ, αλλά κ σε άλλους ιστούς
- ΓΕΣ, ΚΝΣ, πνεύμονες, δέρμα, νεφροί

### Βιομετασχηματισμός

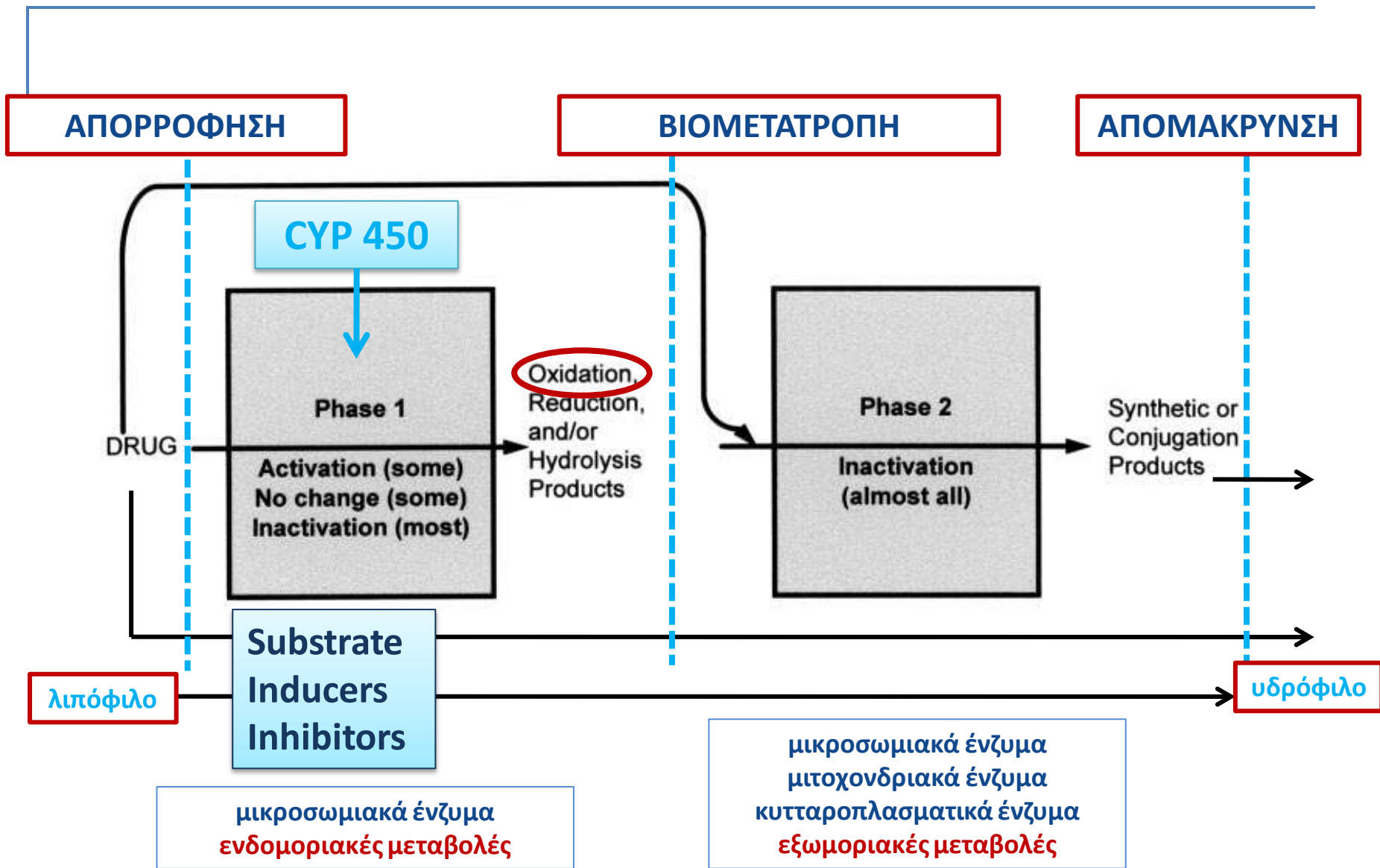
- in vivo / βιοχημικός μετασχηματισμός
- ενζυμικά καταλύμενες αντιδράσεις
- στόχος: ↑ υδροφιλικότητας, διευκόλυνση απέκκρισης

Virani A et al. *Pain*, 1997; 13: 3 – 13

Oikkola KT, Ahonen J. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2001; 14: 411 – 416

Calvey TN, Williams NE. *Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthetists*, 2003

Haanpaa ML et al. *Mayo Clin Proc*, 2010; 85: S15 – S25



# Φαρμακοκινητική – Αλληλεπιδράσεις στο ΝΠ Πόνο

## Αντιδράσεις ΒΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗ

### 1. Ενεργοποίηση (prodrug / precursor → active)

ανενεργό πρόδρομο φάρμακο → ενεργός φαρμακολογικά ουσία  
κωδεΐνη / διαμορφίνη → μορφίνη

### 2. Διατήρηση Δραστικότητας

ενεργό σύμπλεγμα → νέα ουσία: ίδιας, ↓, ↑ ισχύος  
τραμαδόλη → μεταβολίτης M1, φλουοξετίνη → νορφλουοξετίνη  
διαζεπάμη → ενεργός μεταβολίτης

### 3. Αδρανοποίηση

ενεργό σύμπλεγμα → ανενεργό παράγωγο  
φαιντανύλη → νορφαιντανύλη

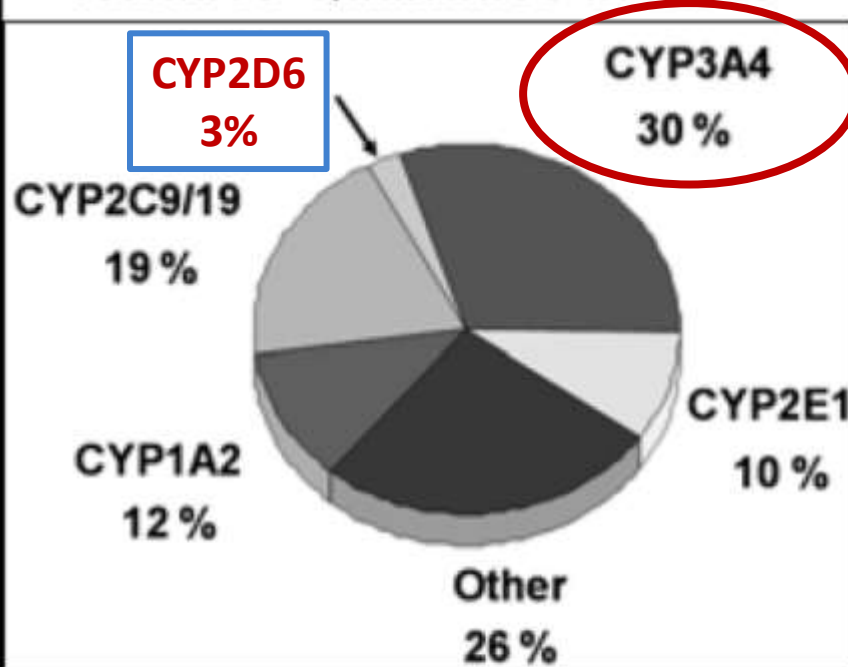
### 4. Τοξικοί Μεταβολίτες

μεπεριδίνη → νορμεπεριδίνη  
κρίσεις «E»

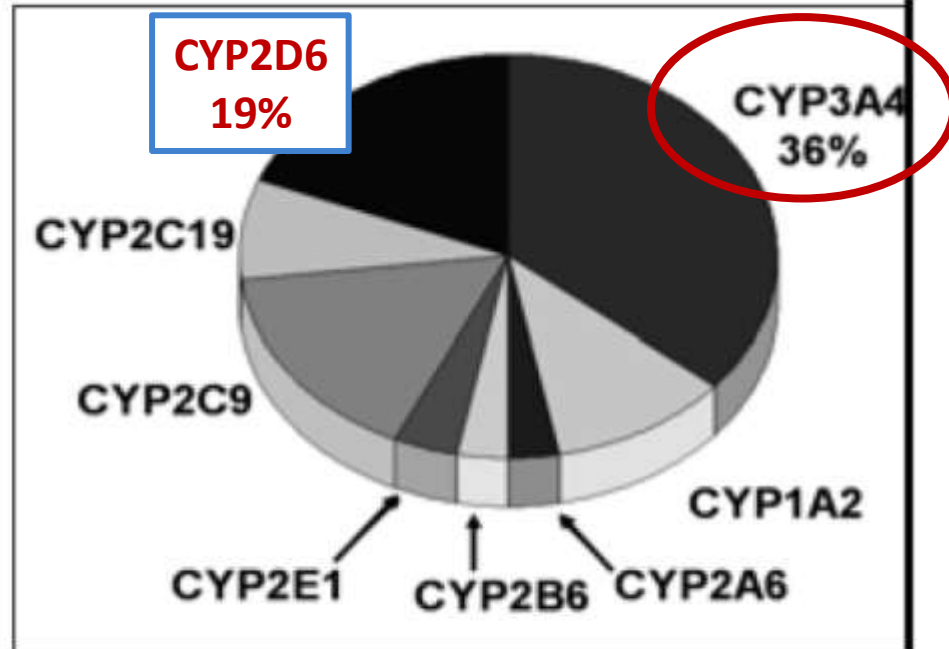
Virani A et al. *Pain*, 1997; 73: 3 – 13  
Dresser GK et al. *Clin Pharmacokinet*, 2000; 38: 41 – 57  
Dickman A. *Eur J Pall Care*, 2007; 14: 181 – 185  
Haanpaa ML et al. *Mayo Clin Proc*, 2010; 85: S15 – S25

# Role of CYP450s in Drug metabolism

## Relative Quantities in Liver



## Proportion of Drugs Metabolized



# Κυτόχρωμα P450 (CYP 450) – Αλληλεπιδράσεις ΦΚ

## Ορισμοί – Ορολογία

- **ενζυμικό υπόστρωμα (substrate)**  
φάρμακο που μεταβολίζεται από το ενζυμικό σύστημα
- **φάρμακο επαγωγέας (inducer)**  
↑ σύνθεση του CYP450 (DNA, RNA)  
↑ μεταβολισμού του υποστρώματος
- **φάρμακο αναστολέας (inhibitor)**  
αναστολή δράσης του CYP450  
↓ μεταβολισμού υποστρώματος
  - **συναγωνιστική (competitive)** – δέσμευση P450
  - **μη συναγωνιστική (non competitive)**  
καταστροφή, απενεργοποίηση, αλλοστερική μεταβολή



## Κυτόχρωμα P450 (CYP 450)

### Ορισμοί – Ορολογία – Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων

#### ■ φάρμακα κατηγορίας «A» (Category A)

φάρμακα **συνεργοί** – **accomplice** (inducers κ inhibitors)

βοηθούν ένα άλλο φάρμακο (υπόστρωμα) να γίνει

- λιγότερο αποτελεσματικό (induction – επαγωγή)
- περισσότερο επικίνδυνο (inhibition – αναστολή)

#### ■ φάρμακα κατηγορίας «B» (Category B)

φάρμακα **υποστρώματα** – **substrate**

φάρμακο «στόχος» – **«bullet drug»**: ↑ C (accomplice = inhibitor)

φάρμακο «κενό» – **«blank drug»**: ↓ C (accomplice = inducer)

# Κυτόχρωμα P450 (CYP 450)

## Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων – Συνέπειες

### ■ **Επαγωγή (Induction) CYP450**

↓ C φαρμάκου υποστρώματος στο πλάσμα

↓ αποτελεσματικότητα

επιδείνωση νόσου (πχ ΝΠ Πόνου)

↑ τοξικότητα (ενεργοί μεταβολίτες): κωδεΐνη  
τροποποίηση δράσης επαγόμενου φαρμάκου

### ■ **Αναστολή (Inhibition) CYP450**

↑ C φαρμάκου υποστρώματος στο πλάσμα

↑ δραστικότητα, ↑ τοξικότητα

σοβαρές ΑΕ

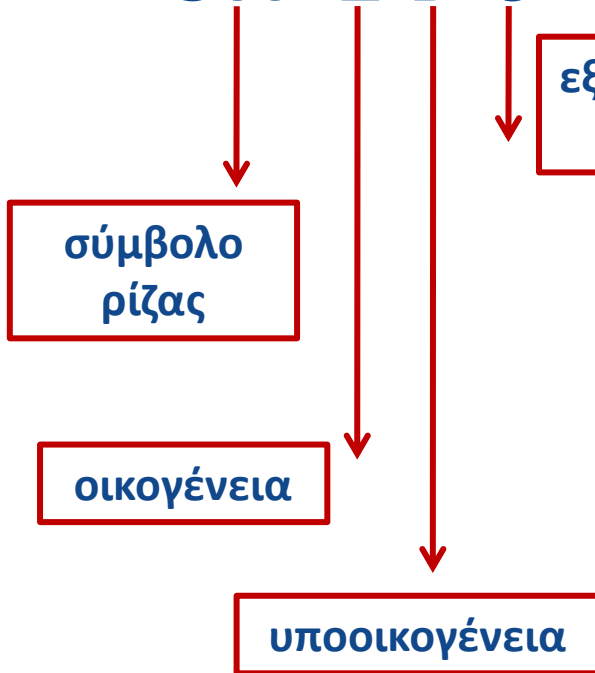
θάνατος

### ■ **Αναστολή: ταχύτερη από Επαγωγή**



# Κυτόχρωμα P450 (CYP 450) Ονοματολογία

## ■ CYP 2 D 6



## *CYP2D6* (italics)

Γονίδιο που κωδικοποιεί το ένζυμο

- CYP > 50 ισομορφές
  - CYP1, CYP2, CYP3  
βιομετατροπή φαρμάκων στον άνθρωπο
  - 70% του P450 στο ήπαρ
  - CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19: 20%  
CYP2D6: 30%, CYP3A3/4: 50%
- αλληλεπιδράσεις φαρμάκων ΝΠ Πόνου

Dresser GK et al. *Clin Pharmacokinet*, 2000; 38: 41 – 57

Olkkola KT, Ahonen J. *Curr Opin anaesthesiol*, 2001; 14: 411 – 416

Haanpaa ML et al. *Mayo Clin Proc*, 2010; 85: S15 – S25

# Κυτόχρωμα P450 (CYP2D6)

## *Substrates – Inducers – Inhibitors*

### Ενζυμικά Υποστρώματα (Substrates)

- **TCAs**  
αμιτρυπτιλίνη  
κλομιπραμίνη  
δεσιπραμίνη  
ιμιπραμίνη  
νοτριπτιλίνη  
τριμιπραμίνη
- **Αναλγητικά**  
κωδεΐνη  
οξυκωδόνη  
υδροκωδόνη  
τραμαδόλη  
δεξτρομεθορφάνη  
αιθυλμορφίνη
- **Διάφορα**  
αμιφλαμίνη  
ινδοραμίνη  
φαινορφίνη  
τερφεναδίνη  
τομοξετίνη
- **Αντιψυχωσικά**  
κλοζαπίνη  
αλοπεριδόλη  
περφαιναζίνη  
ρισπεδόνη  
θειοριδαζίνη  
ζουκλοπενθιξόλη
- **Αντιαρρυθμικά**  
ενκαϊνίδη  
φλεκαϊνίδη  
μεξιλετίνη  
προπαφαινόνη
- **SNRIs**  
βενλαφαξίνη  
ντουλοξετίνη
- **β – blockers**  
αλπρενόλη  
μετοπρολόλη  
προπρανολόλη  
τιμολόλη
- **SSRIs**  
φλουοξετίνη  
νορφλουοξετίνη  
παροξετίνη

### Αναστολείς (Inhibitors)

- **SSRIs**  
φλουοξετίνη  
παροξετίνη  
σερτραλίνη  
  
βουπροπιόνη  
αλοπεριδόλη  
κινιδίνη

### Επαγωγείς (Inducers)

- **Αντιφυματικά**  
ισονιαζίδη  
ριφαμπικίνη
- **Κορτικοειδή**  
δεξαμεθαζόνη

# Κυτόχρωμα P450 (CYP3A3/4)

## *Substrates – Inducers – Inhibitors*

### Ενζυμικά Υποστρώματα (Substrates)

- **ADs**  
αμιτρυπτιλίνη  
δοξεπίνη  
σερτραλίνη  
ιμιπραμίνη  
νεφαζοδόνη
- **AEDs**  
καρβαμαζεπίνη  
φαινυτοΐνη  
αιθοσουξιμίδη
- **SNRIs**  
βενλαφαξίνη
- **Αντι – Ca**
- **Στατίνες**
- **Ανοσοκατασταλτικά**
- **Κορτικοστεροειδή**
- **Αναλγητικά**  
κωδεΐνη  
ακεταμινοφαΐνη  
φαιντανύλη  
μεθαδόνη
- **Αντιαρρυθμικά**  
αμιωδαρόνη  
λιδοκαΐνη  
κινιδίνη  
προπαφαινόνη
- **Βενζοδιαζεπίνες**  
αλπραζολάμη  
διαζεπάμη  
μιδαζολάμη  
τριαζολάμη
- **Αντιϊσταμινικά**
- **Ca – blockers**  
διλτιαζέμη  
φελοδιπίνη  
νιφεδιπίνη  
βεραπαμίλη
- **Διάφορα**  
εναλαπρίλη  
ερυθρομυκίνη  
οιστρογόνα  
ομεπραζόλη  
θεοφυλλίνη  
αντιϊικά  
βαρφαρίνη  
αντισυλληπτικά

### Αναστολείς (Inhibitors)

- **ADs**  
φλουοξετίνη  
φλουβοξαμίνη  
σερτραλίνη
- **Αζόλες**  
φλουκοναζόλη  
ιτρακοναζόλη  
κετοκοναζόλη
- **Διάφορα**  
σιμετιδίνη, ομεπραζόλη  
διλτιαζέμη, βεραπαμίλη  
κινιδίνη, αντιϊικά, VAC

### Επαγωγείς (Inducers)

- **Αντιφυματικά**
- **Κορτικοειδή**  
δεξαμεθαζόνη
- **AEDs**  
καρβαμαζεπίνη  
φαινυτοΐνη  
φαινοβαρβιτάλη

---

CYP1A2

CYP2C9

CYP2C19

---

**Ενζυμικά Υποστρώματα – Substrates**

Lignocaine  
Ropivacaine  
Amitriptyline  
Imipramine  
Clomipramine  
Theophylline  
Caffeine

Phenytoin  
Diclofenac  
Ibuprofen  
S-warfarin

Diazepam  
Clomipramine  
Imipramine  
Moclobemide  
Omeprazole  
Propranolol

**Αναστολείς – Inhibitors**

Cimetidine  
Ciprofloxacin  
Fluvoxamine

Miconazole  
Fluconazole

Fluvoxamine  
Ketoconazole  
Omeprazole

**Επαγωγείς – Inducers**

Smoking

Phenobarbitone  
Rifampicin

Phenobarbitone  
Rifampicin

---

# CYP2D6

## Ενζυμικά Υποστρώματα (Substrates)

- **Αναλγητικά**  
τραμαδόλη  
κωδεΐνη  
οξυκωδόνη  
υδροκωδόνη  
δεξτρομεθορφάνη
- **TCA**s
- **SSRIs** (σερτραλίνη)
- **SSNRIs**  
βενλαφαξίνη  
ντουλοξετίνη
- **Άλλα**  
αλοπεριδόλη  
μεξιλετίνη  
β – blockers

## Αναστολείς (Inhibitors)

- **SSRIs**  
φλουοξετίνη  
παροξετίνη
- **Βουπροπιόνη**
- **Κινιδίνη**
- **Αλοπεριδόλη**

## Επαγωγείς (Inducers) ??

- Δεξαμεθαζόνη
- Ριφαμπικίνη
- Καρβαμαζεπίνη
- Φαινοτοΐνη
- Μεθαδόνη

Virani A et al. *Pain*, 1997  
Bernard SA. *Hematol Oncol Clin*, 2002  
Haanpaa ML et al. *Mayo Clin Proc*, 2010

# Κυτόχρωμα P450 (CYP 450)

## ■ CYP2DA

## ■ Διφασική Κατανομή (Bimodal Distribution)

δύσκολα επάγεται, ποικιλομορφία έκφρασης  
γενετικός πολυμορφισμός, διάφοροι κλινικοί φαινότυποι

poor metabolizers (PMs)

intermediate metabolizers (IMs)

extensive metabolizers (φυσιολογικό – EMs)

ultrarapid metabolizers (UMs)

5 – 10% καυκάσιας φυλής: PMs

■ **πτωχό αναλγητικό αποτέλεσμα** τραμαδόλης σε PMs - ↓ M1

■ **ΑΕ** οπιοειδών σε UMs με χορήγηση κωδεΐνης, τραμαδόλης, ↑ μορφ

■ κίνδυνος **καρδιοτοξικότητας** σε PMs με χορήγηση TCAs

■ **υποθεραπεία** με TCAs σε UMs

■ **ΑΕ** βενλαφαζίνης σε PMs

Gasche Y et al. *N Engl J Med*, 2004

Shams MEE et al. *J Clin Pharm Ther*, 2006

Bijl MJ et al. *Br J Clin Pharmacol*, 2007

Kirchheiner J et al. *J Clin Psychopharmacol*, 2008

# CYP3A3/4

## Αναστολείς (Inhibitors)

- **Ισχυροί**  
σιμετιδίνη  
κλαριθρομυκίνη  
αζόλες
  - ιτοκοναζόλη
  - κετοκοναζόληαντι – HIV
  - ριτοναβίρη
  - ινδιναβίρη
  - νελφίναβιρη
  - σακουιναβίρη
- **Μέσης Ισχύος**  
ερυθρομυκίνη  
φλουκοναζόλη  
βεραπαμίλη  
διλτιαζέμη

## Επαγωγείς (Inducers)

- **AEDs**  
φαινυτοΐνη  
καρβαμαζεπίνη
- **Φαινοβαρβιτάλη**
- **Ριφαμπικίνη**
- **Γλυκοκορτικοειδή**
- **Αντι – HIV**  
νεβιραπίνη  
εφαβιρένζη
- **St John wort**
- **Grape Fruit**

## Ενζυμικά Υποστρώματα (Substrates)

- **Αναλγητικά**  
φαιντανύλη  
μεθαδόνη
- **Βενζοδιαζεπίνες**  
τριαζολάμη  
αλπραζολάμη  
μιδαζολάμη
- **SSRIs**  
σερτραλίνη
- **AEDs**  
καρβαμαζεπίνη
- **Άλλα**  
νιφεδιπίνη  
τερφεναδίνη  
αστεμιζόλη  
σισαπρίδη

## Κυτόχρωμα P450 (CYP450)

- πολλά Φ υπόστρωμα διαφόρων ισομορφών P450  
TCAs: CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A3/4  
σερτραλίνη: CYP2D6, CYP3A3/4  
δεξτρομεθορφάνη: CYP2D6, CYP3A3/4
- Φ υπόστρωμα κ επαγωγέας / αναστολέας της ίδιας ισομορφής P450  
καρβαμαζεπίνη: CYP3A3/4 substrate + inducer  
αλοπεριδόλη: CYP2D6 substrate + inducer
- Φ υπόστρωμα μιας ισομορφής κ επαγωγέας / αναστολέας άλλης  
καρβαμαζεπίνη: CYP3A3/4 substrate + inducer, CYP2D6 inducer
- Φ αναστολέας / επαγωγέας διαφορετικών ισοενζύμων  
σιμετιδίνη: CYP1A2, C3A3/4 inhibitor

Bernard SA. *Hematol Oncol Clin*, 2002  
Spina E et al. *Clinical Therapeutics*, 2008  
Haanpaa ML et al. *Mayo Clin Proc*, 2010

# Drug metabolizing enzymes (DMEs)

	Enzymes	Major analgesic substrate
<b>Phase I</b>	CYP3A4	Fentanyl, methadone
	CYP2D6	Codeine
		Tramadol
	CYP2C9	NSAIDs/COXIBs
	CYP2E1	Paracetamol
<b>Phase II</b>	UGT	Morphine
		Oxymorphone
		Hydromorphone

**Σύνδεση με  
γλυκουρονίδια**

# Drug interaction of opioid analgesic and CYP450 enzyme inhibitors

↓ αποτελεσματικότητα



↓ M1, ↑ τραμαδόλης



↓ μορφίνης  
↑ κωδεΐνης

↑ ΑΕ, τοξικότητας

Ketoconazole/ Macrolides



↓ νορφαιντανύλης  
↑ φαιντανύλης

## Gabareptinoids: Αλληλεπιδράσεις ΦΚ

### gabapentin, pregabalin

- δε μεταβολίζονται από CYP450
  - **gabapentin**: non – linear pharmacokinetics
  - **pregabalin**: linear pharmacokinetics
  - σχεδόν καμιά ΦΚ αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα
- ΠΡΟΣΟΧΗ ΜΟΝΟ ΣΤΗΝ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ**
- όχι συγχορήγηση με **αντιόξινα** – μεσοδιάστημα 2h
  - ↓ βιοδιαθεσιμότητας κατά 24%



Eckhardt K et al. *Anesth Analg*, 2000; 91: 185 – 191  
Diaz RA et al. *Neurologist*, 2008; 14: S55 – S65  
Haanpaa ML et al. *Mayo Clin Proc*, 2010  
SFINX Drug Interactions. [www.terveysportti.fi/sfinx/](http://www.terveysportti.fi/sfinx/)

# Κυτόχρωμα P450 (CYP 450) Αλληλεπιδράσεις ΦΚ

## Αντικαταθλιπτικά – Αναστολείς CYP450

- fluoxetine, paroxetine **CYP2D6 +++++**
- fluvoxamine **CYP1A2, CYP2C19 +++++**
- nefazodone **CYP3A3/4 +++++**
- duloxetine, bupropion **CYP2D6 ++**
- sertraline **CYP2D6** *δοσοεξαρτώμενη*
- citalopram, escitalopram, venlafaxine, mirtazapine  
**CYP2D6, CYP3A3/4 ελάχιστη ως μηδενική επίδραση**



Spina E et al. *Clinical Therapeutics*, 2008; 30: 1206 – 1227

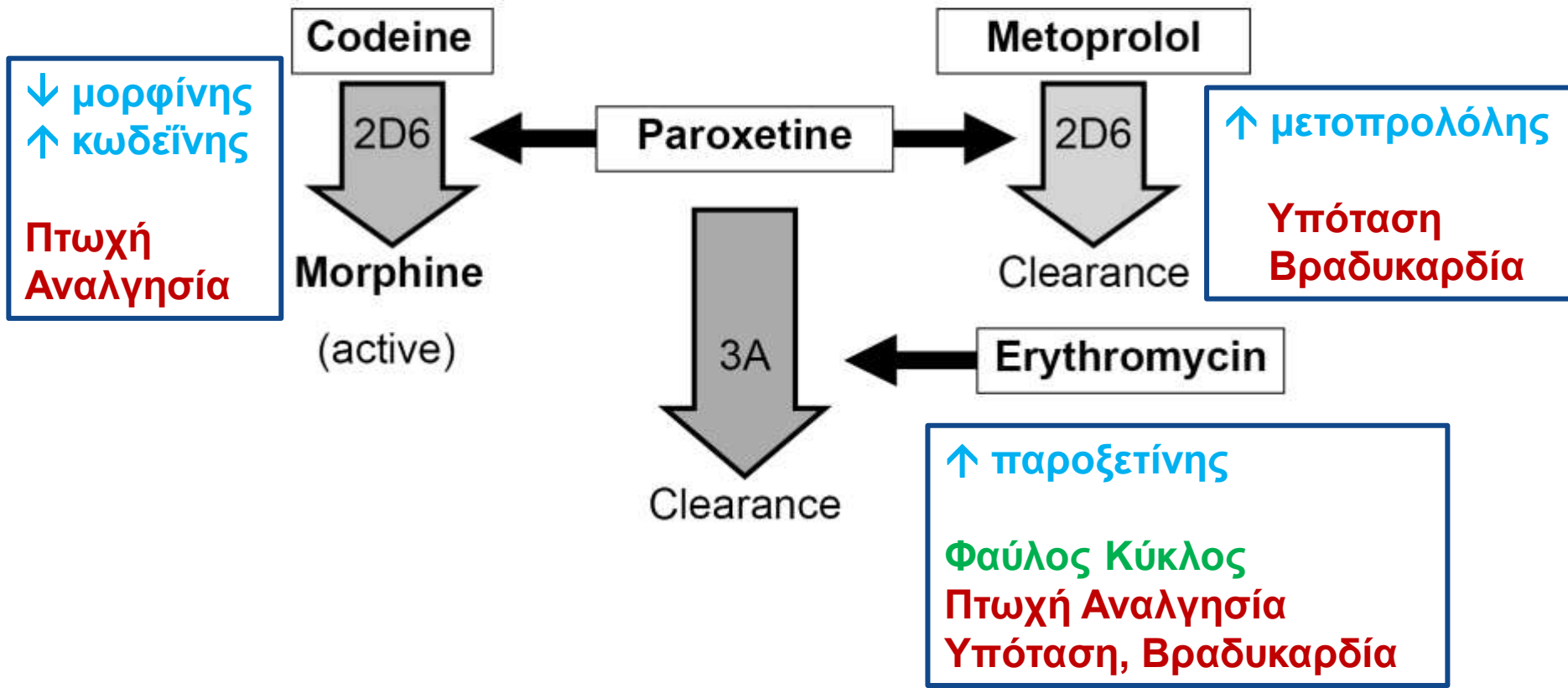
Haanpaa ML et al. *Mayo Clin Proc*, 2010

Dworkin RH et al. *Mayo Clin Proc*, 2010

SFINX Drug Interactions. [www.terveysportti.fi/sfinx/](http://www.terveysportti.fi/sfinx/)

# Metabolism Drug interaction

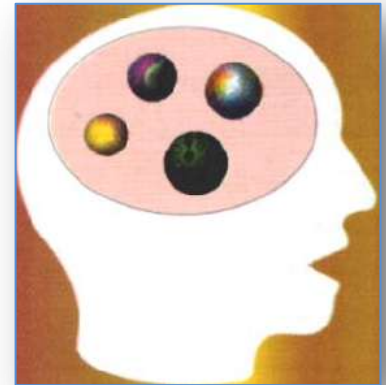
The patient: 52-year-old male veteran



## Κυτόχρωμα P450 (CYP 450) Αλληλεπιδράσεις ΦΚ

### TCAs: substrate CYP2DA

- + **SSRIs** (inh CYP2D6) πχ παροξετίνης  
τοξικότητα από TCAs  
μέτρηση επιπέδων στο πλάσμα  
προτίμηση **σιταλοπράμης, βενλαφαξίνης**  
δεν αναστέλλουν το CYP2D6
- + **CMZ** (CYP3A3/4 substrate + inducer, CYP2D6 inducer)  
υποθεραπεία με TCAs  
προτίμηση **οξκαρβαζεπίνης, γκαμπαπεντινοειδών**



Haanpaa ML et al. *Mayo Clin Proc*, 2010

Dworkin RH et al. *Mayo Clin Proc*, 2010

SFINX Drug Interactions. [www.terveysportti.fi/sfinx/](http://www.terveysportti.fi/sfinx/)

## Κυτόχρωμα P450 (CYP 450) Αλληλεπιδράσεις ΦΚ

Βενλαφαξίνη κ Ντουλοξετίνη: substrate CYP2D6

- + **SSRIs** πχ παροξετίνη (inhibitor CYP2D6)

↑ C στο πλάσμα

τοξικότητα

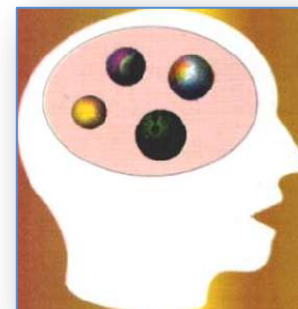
σιταλοπράμης – βενλαφαξίνη δεν αναστέλλουν το CYP2D6

- + **CMZ** (CYP3A3/4 substrate + inducer, CYP2D6 inducer)

υποθεραπεία, ανάγκη για ↑ δόσης

θεραπευτικό monitoring: απαραίτητο

προτίμηση οξκαρβαζεπίνης, γκαπαπεντινοειδών



## Κυτόχρωμα P450 (CYP 450) Αλληλεπιδράσεις ΦΚ

Τραμαδόλη: prodrug, substrate CYP2D6 (ενεργοποίηση)

- + SSRI, SNRI (CYP2D6 inhibitors)

σεροτονινεργικό σύνδρομο

προτίμηση άλλου αναλγητικού

- + CMZ (CYP3A3/4 substrate + inducer, CYP2D6 inducer)

↓ διάρκειας + έντασης αναλγητικού αποτελέσματος

↓ ουδού κρίσεων «E»

αποφυγή συνδυασμού

Lordos EF et al. *J Am Geriatr Soc*, 2009

Haanpaa ML et al. *Mayo Clin Proc*, 2010

Dworkin RH et al. *Mayo Clin Proc*, 2010

SFINX Drug Interactions. [www.terveysportti.fi/sfinx/](http://www.terveysportti.fi/sfinx/)

# Αλληλεπιδράσεις Φαρμακοκινητικής Δέσμευση με πρωτεΐνες πλάσματος

- **Δυναμική Κατάσταση**
- Εκτόπιση φαρμάκων δεσμευμένων με πρωτεΐνες πλάσματος
- ↑ διαθέσιμου φαρμάκου στο πλάσμα
- CMZ 70 – 80%, VAC 60 – 95%, Φαινυτοΐνη 75 – 85%
- Λαμοτριγίνη 50 – 55%, Τοπιραμάτη 13 – 17%, Gabapentinoids 0%
- Τραμαδόλη 20%, Μορφίνη 30 – 35%
- Μεθαδόνη 80%
- Προσοχή σε συνδυασμό με **βαρφαρίνη**
- Σημασία αλληλεπίδρασης: **υπερεκτιμημένη**
- **Αντιρροπιστικοί Μηχανισμοί: σταθερή C ελεύθερου φαρμάκου**

# Αλληλεπιδράσεις Φαρμακοκινητικής Απέκκριση

- Μεταβολές νεφρικής αιματικής ροής
- Τροποποίηση Νεφρικής Απέκκρισης
  - Μεταβολές pH ούρων
  - Συναγωνιστική δράση για ενεργό απέκκριση
  - Λίθιο + NSAIDs
  - Μεθοτρεξάτη + NSAIDs

# Metabolism Drug interaction

The patient: 52-year-old male veteran

Prescriber	Indication	Treatment
Primary care	Analgesia	Codeine
Cardiologist	Hypertension	Metoprolol
Infectious disease	Bronchitis	Erythromycin
Psychiatrist	Depression	Paroxetine

## **Prescription with both pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interactions**

A 77-year old woman with low back pain and depression

Fluoxetine 20 mg    2 cap PO hs

Pethidine 25 mg    IV prn for severe pain

Tramadol 50 mg    1-2 cap PO q 6 h

Amitriptyline 25 mg 1 tab PO hs

*Next 2 weeks* later, she developed tremor, agitation, BT 40 °C, can not detect source of infection, she died in next few days.

---

## **Prescription with both pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interactions**

A 77-year old woman with low back pain and depression

### **Pharmacodynamic DDI**

- ❖ Tramadol and pethidine target for the same receptor.
- ❖ They are all inhibitors of serotonin transporter.

### **Pharmacokinetic DDI**

- ❖ Fluoxetine inhibit metabolism of tramadol to the more potent M1 metabolite.
  - ❖ Fluoxetine inhibit metabolism of tramadol and amitriptyline.
-

# Factors Influencing Drug Interaction Outcomes

## *PATIENT FACTORS*

Genetics

Diseases

Diet/Nutrition

Environment

Smoking

Alcohol

## *DRUG Factors*

Dose

Duration

Dosing Times

Sequence

Route

Dosage Form

CLINICAL  
OUTCOME  
OF DRUG  
INTERACTIONS

***HIGH VARIABILITY***

# Χρόνιος Νευροπαθητικός Πόνος

## «Στοχευμένη» Χορήγηση Φαρμάκου

- **δοσολογία**
  - ✓ ικανοποιητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα
  - ✓ για ικανή χρονική περίοδο
  - ✓ **ισορροπία μεταξύ θεραπευτικού αποτελέσματος κ ΑΕ**
- **χρονικά μεσοδιαστήματα**
- **αλληλεπιδράσεις – επαγρύπνιση**
  - ✓ ↑ τοξικότητα
  - ✓ ↓ αποτελεσματικότητα



Virani A et al. *Pain*, 1997; 73: 3 – 13

Gilron I, Max MB et al. *Expert Rev Neurotherapeutics*, 2005; 5: 823 – 830

Haanpaa ML et al. *Mayo Clin Proc*, 2010; 85: S15 – S25

# Adverse Drug – Drug Interactions

