

Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων στο Χρόνιο Νευροπαθητικό Πόνο

Ελένη Μόκα, Αναισθησιολόγος

Creta InterClinic Hospital

Ηράκλειο, Κρήτη

Οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων, εδώ και αρκετά χρόνια, έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον όλων των ιατρικών ειδικοτήτων, ιδιαίτερα όμως των θεραπευτών των αρρώστων με χρόνια πόνο. Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις αντιπροσωπεύουν το 3 – 5% των ανεπιθύμητων ενεργειών των αναλγητικών φαρμάκων που μπορούν να προβλεφθούν, ενώ αντικατοπτρίζουν το 16% των νοσηλευόμενων, ασθενών εξαιτίας των παρενεργειών που οφείλονται στη χρήση φαρμάκων για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου.

Στην καθημερινή κλινική πρακτική, στους ασθενείς με χρόνια νευροπαθητικό πόνο αρκετές φορές απαιτείται συνδυασμός πολλαπλών φαρμάκων, διαφόρων κατηγοριών, συχνά για μεγάλο χρονικό διάστημα, για την καλύτερη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων των ασθενών αυτών (πολλαπλό αναλγητικό μίγμα – multiple drug “cocktail”). Στόχος μιας πολυδύναμης αναλγητικής φαρμακευτικής αγωγής είναι η μείωση της δόσης του εκάστοτε χορηγουμένου φαρμάκου χωριστά, με συνέπεια τη μείωση του ποσοστού των ανεπιθύμητων ενεργειών και τη βελτίωση του αναλγητικού αποτελέσματος, που μπορεί να οφείλεται σε συνεργική ή αθροιστική δράση. Στα χορηγούμενα φάρμακα συχνά περιλαμβάνονται αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά, οπιοειδή, αντιαρρυθμικά, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, αδρενεργικοί αγωνιστές ή ανταγωνιστές, στεροειδή και μη στεροειδή φάρμακα, μυοχαλαρωτικά και ήπια αναλγητικά. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι ο χρόνιος νευροπαθητικός πόνος συσχετίζεται με την πολλαπλότητα σωματικών και ψυχικών συμπτωμάτων, όπως αϋπνία, κατάθλιψη, αγωνία και κόπωση, συχνά απαιτείται και η επιπλέον χορήγηση φαρμάκων και άλλων κατηγοριών, όπως βενζοδιαζεπίνες, φαινοθειαζίνες και εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors – SSRIs). Επιπλέον, αρκετοί ασθενείς ταυτόχρονα λαμβάνουν και φάρμακα για λόγους που δε σχετίζονται με την αντιμετώπιση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου (αντιόξινα, H₂ – ανταγωνιστές, οιστρογόνα, θυροξίνη και αντιθυρεοειδικά φάρμακα, υπολιπιδαιμικά, αντιυπερτασικά, αντιβιοτικά, αντιπηκτικά και αντιδιαβητικά φάρμακα).

Οι βασικές αρχές που καθορίζουν τη στοχευμένη χορήγηση ενός φαρμάκου για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του νευροπαθητικού πόνου περιλαμβάνουν α) την επίτευξη ικανοποιητικής θεραπευτικής δόσης για μια ικανή χρονική περίοδο και β) την επιλογή εκείνης της δόσης που θα επιφέρει ισορροπία μεταξύ στοχευμένης δράσης και ανεπιθύμητων ενεργειών. Επομένως, κατά την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου, είναι επιτακτική η ανάγκη ο κλινικός ιατρός να μην έχει μόνο γνώσεις αναφορικά με τη δοσολογία και τα χρονικά μεσοδιαστήματα χορήγησης των αναλγητικών, αλλά να είναι και ενημερωμένος για τις πιθανές αλληλεπιδράσεις των χορηγουμένων φαρμάκων, που δυνητικά αυξάνουν την τοξική τους δράση ή παρεμποδίζουν την ανάδειξη της αποτελεσματικότητας τους στην αντιμετώπιση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου.

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων που χορηγούνται για τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου είναι οι ασθενείς υψηλού κινδύνου (ηλικιωμένοι, με πολλαπλά νοσήματα, υπό πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή, με ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία) και τα φάρμακα υψηλού κινδύνου (μικρό θεραπευτικό εύρος, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, επαγωγείς ή αναστολείς ενζυμικών μεταβολικών συστημάτων).

Οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου χωρίζονται σε αλληλεπιδράσεις φαρμακοκινητικής, που αφορούν στην απορρόφηση, την κατανομή, τη βιομετατροπή και την απέκκριση των φαρμάκων και σε αλληλεπιδράσεις φαρμακοδυναμικής, που σχετίζονται με μεταβολές του φαρμακολογικού αναλγητικού αποτελέσματος του εκάστοτε φαρμάκου, εξαιτίας αθροιστικής, συνεργικής, συναγωνιστικής ή ανταγωνιστικής δράσης.

Κατά τις αλληλεπιδράσεις που αφορούν στη φαρμακοδυναμική των χορηγουμένων αναλγητικών, δεν παρατηρείται μεταβολή της συγκέντρωσής τους στο πλάσμα, αλλά το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης είναι η αύξηση ή η ελάττωση της αναλγητικής ικανότητας του φαρμάκου στόχου. Ως παράδειγμα επιθυμητής συνεργικής δράσης είναι το αποτέλεσμα του συνδυασμού της μορφίνης και της παρεκοξίμπης, της τραμαδόλης και της παρακεταμόλης και γενικότερα των οπιοειδών και των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ή των οπιοειδών και της παρακεταμόλης. Από τις ανεπιθύμητες συνέπειες των αλληλεπιδράσεων φαρμακοδυναμικής χαρακτηριστικά αναφέρεται η άθροιση των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από συγχορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών και κορτικοστεροειδών, θειοριδαζίνης και αμιτρυπτιλίνης, τραμαδόλης και τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών. Οι αλληλεπιδράσεις που αφορούν στη φαρμακοδυναμική συχνά ενισχύουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών σε συνδυασμό – συγχορήγηση με άλλα συνοδά αναλγητικά, με αποτέλεσμα αναπνευστική καταστολή (οπιοειδή και

κατασταλτικά του ΚΝΣ – κυρίως βενζοδιαζεπίνες), διέγερση (οπιοειδή και αντιχολινεργικά), ναυτία και έμετο (οπιοειδή και τραμαδόλη), καθώς και δυσκοιλιότητα ή επίσχεση ούρων (οπιοειδή και αντιχολινεργικά).

Συχνά χρησιμοποιούμενα συνοδά φάρμακα κατά την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου που κατέχουν αντιχολινεργικές ιδιότητες είναι τα αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά, παροξετίνη), τα αντισταμινικά, τα αντιπαρκινσονικά, τα φάρμακα του γαστρεντερικού συστήματος (σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη, διμενυδρινάτη), τα αντισπασμωδικά, τα ελάσσονα αντιψυχωσικά (χλωροπρομαζίνη, θειοριδαζίνη) και από τα οπιοειδή η μεπεριδίνη.

Το σεροτονινεργικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από την τριάδα διαταραχή επιπέδου συνείδησης (σύγχυση, διέγερση και αγωνία), νευρομυϊκή υπερδραστηριότητα (τρόμος, μυοκλονίες, αυξημένα αντανακλαστικά, μυϊκός σπασμός) και υπερδραστηριότητα αυτόνομου νευρικού συστήματος (διαφόρεση, υπερθερμία, μυδρίαση, ταχυκαρδία και ταχύπνοια). Συχνά μπορεί να έχει καταστροφικές συνέπειες και μπορεί να εκδηλωθεί με ήπια μορφή μετά από συγχορήγηση SRIs και λιθίου ή βουσπιρόνης, με μορφή μέτριας βαρύτητας μετά από υπερδοσολογία SSRIs ή μετά από συγχορήγηση SRIs και σεροτονινεργικών φαρμάκων, ή με σοβαρή μορφή μετά από ταυτόχρονη χορήγηση SRIs και MAOIs. Σε παρόμοια αποτελέσματα μπορεί να οδηγήσει και η συγχορήγηση τραμαδόλης και SSRIs ή τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Ο φαρμακολογικός μηχανισμός που οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων σεροτονίνης σε επίπεδο συνάψεων μπορεί να περιλαμβάνει αυξημένη σύνθεση σεροτονίνης (L – τρυπτοφάνη), αναστολή μονοαμινοξειδάσης (ισοκαρβοξαζίδη, φαινελζίνη, σελεγελίνη, τρανυλκυπρομίνη, λινεζολίδη, ισονιαζίδη), αναστολή επαναπρόσληψης σεροτονίνης (τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, SSRIs, SRIs, SNRIs, τραμαδόλη, πενταζοκίνη, μεπεριδίνη, μεθαδόνη, δεξτρομεθορφάνη, δεξτροπροποξυφαίνη, σιμπουτραμίνη), άμεση διέγερση υποδοχέων σεροτονίνης (βουσπιρόνη, τρυπτάνες) και μη ειδική αύξηση σεροτονινεργικής δραστηριότητας (λίθιο).

Συχνά επικρατεί ο φόβος ότι ο συνδυασμός φαρμάκων, ή η προσθήκη νέου αναλγητικού σε ήδη υπάρχον θεραπευτικό αναλγητικό σχήμα μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας ή σε μειωμένη αποτελεσματικότητα. Παραδοσιακά, οι κλινικοί ιατροί, στην προσπάθεια κατανόησης των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, επικεντρώνονται στις αλληλεπιδράσεις της φαρμακοκινητικής των χορηγούμενων αναλγητικών, δηλαδή στο ρόλο της δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, στην ασυμβατότητα των φυσικοχημικών ιδιοτήτων, στην απορρόφηση από το γαστρεντερικό σωλήνα, στη νεφρική απέκκριση και στη συνεργική δράση των συγχορηγούμενων φαρμάκων, με κύριο αποτέλεσμα τη μεταβολή (αύξηση ή ελάττωση) της συγκέντρωσης του προς συζήτηση φαρμάκου – στόχου στο πλάσμα. Οι παραπάνω μηχανισμοί συχνά μπορεί να αποδειχθούν σημαντικοί, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση του δυνητικά καταστροφικού σεροτονινεργικού συνδρόμου, που μπορεί να προκληθεί, όπως προαναφέρθηκε, από το συνδυασμό SSRIs και μη αναστρέψιμων αναστολέων μονοαμινοξειδάσης (Monoamine Oxidase Inhibitors – MAOIs) ή τραμαδόλης. Παρόλα αυτά, πρόσφατες μελέτες τονίζουν ότι οι σημαντικότερες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, που δυνητικά μπορεί να εμφανιστούν κατά την αντιμετώπιση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου, εμπλέκουν τις ηπατικές οδούς βιομετατροπής των φαρμάκων που καταλύονται από το σύμπλεγμα των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 και ιδιαίτερα των 2D6 και 3A3/4 ισοενζύμων. Το κυτόχρωμα P450 2D και P450 3A είναι υποοικογένειες του μικτού συστήματος οξειδάσης P450. Ο εξειδικευμένος μοριακός μηχανισμός δράσης κάποιων από τις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις έχει πρόσφατα διερευνηθεί.

Με τον όρο μεταβολισμό αναφερόμαστε στη συνολική τύχη ενός φαρμάκου από τη στιγμή που χορηγείται στον ανθρώπινο οργανισμό και εδώ περιλαμβάνονται η απορρόφηση, η κατανομή, η βιομετατροπή και η απέκκριση. Με τον όρο βιομετατροπή αναφερόμαστε συνήθως στη βιοχημική πλέον μετατροπή του φαρμάκου μέσα στο ζώντα οργανισμό, συνήθως με ενζυμικά καταλυόμενες αντιδράσεις. Επομένως, ο μεταβολισμός ενός φαρμάκου και η βιομετατροπή αυτού δεν είναι συνώνυμα. Ο κύριος στόχος της βιομετατροπής ενός φαρμάκου είναι η αύξηση της υδροφιλικότητας αυτού και η διευκόλυνση της απέκκρισής του. Πάντως οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων που χορηγούνται για την αντιμετώπιση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου σε γενικές γραμμές εστιάζονται στο σύνολο των διαδικασιών του μεταβολισμού αυτών και ιδιαίτερα στις βιοχημικές αντιδράσεις της βιομετατροπής τους.

Οι αντιδράσεις της φαρμακολογικής βιομετατροπής έχουν συνήθως τρεις διαφορετικές συνέπειες που μπορούν να επηρεάσουν τη δράση ενός φαρμάκου. 1) ενεργοποίηση που μπορεί να συμβεί όταν ένα ανενεργό πρόδρομο προφάρμακο μετατρέπεται σε μια ενεργό φαρμακολογικά ουσία 2) διατήρηση της δραστηριότητας όταν ένα ενεργό σύμπλεγμα μετατρέπεται σε άλλη ενεργό ουσία, που μπορεί να είναι φαρμακευτικά βιοισοδύναμη, λιγότερο ή περισσότερο ενεργή σε σχέση με το αρχικό φάρμακο και 3) απενεργοποίηση όταν ένα ενεργό φαρμακευτικό σύμπλοκο μετατρέπεται σε ανενεργό παράγωγο. Ο βιομετασχηματισμός των φαρμάκων μπορεί να πραγματοποιηθεί σε κάθε ιστό του ανθρώπινου σώματος. το σημαντικότερο όμως όργανο βιομετατροπής είναι το ήπαρ, με τις αντιδράσεις φάσης I και φάσης II. Οι αντιδράσεις φάσης I (μικροσωμιακά ένζυμα) μπορούν να συνεπάγονται ενεργοποίηση, απενεργοποίηση ή καμιά μεταβολή στη δραστηριότητα του μεταβολιζόμενου φαρμάκου, ενώ οι αντιδράσεις της φάσης II (μικροσωμιακά, μιτοχονδριακά, κυτταροπλασματικά ένζυμα ή και

συνδυασμός) τις περισσότερες φορές οδηγούν σε απενεργοποίηση της δραστηριότητας της φαρμακευτικής ουσίας που υφίσταται βιομετατροπή.

Το μικτό σύστημα οξείδωσης του κυτοχρώματος P450 αποτελείται από τα κυριότερα ένζυμα μεταβολισμού των διαφόρων ουσιών της φάσης I. Αναφορικά με την ονοματολογία, τα ένζυμα του συμπλέγματος του κυτοχρώματος P450 συμβολίζονται με τα γράμματα CYP. Στη συνέχεια ακολουθεί ένας αριθμός που υποδεικνύει την οικογένεια αυτού και ένα κεφαλαίο γράμμα που αναφέρεται στην υποοικογένεια, ενώ τέλος ακολουθεί και πάλι ένας αριθμός που αναφέρεται στο εξατομικευμένο ένζυμο (πχ CYP3A4). Στον άνθρωπο, τα ένζυμα CYP1, CYP2 και CYP3 ευθύνονται για την πλειονότητα των φαρμακευτικών αντιδράσεων βιομετασχηματισμού και αποτελούν το 70% του περιεχομένου κυτοχρώματος P450 στο ανθρώπινο ήπαρ. Τα κυριότερα ισoenζυμα που ευθύνονται για τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που στοχεύουν στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου είναι τα CYP1A2, CYP2D6 και CYP3A3/4.

Το CYP450 1A2 παρουσιάζει κλινικό ενδιαφέρον, καθώς ευθύνεται για το μεταβολισμό της θεοφυλλίνης, της βαρφαρίνης, και της καφεΐνης. Η δράση του αναστέλλεται από τις κινολόνες και τα μακρολίδια και αυξάνεται από φάρμακα όπως η φαινυτοΐνη, η πεντοβαρβιτάλη, η ομεπραζόλη και το κάπνισμα. Η δραστηριότητα του CYP450 2D6 ισoenζύμου παρουσιάζει διαφασική κατανομή, αφού το γονίδιο που ευθύνεται για την έκφραση του ενζύμου παρουσιάζει πολυμορφισμό, γεγονός που οδηγεί σε κλινικούς φαινότυπους, είτε έντονου / ταχέος, είτε πτωχού μεταβολισμού φαρμάκων (extensive / fast – poor drug metabolism).

Το CYP450 2D6 ευθύνεται για το μεταβολισμό αντιψυχωσικών, αναλγητικών, αντιαρρυθμικών, SSRIs και τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, ενώ η δράση του αναστέλλεται από τη χρήση των SSRIs, της αλλοπεριδόλης και της κινιδίνης και ενισχύεται από τη χρήση αντιφυματικών φαρμάκων (Πίνακας 1). Αξίζει να σημειωθεί ότι το 5 – 10% της καυκάσιας φυλής παρουσιάζουν ιδιότητες πτωχής δραστηριότητας του CYP450 2D6 και άρα φάρμακα που μεταβολίζονται από αυτό θα εμφανίζουν μεγαλύτερη συγκέντρωση στο πλάσμα αυτών των ασθενών.

Η υποοικογένεια ισoenζύμων CYP450 3A παρουσιάζει τη μεγαλύτερη αφθονία ανάμεσα σε όλες τις ισομορφές του κυτοχρώματος P450 και είναι υπεύθυνη για το μεταβολισμό μιας μεγάλης ομάδας φαρμάκων και ενδογενών παραγόμενων ουσιών στον ανθρώπινο οργανισμό (Πίνακας 2). Οι κυριότεροι εκπρόσωποι αυτής της υποοικογένειας είναι οι ισομορφές CYP3A3 και CYP3A4, που παρουσιάζουν στο 97% σχεδόν πανομοιότυπη δομή, με αλληλοεπικαλυπτόμενη ενζυμική καταλυτική δραστηριότητα, καθώς και διαφοροποίηση μεταβολικής ικανότητας από άτομο σε άτομο, και που συχνά αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως CYP3A3, CYP3A4 ή CYP3A3/4.

Μια λεπτομερής κατανόηση των μηχανισμών και των τρόπων με τους οποίους τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 καταλύουν το μεταβολισμό των φαρμάκων θα βελτίωνε σημαντικά την ποιότητα της αναλγησίας της φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου. Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις θα ήταν περισσότερο προβλέψιμες με βάση τη γνώση ποια φαρμακευτικά συμπλέγματα επάγουν, αναστέλλουν ή μεταβολίζονται από συγκεκριμένα ένζυμα του συστήματος του κυτοχρώματος P450. Παρόλο που μια τέτοια γνώση προσφέρει την πιθανότητα πρόβλεψης των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, το μέγεθος των αλληλεπιδράσεων στο σύνολό τους, καθώς και η κλινική τους σημασία συχνά είναι αρκετά δύσκολο να προβλεφθεί αποκλειστικά και μόνο με βάση τα *in vitro* επιστημονικά δεδομένα, ενώ κλινικές μελέτες σε ανθρώπους συνεχίζουν να είναι απαραίτητες. Στους Πίνακες 1 και 2 που προαναφέρθηκαν, παρουσιάζονται τα ενζυμικά υποστρώματα, οι αναστολείς και οι επαγωγείς των ισoenζύμων CYP 2D6 και CYP 3A3/4, που φαίνεται ότι σχετίζονται ιδιαίτερα με τις αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου.

Είναι σαφές ότι οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις του κυτοχρώματος P450 περιλαμβάνουν επαγωγή ή αναστολή. Πολλά φάρμακα είναι είτε επαγωγείς, είτε αναστολείς, είτε ενζυμικά υποστρώματα των CYP2D6 και CYP3A3/4. Πρακτικά ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες, Α και Β. Στην κατηγορία Α ανήκουν τα φάρμακα που ακούν σε μια αλληλεπίδραση συνεργική δράση (accomplice drugs), δηλαδή συμβάλλουν ώστε ένα άλλο φάρμακο να γίνει περισσότερο επικίνδυνο ή λιγότερο αποτελεσματικό – δραστικό. Τα φάρμακα που ανήκουν στην κατηγορία Β είναι ενζυμικά υποστρώματα και η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα μπορεί να αυξάνεται (bullet drugs) παρουσία αναστολέα (accomplice: inhibitor) ή να μειώνεται (blank drugs) παρουσία επαγωγέα (accomplice: inducer). Άρα, στην κατηγορία Α ανήκουν οι επαγωγείς και οι αναστολείς του κυτοχρώματος P450 και στην κατηγορία Β ανήκουν τα ενζυμικά υποστρώματα του κυτοχρώματος P450.

Συμπερασματικά, παράγοντες που επηρεάζουν την έκβαση των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, κατά την αντιμετώπιση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου, περιλαμβάνουν χαρακτηριστικά των θεραπευόμενων ασθενών (γενετικός πολυμορφισμός, συνοδά νοσήματα, διατροφικές συνήθειες, περιβαλλοντικοί παράγοντες, κάπνισμα, αλκοόλ) και παραμέτρους που αφορούν στα χορηγούμενα φάρμακα (δοσολογία, διάρκεια χορήγησης, μεσοδιαστήματα δόσεων, οδός χορήγησης, μορφή χορηγούμενου φαρμάκου). Οι στρατηγικές που μπορούν να μας βοηθήσουν αν αποφύγουμε ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις περιλαμβάνουν τον έλεγχο της

τρέχουσας φαρμακευτικής αγωγής (θεραπευτικό monitoring, αποφυγή περιττής πολυφαρμακίας), την αναγνώριση των φαρμάκων και των ασθενών υψηλού κινδύνου και την αναζήτηση βοήθειας από εξειδικευμένους θεραπευτές χρόνιου πόνου.

Πίνακας 1.

Συγκεντρωτική λίστα φαρμάκων που μεταβολίζονται από το CYP450 2 D6:

Αναστολείς – Inhibitors και Επαγωγείς – Inducers (Συνεργική Δράση Φαρμάκων – Accomplice Drugs) και Ενζυμικά Υποστρώματα – Substrates (Bullet – blank Drugs)

Αναστολείς (Inhibitors)	Επαγωγείς (Inducers)	Ενζυμικά Υποστρώματα (Substrates)	
SSRIs	Αντιφυματικά Φάρμακα	Αντιαρρυθμικά	SSRIs
Φλουοξετίνη	Ισονιασίδη	Ενκαϊνίδη	Φλουοξετίνη
Παροξετίνη	ΡΙφαμπικίνη	Φλεκαϊνίδη	Νορφλουοξετίνη
Σερτραλίνη		Μεξιλετίνη	Παροξετίνη
		Προπαφαινόνη	Βενλαφαξίνη
Αλλοπεριδόλη			
Κινιδίνη		Αντιψυχωσικά	Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά
		Κλοζαπίνη	Αμιτρυπτιλίνη
		Αλλοπεριδόλη	Κλομιπραμίνη
		Περφαιναζίνη	Δεσιπραμίνη
		Ρισπερδόνη	Ιμιπραμίνη
		Θειοριδαζίνη	Νορτρυπτιλίνη
		Ζουκλοφανδιξόλη	Τριμιπραμίνη
		β Αποκλειστές	Διάφορα
		Αλπρενόλη	Αμιφλαμίνη
		Μετοπρολόλη	Ινδοραμίνη
		Προπρανολόλη	Φενφορμίνη
		Τιμολόλη	Τερφεναδίνη
			Τομοξετίνη
		Αναλγητικά	
		Κωδεΐνη	
		Δεξτρομεθορφάνη	
		Αιθυλμορφίνη	

- Σημειώνεται ότι τα φάρμακα που χαρακτηρίζονται ως ενζυμικά υποστρώματα δεν αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Ένας αναστολέας ή ένας επαγωγέας απαιτεί την παρουσία ενός ενζυμικού υποστρώματος για να συμβεί και να εκδηλωθεί η εκάστοτε φαρμακευτική αλληλεπίδραση.

Πίνακας 2.

Συγκεντρωτική λίστα φαρμάκων που μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα CYP450 3 A3/4:

Αναστολείς – Inhibitors και Επαγωγείς – Inducers (Συνεργική Δράση Φαρμάκων – Accomplice Drugs) και

Ενζυμικά Υποστρώματα – Substrates (Bullet – blank Drugs)

Αναστολείς (Inhibitors)	Επαγωγείς (Inducers)	Ενζυμικά Υποστρώματα (Substrates)	
Αντικαταθλιπτικά Φλουοξετίνη Φλουβοξαμίνη Σερτραλίνη	Αντιεπιληπτικά Καρβαμαζεπίνη Πεντοβαρβιτάλη Φαινυτοΐνη	Αντιαρρυθμικά Αμιωδαρόνη Λιδοκαΐνη Προπαφαινόνη Κινιδίνη	Χημειοθεραπευτικά Κυκλοφωσφαμίδα Δοκεταξέλη Πακλιταξέλη Ταμοξιφαίνη
Αζόλες Φλουκοναζόλη Ιτρακοναζόλη Κετοκοναζόλη	Αντιφυματικά Ισονιαζίδη ΡΙφαμπικίνη	Αντιεπιληπτικά Καρβαμαζεπίνη Αιθοσουξιμίδη Φαινυτοΐνη	Υπολιπιδαιμικά Σιμβαστατίνη Λορβαστατίνη
Τροφές Χυμός Grapefruit	Διάφορα Κοτριμαζόλη Δεξαμεθαζόνη Γκριζεοφουλβίνη Φαινυλβουταζόνη	Αντικαταθλιπτικά Αμιτρυπτιλίνη Δοξεπίνη Ιμιπραμίνη Σερτραλίνη Νεφαζοδόνη Βενλαφαξίνη	Ανοσοκατασταλτικά Κορτικοστεροειδή Κυκλοφωσφαμίδα Κυκλοσπορίνη Δαψόνη Τακρόλιμους
Μακρολίδια Κλαριθρομυκίνη Ερυθρομυκίνη		Αντιϊσταμινικά Αστεμιζόλη Φαιξοφαιναδίνη Τερφεναδίνη	Διάφορα Ακεταμινοφαίνη Σισαπρίδη Κωδεΐνη Εναλαπρίλη Ερυθρομυκίνη Οιστρογόνα Φλουταμίδα Ομεπραζόλη Αντισυλληπτικά Ρετινοϊκό Οξύ ΡΙτοναβίρη Ινδιναβίρη Θεοφυλλίνη Βαρφαρίνη
Διάφορα Σιμετιδίνη Διλτιαζέμη Αιθυθυλεστραδιόλη Γεστοδένη Ομεπραζόλη Κινιδίνη Κινίνη ΡΙτοναβίρη Ινδιναβίρη Τακρόλιμους Βαλπροϊκό Οξύ		Βενζοδιαζεπίνες Αλπραζολάμη Διαζεπάμη Μιδαζολάμη Τριαζολάμη	
		Αποκλειστές Διαύλων Ca Διλτιαζέμη Φελοδιπίνη Νιφεδιπίνη Βεραπαμίλη	

- Σημειώνεται ότι τα φάρμακα που χαρακτηρίζονται ως ενζυμικά υποστρώματα δεν αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, ένας αναστολέας ή ένας επαγωγέας απαιτεί την παρουσία ενός ενζυμικού υποστρώματος για να συμβεί και να εκδηλωθεί η εκάστοτε φαρμακευτική αλληλεπίδραση.

Βιβλιογραφία

1. Barkin RL, Barkin D. Pharmacological management of acute and chronic pain: Focus on Drug Interactions and Patient – Specific Pharmacotherapeutic Selection. *Southern Medical Journal*, 2001; 94 (8): 756 – 770.
2. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1112 – 1120.
3. Dickman A. Tramadol: A review of this atypical opioids. *Eur J Palliative Care*, 2007; 14 (5): 181 – 185.
4. Dworkin RH, O' Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. *Mayo Clin Proc*, 2010; 85 (3) (Supplement): S3 – S14.
5. Ereshefsky L. Drug – Drug interactions involving antidepressants: Focus on Venlafaxine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1996; 16 (3) – Suppl 2: 37S – 50S.
6. Gilron I, Watson CPN, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: A practical guide for the clinician. *CMAJ*, 2006; 175 (3): 265 – 275.
7. Gilron I, Max MB. Combination pharmacotherapy for neuropathic pain: Current evidence and future directions. *Expert Rev Neurotherapeutics*, 2005; 5 (6): 823 – 830.
8. Haanpaa ML, Gourlay GK, Kent JL, et al. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. *Mayo Clin Proc*, 2010; 85 (Suppl 3): S15 – S25.
9. Jackson N, Doherty J, Coulter S. Neuropsychiatric complications of commonly used palliative care drugs. *PostgradMed J*, 2008; 84: 121 – 126.
10. Jensen TS, Finnerup NB. Neuropathic pain treatment: A further step forward. *The Lancet*, 2009; 374: 1218 – 1219.
11. Lordos EF, Trombert V, Vogt N, Perrenoud JJ. Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain: Drug to Drug interaction in the elderly people. *J Am Geriatr Soc*, 2009; 57 (1): 181 – 182.
12. Richelson E. Pharmacokinetic drug interactions of new antidepressants: A review on the metabolism of other drugs. *Mayo Clin Proc*, 1997; 72: 835 – 847.
13. Sproule BA, Naranjo CA, Brenner KE, Hassan PC. Selective serotonin reuptake inhibitors and CNS drug interactions. A critical review of the evidence. *Clin Pharmacokinet*, 1997; 33 (6): 454 – 471.
14. Virani A, Mailis A, Shapiro LE, Shear NH. Drug interactions in human neuropathic pain pharmacotherapy. *Pain*, 1997; 73: 3 – 13.