Liekové interakcie opioidných analgetík

Zverejnené: 29. marca 2022 | Autor: PharmDr. Patrícia Čečková



Medzi ďalšiu významnú skupinu látok v terapii bolesti patria opioidy. Používajú sa na liečbu nádorovej a nenádorovej bolesti strednej a silnej intenzity, pri ktorých benefit liečby prevažuje nad jej rizikom.

Opioidné receptory (MOP, KOP, DOP) sa nachádzajú primárne v mozgu, mieche a na periférіach. Podľa afinity k receptorom ich delíme na agonistov (napr. morfín, fentanyl), parciálnych agonistov (napr. buprenorfín) a antagonistov opioidných receptorov (napr. naloxón). Terapeuticky používané opioidy pôsobia predovšetkým na MOP receptory, zodpovedné za väčšinu analgetického účinku.

Vedľajšie účinky v tejto skupine látok sú centrálne aj periférne. Patrí k nim hlavne útlm, sedácia, depresia dýchania, eufória, nauzea, zvracanie, zápcha, retencia moču, svalová rigidita, mióza, či bradykardia.

Interakcie:

1. Farmakokinetické interakcie:

V rámci opioidných analgetík nájdeme isté špecifiká. Opioidy majú nízky terapeutický index a prejavuje sa u nich aj interindividuálna variabilita (na úrovni enzýmu CYP2D6 – pomalí a rýchli metabolizátori kodeínu), preto sú z hľadiska manažmentu liekových interakcií náročné. Navyše ciest metabolizácie tu býva niekoľko a interakcia nemusí nastať na všetkých z nich. Preto k nim treba pristupovať komplexne a prikladať väčší význam k ich skúmaniu.

Farmakokinetické interakcie nastávajú hlavne na úrovni CYP3A4 a CYP2D6 (ale aj ďalších podtypoch CYP450). V niektorých prípadoch má pôvodné liečivo a aj jeho metabolit analgetický účinok (napr. hydrokodón a hydromorfón). Pokiaľ dôjde k silnej inhibícii biotransformačných enzýmov, vzrastie plazmatická koncentrácia liečiva a zníži sa tvorba metabolitov. Znamená to možné zvýšenie nežiaducich účinkov a nebezpečenstvo predávkovania. Príkladom je kombinácia fentanylu a itrakonazolu, pri ktorej dochádza k zvýšeniu plazmatickej hladiny fentanylu. Pacienti by mali byť monitorovaní a v prípade potreby je vhodné upraviť dávkovanie fentanylu titráciou.

Niektoré liečivé látky sú ale neaktívne proliečivá, ktoré sa za pomoci biotransformačných enzýmov premieňajú na aktívne metabolity (napr. proliečivo kodeín sa biotransformáciou CYP2D6 mení na aktívny morfín a CYP3A4 na neaktívny norkodeín). V tomto prípade sa inhibíciou metabolizmu (napr. CYP2D6 inhibítor chinidín) znižuje konverzia proliečiva na jeho aktívny metabolit a dochádza k zníženiu terapeutickej účinnosti.

Indukciou biotransformačných enzýmov nastáva zvýšená premena liečiva na jeho metabolity. Teda pokiaľ máme aktívne liečivo (napr. fentanyl), mení sa indukciou (napr. CYP3A4 induktor, rifampicín) na menej aktívne alebo neaktívne metabolity a pokiaľ proliečivo (napr. kodeín), dochádza k vzniku aktívnych metabolitov (morfín).

Nebezpečnou je interakcia petidínu s induktormi enzýmov (napr. fenytoín), pri ktorej dochádza k zvýšenej tvorbe metabolitu norpetidínu, ktorý pôsobí na CNS excitačne a môže vyvolávať tremor a kŕče.

2. Farmakodynamické interakcie:

- Zvýšenie vstrebávania liečiv

Opioidy predlžujú dobu prechodu gastrointestinálnym traktom. Môžu zvyšovať vstrebávanie liečivých látok. Riziko je vyššie pri užívaní viacerých látok tlmiacich motilitu, napríklad v kombinácii s látkami s anticholinergným účinkom (napr. trospiumchlorid). Pacient by mal byť o tomto nežiaducom účinku poučený, prípadne možno zvážiť profylaxiu pomocou laxatív.

- Serotonínová toxicita

Tramadol, petidín, fentanyl a tapentadol majú okrem účinku na opioidný receptor aj serotonergný efekt. Pri súčasnom užívaní s inými serotonergnými liekmi, ako sú SSRI (napr. citalopram), SNRI (napr. venlafaxín) a iMAO (moklobemid), hrozí serotonínový syndróm. Najväčšie riziko predstavuje kombinácia uvedených látok s iMAO (moklobemid). Uvedená kombinácia sa neodporúča.

- Sedácia a útlm dýchania:

Tlmivo pôsobiace látky (napr. barbituráty, benzodiazepíny, alkohol, hydroxyzín a. i.) užívané spolu s opiátmi zvyšujú riziko vzniku sedácie a útlmu CNS. Pri kombinácii opioidov a barbiturátov/alkoholu hrozí navyše útlm dýchania. Pacient by mal byť poučený a monitorovaný.

PharmDr. Patrícia Čečková