

Interakcje lekowe ropiwakainy

Monika Balcerkiewicz, Michał Wyrwiński

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji: Monika Balcerkiewicz, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań, e-mail: mbalcer@ump.edu.pl

Wstęp

Era stosowania nowoczesnego znieczulenia miejscowego bierze swój początek w roku 1884, kiedy to austriacki okulista Carl Koller znieczulił rogówkę operowanego oka kokainą. W tym samym roku Halsted i Hall przeprowadzili w Nowym Jorku pierwszą blokadę nerwu, używając w znieczulenia nerwu żuchwowego tą samą substancję. W 1885 r. Corning, neurolog z Nowego Jorku, wykonał znieczulenie przez przypadkowe wstrzyknięcie kokainy do przestrzeni podpajęczynówkowej psa oraz zasugerował jego przydatność w chirurgii. Kilka lat później, w 1891 r. Heinrich Quinckie wprowadził nakłucie łądźwiowe, które zostało uznane za prosty zabieg medyczny. Pierwsze planowe znieczulenie podpajęczynówkowe u człowieka przeprowadził w Kilonii w roku 1898 August Bier, używając 0,5% roztwór kokainy. Krzyżowe znieczulenie zewnątrzoponowe jako pierwszy zastosował u ludzi Cathelin w 1908 r., jednak do praktyki klinicznej wprowadził ją w 1925 r. Pages, a w 1931 r. Dogliotti. Metoda ciągłych znieczuleń przewodowych jest natomiast znana od 1944 r., kiedy to Flowers wprowadził plastikowy cewnik do przestrzeni zewnątrzoponowej [1].

Ogromny wpływ na rozwój znieczulenia miejscowego miało pojawienie się nowych leków, które w krótkim czasie zastąpiły toksyczną kokainę. Pomimo to, lek ten w dalszym ciągu może być używany w laryngologii i okulistyce, jednak wyłącznie jako środek znieczulenia powierzchniowego. Bezspornie duże znaczenie miało spopularyzowanie przez H. Brauna w roku 1905 nowokainy oraz zsyntetyzowanie przez Lofgrena i Lundkvista w 1941 r. lidokainy. Pierwsze zastosowanie tego anestetyku miało miejsce w roku 1946 i, mimo iż od tego wydarzenia dokonanego przez Gorgh minęło ponad 60 lat, lek ten jest wciąż uznawany za jeden z najpopularniejszych spośród stosowanych w analgezji miejscowej [1].

Leki miejscowo znieczulające, które obecnie znajdują zastosowanie w praktyce klinicznej, składają się

Drug interaction of ropivacaine · The majority of medicinal substances used for therapeutic purposes show a multifaceted effect on cells, tissues and systems. Through giving the medicament we can observe its intended or unintended effect. An undesired effect of the medicament can be related with its chemical structure, dose and way of giving, as well as with the individual hypersensitivity to the preparation components and medicament interactions. Up to now the contemporary pharmacy does not have an active medicament which would be entirely safe in application.

The recent years are characterized by searching new, more safe medicaments through the attempts of the chemical synthesis of optical isomers of previously known medicinal substances. The similar trend of research in the group of local anaesthetic led to the synthesis of levobupivacaine and ropivacaine. Thanks to lower lipid solubility and lower affinity to sodium and potasic channels in heart muscle, ropivacaine lost its qualities which determined its high cardio- and neurotoxicity in case of matrix compound.

However the toxicity of ropivacaine may increase while taking simultaneously a substance which will cause a rise in bioavailability of a medicinal substance or will limit the processes leading to its biotransformation.

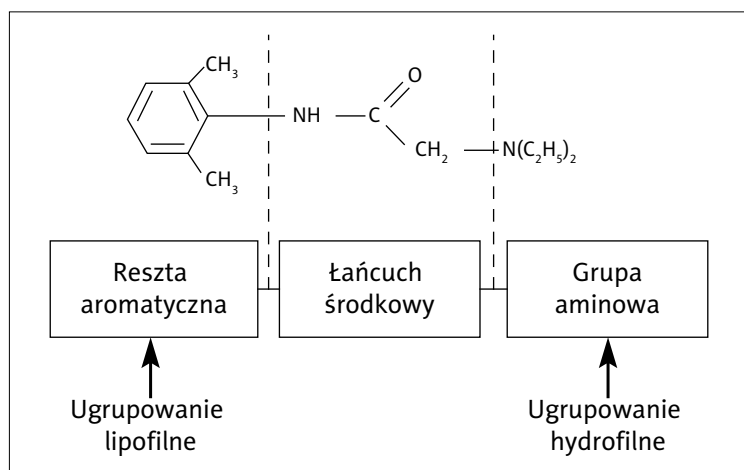
The aim of this work was to make a review of available writing which would allow to compile the factors which increase the toxicity of ropivacaine during an interaction with other, simultaneously used medicinal substances or elements of food.

Keywords: ropivacaine, anesthetics locale, drug interactions.

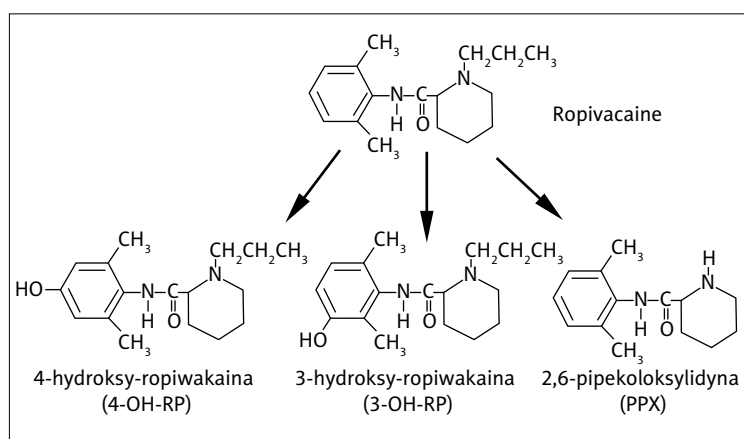
© Farm Pol, 2010, 66(6): 415-424

z komponenty hydrofilnej i lipofilnej, rozdzielonych łańcuchem środkowym (**rycina 1**).

Grupę hydrofilną stanowi na ogół drugo- lub trzeciorzędowa amina, natomiast grupą hydrofobową jest zwykle reszta aromatyczna. Rodzaj połączenia reszty aromatycznej z łańcuchem środkowym jest niezwykle istotny, gdyż stanowi podstawę klasyfikacji leków miejscowo znieczulających, natomiast wiązanie między grupą aromatyczną



Rycina 1. Struktura chemiczna substancji leczniczych o właściwościach miejscowo znieczulających [17]



Rycina 2. Wątrobowy metabolizm ropiwakainy przy udziale izoenzymów CYP1A2 (3-OH-RP, 4-OH-RP) oraz CYP3A4 (PPX) [19]

i łańcuchem środkowym jest determinantą ich biotransformacji. Związki amidowe są wolno metabolizowane w wątrobie, natomiast związki o budowie estrowej szybko i łatwo hydroлизują w osoczu pod wpływem pseudocholesterazy. Każda zmiana w budowie chemicznej skutkuje zmianą właściwości fizykochemicznych, które powodują różnice w sile działania znieczulającego, czasie jego trwania, a także toksyczności środków znieczulenia miejscowego. Skuteczność działania leku miejscowo znieczulającego oraz jego potencjalna toksyczność zależy od rozpuszczalności w lipidach, wiązania z białkami i stałej dysocjacji. Środki o wyższej rozpuszczalności w lipidach charakteryzują się dłuższym czasem działania oraz większą siłą działania znieczulającego [2], (tabela 1).

Działanie środków znieczulenia miejscowego jest działaniem nieswoistym. Jednak ponieważ leki te podawane są bezpośrednio do miejsca, w którym mają wyrzucić swoje działanie, zwykle tylko nerwy obwodowe narażone są na dość wysokie stężenia, skutkujące działaniem farmakologicznym leku. Jeśli jednak

określona jego ilość zostanie przetransportowana drogą krążenia do innych narządów, działanie nabiera charakteru uogólnionego, skutkującego pojawieniem się objawów działania niepożądanego lub nawet toksycznego [3].

Ropiwakaina jako pochodna N-propylowego homologu bupiwakainy wykazuje od niej znacznie mniejszą toksyczność. Związana jest ona z budową stereoizomeryczną obydwu cząsteczek. Bupiwakaina występuje w postaci racematu, stąd część tego leku jest nieaktywna lub odpowiedzialna za działania niepożądane. Ropiwakaina natomiast, jako czysty S-enancjomer, nie posiada „balastu izomerycznego”, co w dużym stopniu ogranicza jej toksyczność. Jednakże zgodnie z twierdzeniem jakie sformułował Kuschinsky, nie ma leku pozbawionego całkowicie działań niepożądanych [4]. W przypadku ropiwakainy działanie to najczęściej związane jest z występowaniem dużych stężeń substancji leczniczej w osoczu krwi, co ma miejsce w przypadku niezamierzonego podania donaczyniowego leku, znacznej absorpcji środka z miejsca podania do krążenia ogólnego, przedawkowania lub w wyniku interakcji. Do interakcji dochodzić może na etapie procesów kinetycznych jakim podlega substancja lecznicza w żywym organizmie lub w przebiegu procesów dynamicznych substancji czynnej [3].

Interakcje farmakokinetyczne

Interakcje farmakokinetyczne dotyczą wpływu określonej substancji na procesy kinetyczne, jakim podlega ropiwakaina z chwilą dostania się do organizmu. Mogą one zachodzić w etapach wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu oraz wydalania środka miejscowo znieczulającego. Najważniejsze i najgroźniejsze dotyczą procesów biotransformacji, gdyż ropiwakaina jest metabolizowana przez układ cytochromów znajdujący się w wątrobie, na który wpływ mogą mieć inne substancje o właściwościach leczniczych, charakteryzujące się zdolnością do inhibicji bądź indukcji aktywności odpowiednich izoenzymów.

Interakcje z ciprofloksacyną

Ciprofloksacyna jest inhibitorem izoenzymu CYP1A2 cytochromu P450. Przy udziale tego izoenzymu metabolizowana jest ropiwakaina z wytworzeniem 3-hydroksy-ropiwakainy (3-OH-RP). Jednoczesne zastosowanie ciprofloksacyny i ropiwakainy będzie zatem skutkowało zahamowaniem metabolizmu anestetyku, z obniżeniem stężenia 3-OH-RP oraz z równoczesnym zwiększeniem powstawania innego metabolitu ropiwakainy: 2,6-pipecoloxylidyny (PPX). Powstaje on niezależnie od działania ciprofloksacyny przy udziale CYP3A4, kolejnego izoenzymu biorącego udział w metabolizmie ropiwakainy (rycina 2).

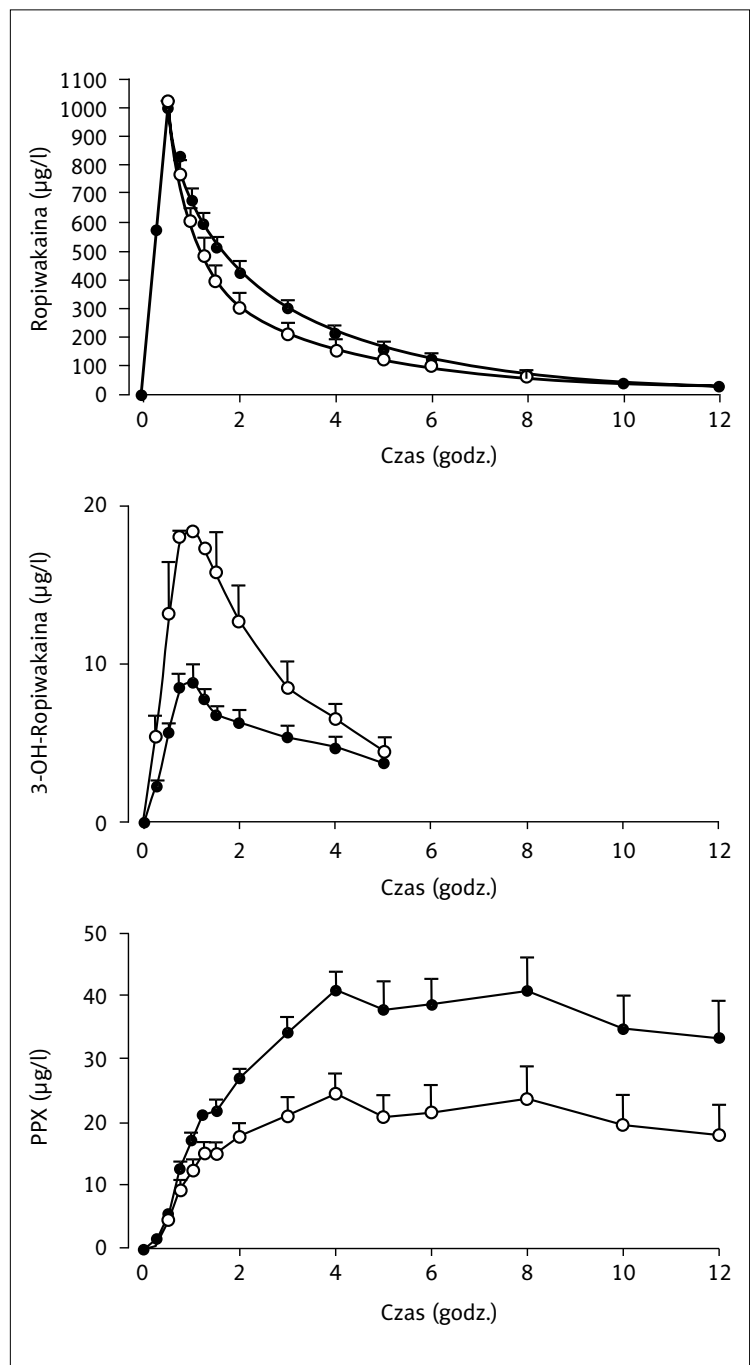
Badania opisane przez Jokinenę i wsp. [5] wykazały, że łączne zastosowanie ciprofloksacyny i ropiwakainy skutkuje wystąpieniem interakcji w wyniku zahamowania aktywności CYP1A2 przez antybiotyk. Doświadczenie przeprowadzono na grupie zdrowych ochotników, którym w odstępach 12-godzinnych, przez dwie i pół doby podawano doustnie 500 mg ciprofloksacyny, natomiast trzeciego dnia podano ropiwakainę w postaci 30-minutowego wlewu dożylnego w dawce 0,6 mg/kg m.c. Na podstawie otrzymanych wyników badań stwierdzono, że w wyniku jednoczesnego zastosowania ropiwakainy i ciprofloksacyny stężenie anestetyku we krwi wzrosło o 22%, a klirens leku uległ obniżeniu o 31%. Nie zauważono natomiast istotnych różnic w C_{max} , $T_{0,5}$ i V_{ss} . W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono jednak modyfikację parametrów farmakokinetycznych dla 3-OH-RP, tj. obniżenie AUC o 38%, zmniejszenie wydalania z moczem o 27%, obniżenie C_{max} o 53% oraz wzrost $T_{0,5}$ o 46%. Dla innego metabolitu ropiwakainy – PPX, obserwowano wzrost AUC o 71%, zwiększenie wydalania tego metabolitu z moczem do 97%, podwyższenie C_{max} o 60% oraz wydłużenie T_{max} z 4,5 do 6,4 godz. (**rycina 3**).

Zastosowanie ciprofloksacyny prowadzące do zahamowania izoenzymu CYP1A2, odpowiedzialnego za tworzenie się 3-OH-RP, powoduje jednocześnie nasilenie aktywności CYP3A4 odpowiedzialnego za tworzenie innego metabolitu ropiwakainy – PPX. Możliwość wystąpienia interakcji ciprofloksacyny z ropiwakainą sprawia, że łączne zastosowanie tych leków zwiększa ryzyko wystąpienia objawów działania niepożądanego anestetyku [5].

Interakcje z itrakonazolem i klarytromycyną

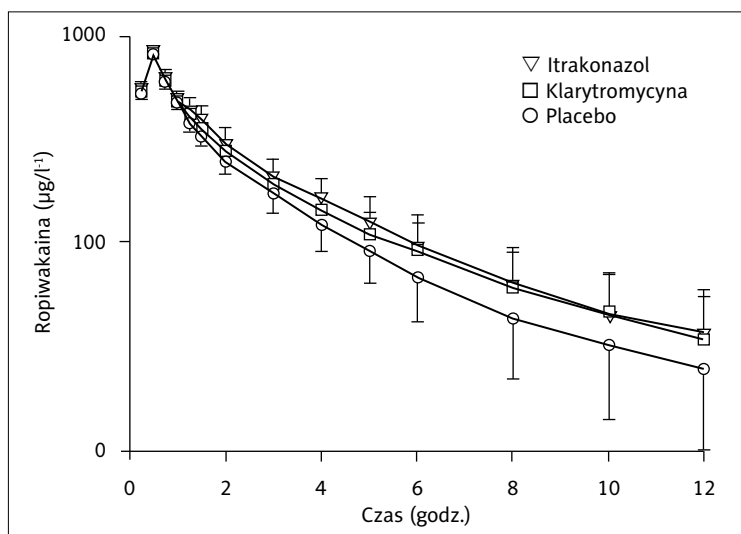
Badania przeprowadzone przez Jokinenę i wsp. [6] polegały na stosowaniu u zdrowych ochotników klarytromycyny, w schemacie 250 mg co 12 godzin przez 4 dni lub itrakonazolu 200 mg raz na dobę, bądź placebo. W czwartym dniu badania każdemu z ochotników podano 0,6 mg/kg ropiwakainy w 30-minutowym wlewie. Następnie przez 24 godziny od chwili podania leków badano stężenie ropiwakainy i jej głównego metabolitu PPX we krwi i moczu.

Wyniki przeprowadzonych badań nie wykazały znaczących zmian w farmakokinetyce ropiwakainy. Zauważono tylko niewielkie zwiększenie stężenia leku w osoczu po podaniu klarytromycyny lub itrakonazolu w porównaniu do placebo. Natomiast dla głównego metabolitu ropiwakainy (PPX) stwierdzono znaczne obniżenie wartości C_{max} i AUC po podaniu klarytromycyny i itrakonazolu w porównaniu do placebo. Zauważono także zmniejszenie wydalania PPX z moczem w wyniku jednoczesnego zastosowania ropiwakainy i itrakonazolu (**ryciny 4 i 5**).

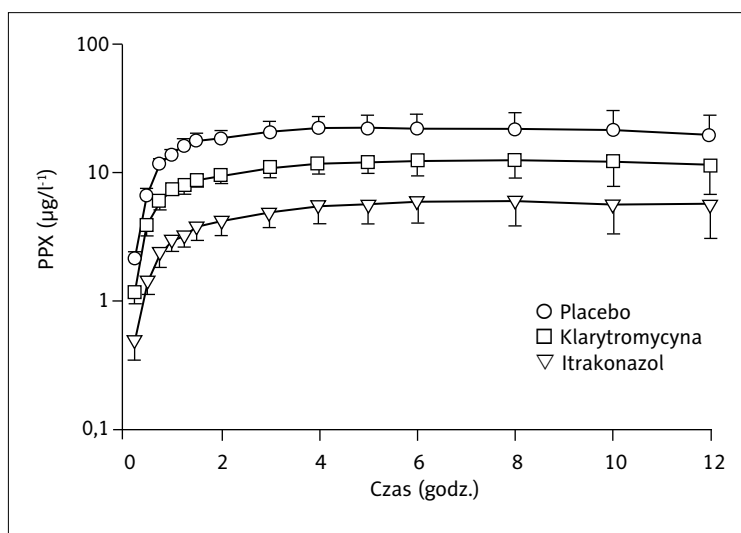


Rycina 3. Średnie stężenie ropiwakainy, 3-OH-RP i PPX u dziewięciu zdrowych ochotników po 30-minutowym wlewie 0,6 mg/kg RP, po wcześniejszym stosowaniu 500 mg ciprofloksacyny doustnie (•) lub placebo (o) [5]

Itrakonazol, podobnie jak klarytromycyna, jest silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4, katalizującym metabolizm ropiwakainy do PPX. W standardowo stosowanych dawkach itrakonazol jest silniejszym inhibitorem niż klarytromycyna. Interakcja zachodząca między klarytromycyną a ropiwakainą wydaje się być zależna od dawki (stężenia), dlatego zwiększając dawkę klarytromycyny dochodzi jednocześnie do zwiększenia AUC ropiwakainy. Występowanie tego typu reakcji może być bardzo znaczące, gdyż



Rycina 4. Średnie stężenie ropiwakainy w osoczu po wcześniejszym zastosowaniu klarytromycyny 250 mg/12 h lub itrakonazolu 200 mg/24 h oraz placebo [6]



Rycina 5. Średnie stężenie PPX w osoczu po wcześniejszym zastosowaniu klarytromycyny 250 mg/12 h lub itrakonazolu 200 mg/24 h oraz placebo [6]

klarytromycyna (lek przeciwbakteryjny), jak i itrakonazol (lek przeciwgrzybiczy) mogą być podawane profilaktycznie przed planowaną operacją.

Uzyskane wyniki wskazują, że łączne zastosowanie klarytromycyny lub itrakonazolu z ropiwakainą, nie wpływa znacząco na farmakokinetykę anestetyku. Inaczej jest w przypadku jej metabolitu (PPX), którego C_{max} i AUC ulega obniżeniu o 44% w przypadku zastosowania klarytromycyny i o 74% w przypadku itrakonazolu. Stosunek AUC PPX do AUC RP zmniejsza się o 49% – w przypadku klarytromycyny i o 79% – w przypadku itrakonazolu. Stosunek ten znacząco się zmienia przy zastosowaniu itrakonazolu.

Ropiwakaina jest głównie metabolizowana przez CYP1A2 do 3-OH-RP, która najczęściej w tej postaci jest wydalana przez nerki, natomiast pozostała część (3%) wydalana jest przez nerki w formie metabolitu

PPX, za którego tworzenie odpowiada izoenzym CYP3A4. Z uzyskanych w omawianym badaniu wyników widać wyraźnie, jak mały wpływ na metabolizm ropiwakainy ma CYP3A4, zwłaszcza, że zarówno klarytromycyna, jak i itrakonazol mogą zwiększyć AUC ropiwakainy co najwyżej o 20%, co tłumaczy nieznaczny wpływ tych substancji leczniczych na efekt kliniczny ropiwakainy [6].

Interakcje z fluwoksaminą i erytromycyną

Jokinen i wsp. [7] przeprowadzili również badanie mające określić wpływ fluwoksaminy i erytromycyny na farmakokinetykę ropiwakainy. W tym celu zdrowym ochotnikom podawano przez 6 dni erytromycynę w dawce 1500 mg/doba. Drugiego dnia eksperymentu wprowadzono do schematu leczenia fluwoksaminę w dawce 100 mg/doba lub placebo. Szóstego dnia podano jednorazową dawkę ropiwakainy w 30-minutowym wlewie dożylnym w dawce 0,6 mg/kg. Następnie określono stężenie RP, 3-OH-RP i PPX w moczu oraz osoczu krwi. Badanie pokazało, że fluwoksamina zwiększa AUC ropiwakainy, wydłuża jej okres półtrwania z 2,3 godz. do 7,4 godz. oraz zmniejsza jej klirens o 77%. Stwierdzono również, że erytromycyna ma dużo mniejszy wpływ na farmakokinetykę ropiwakainy niż fluwoksamina. Jednakże łączne zastosowanie erytromycyny i fluwoksaminy powoduje bardzo znaczące wydłużenie $T_{0,5}$ oraz zwiększenie AUC ropiwakainy (o 50%), (ryciny 6, 7, 8).

Na podstawie opisanego badania, można wysnuć wnioski, że stosowanie silnego inhibitora CYP1A2 jakim jest fluwoksamina znacząco ogranicza biotransformację ropiwakainy. Łączne zastosowanie leku przeciwdepresyjnego oraz erytromycyny, będącej inhibitorem CYP3A4 powoduje dalszy wzrost stężenia ropiwakainy we krwi na skutek zmniejszenia jej klirensu nerkowego i spowolnienia eliminacji [7].

Jednoczesne zastosowanie ropiwakainy z substancjami będącymi inhibitorami CYP1A2, tj. fluwoksaminą, niesie ze sobą ryzyko pojawienia się komplikacji. Dodatkowe zastosowanie erytromycyny powoduje jeszcze bardziej znaczący wzrost stężenia ropiwakainy we krwi, zwiększający ryzyko pojawienia się objawów działania niepożądanego leku znieczulającego miejscowo, szczególnie ze strony układu nerwowego i sercowo-naczyniowego [7].

Interakcje z propofolem

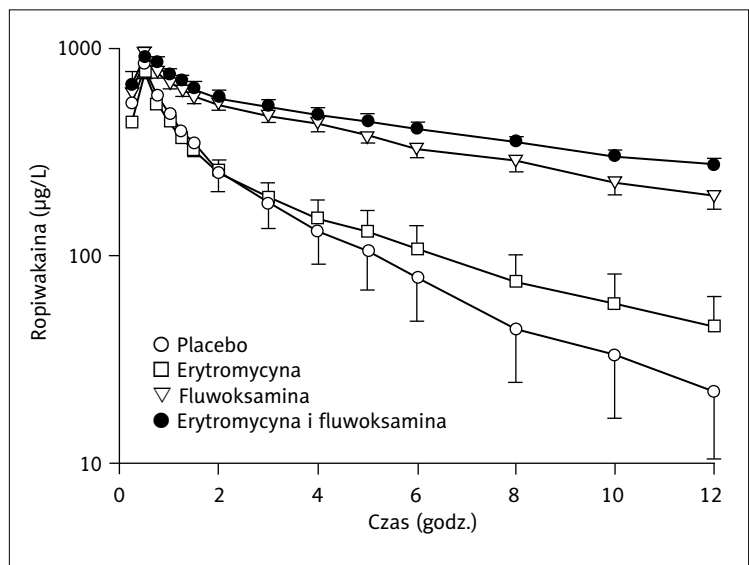
Propofol jest lekiem używanym do znieczulenia ogólnego, często stosowanym łącznie z lekami miejscowo znieczulającymi, w tym ropiwakainą. Ponieważ propofol zmienia aktywność izoenzymów CYP1A2 i CYP3A4, stąd potencjalnie może wchodzić w interakcje, polegające na zahamowaniu metabolizmu leków biotransformowanych przy udziale tych izoenzymów.

Celem potwierdzenia możliwych interakcji środków znieczulenia regionalnego (w tym bupiwakainy, lidokainy czy ropiwakainy) z propofolem, przeprowadzono badania *in vitro* z wykorzystaniem ludzkich mikrosomów wątrobowych. Badania te wykazały, że do inhibicji zachodzi na drodze kompetytywnej, a szybkość metabolizmu ropiwakainy jest zależna od dawki leku znieczulającego ogólnego i maleje wraz ze zwiększaniem się stężenia propofolu (rycina 9).

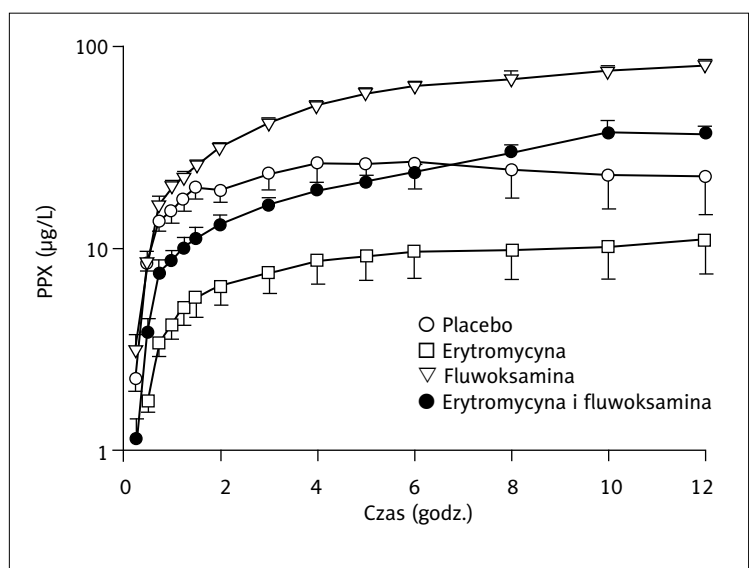
W badaniach opisanych przez Osaka i wsp. [8] stwierdzono, że zahamowanie biotransformacji ropiwakainy przez propofol zachodzi przy stężeniu 34,9 $\mu\text{mol/l}$ leku znieczulającego ogólnego i 6 $\mu\text{mol/l}$ leku znieczulenia miejscowego. Wartości te znajdują się w zakresie klinicznie stosowanych dawek i utrzymują się dla znieczulenia zewnątrzoponowego z zastosowaniem ropiwakainy na poziomie 3,0 $\mu\text{mol/l}$ – 12,5 $\mu\text{mol/l}$. Opisane badanie wskazało jedynie na występowanie interakcji pomiędzy inhibitorem CYP3A4 a ropiwakainą, która jest metabolizowana do PPX przy udziale właśnie tego izoenzymu. Badanie nie brało pod uwagę innego metabolitu RP – 3-OH-RP, stąd nie jest jasny wpływ propofolu na ten właśnie metabolit. Metabolizm propofolu nie jest natomiast hamowany przez inne anestetyki ogólne oraz środki znieczulenia miejscowego. Trzeba także zaznaczyć, że badania były prowadzone na zdrowych ochotnikach, nie wiadomo więc jak zachowa się lek u osób chorych, np. z niewydolnością nerek, u których wydalanie PPX jest wyraźnie spowolnione. Badacze sugerują, że w celu potwierdzenia tej interakcji oraz określenia jej znaczenia klinicznego, doświadczenia powinny być kontynuowane w warunkach *in vivo* [8].

Interakcje z dymem papierosowym i rifampicyną

Dym papierosowy może powodować różnego typu interakcje poprzez wpływ na aktywność CYP1A2. Zawarte w dymie papierosowym policykliczne węglowodory aromatyczne są induktorami tego izoenzymu, stąd zjawisko to może mieć znaczny wpływ na farmakokinetykę leków ulegających



Rycina 6. Średnie stężenie ropiwakainy w osoczu po zastosowaniu placebo, 1500 mg erytromycyny, 100 mg fluwoksaminy bądź łącznym zastosowaniu erytromycyny i fluwoksaminy [7]



Rycina 7. Średnie stężenie PPX w osoczu po zastosowaniu placebo, 1500 mg erytromycyny, 100 mg fluwoksaminy bądź łącznym zastosowaniu erytromycyny i fluwoksaminy [7]

Tabela 1. Właściwości fizykochemiczne i ich wpływ na efekty działania terapeutycznego wybranych leków znieczulenia miejscowego [18]

	pKa	Początek działania	Względna rozpuszczalność w tłuszczach	Toksyczność	Siła działania	Wiązanie z białkami	Czas trwania znieczulenia
Prokaina	8,9	wolny	1	b. mała	średnia	6%	krótki
Tetrakaina	8,5	wolny	200	wysoka	duża	75%	długi
Lidokaina	7,7	szybki	150	średnia	średnia	65%	średni
Prilokaina	7,7	szybki	50	mała	średnia	55%	średni
Ropiwakaina	8,1	wolny	400	średnia	duża	94%	długi
Bupiwakaina	8,0	wolny	1000	wysoka	duża	95%	długi

Dym papierosowy może powodować różnego typu interakcje poprzez wpływ na aktywność CYP1A2. Zawarte w dymie papierosowym policykliczne węglowodory aromatyczne są induktorami tego izoenzymu, stąd zjawisko to może mieć znaczny wpływ na farmakokinetykę leków ulegających metabolizmowi przy udziale CYP1A2. Efekt ten można obserwować podczas zastosowania klozapiny, teofiliny, melatoniny, lidokainy czy tizanidyny.

metabolizmowi przy udziale CYP1A2. Efekt ten można obserwować podczas zastosowania klozapiny, teofiliny, melatoniny, lidokainy czy tizanidyny. Stężenie leków we krwi znacząco obniża się u osób palących, co może powodować osłabienie lub brak działania leczniczego danego środka. Podobna sytuacja ma miejsce przy zastosowaniu ropiwakainy u palaczy, dochodzi wówczas do zwiększenia klirensu ropiwakainy i zmniejszenia jej stężenia w osoczu. Standardowe stosowanie ropiwakainy może nie wprowadzić pacjenta w stan znieczulenia, stąd u pacjentów palących należy zastosować wyższą dawkę leku [9].

Inne badanie przeprowadzone przez Janne i wsp. [9] polegało na określeniu wpływu rifampicyny i dymu papierosowego na farmakokinetykę ropiwakainy. W tym celu doświadczenie przeprowadzono na grupie palących oraz niepalących

ochotników. Przez pięć dni uczestnikom badania podawano placebo lub 600 mg rifampicyny doustnie. Szóstego dnia każdemu z ochotników podano dożylnie w 30-minutowym wlewie 0,6 mg/kg m.c. ropiwakainy. Następnie przez 24 godz. od chwili podania anestetyku pobierano próbki krwi i moczu ochotników w celu oznaczenia stężenia ropiwakainy oraz jej głównych metabolitów 3-OH-RP i PPX.

Wyniki analizy nie wykazały różnic istotnych statystycznie dla parametrów farmakokinetycznych ropiwakainy, tj. AUC, Cl oraz $T_{0,5}$ u osób palących i niepalących. Jednakże u palących ochotników wydalanie 3-OH-RP zwiększyło się o 31%, a PPX obniżyło się o 62% w stosunku do ochotników niepalących. Rifampicyna zmniejsza AUC ropiwakainy u niepalących o 52%, a u palących o 38%. U osób niepalących rifampicyna zwiększa klirens ropiwakainy o 93% i skraca jej biologiczny okres półtrwania o 25%. Natomiast u palaczy dochodzi do zwiększenia klirensu ropiwakainy o 47% i skrócenia jej biologicznego okresu półtrwania o 20% podczas jednoczesnego przyjmowania rifampicyny. Lek ten zmniejsza także wydalanie nerkowe 3-OH-RP u niepalących o 74% i u palących o 68%,

Tabela 2. Substancje o właściwościach substratów, inhibitorów i induktorów aktywności izoenzymów biorących udział w biotransformacji ropiwakainy [20]

CYP enzym	Substrat	Inhibitor	Induktor
CYP3A4 * < 30%	simwastatyna	ketokonazol	rifampicyna
	midazolam	ittrakonazol	leki p/wirusowe
	triazolam	diltiazem	barbiturany
	nifedipina	werapamil	preparaty dziurawca
	cyklosporyna	sok grejpfrutowy	fentytoina
	cisapryd	erytromycyna	karbamazepina
	etynyloestradiol	klarytromycyna	
	kortyzol	cymetydyna	
	terfenadyna	flukonazol	
	makrolidy	fluorochinolony	
	chinidyna		
	leki p/wirusowe		
	leki p/histaminowe		
	testosteron		
	estradiol		
	progesteron		
	kofeina		
	kodeina		
	propranolol		
	sildenafil		
tamoksyfen			
chinina			
lidokaina			
haloperidol			
dekstrometorfan			
CYP1A2 * < 15%	kofeina	fluwoksamina	rifampicyna
	teofilina	amidaron	warzywa z rodziny <i>Cruciferae</i>
	klozapina	cymetydyna	insulina
	amitryptylina	fluorochinolony	grilowane mięso
	estradiol	tiklopidyna	papierosy
	haloperidol	niektóre fenolokwasy	
	naproksen		
	paracetamol		
	fenacetyna		
	propranolol		
werapamil			

* Średnia zawartość w wątrobie

zwiększając jednocześnie wydalanie PPX odpowiednio o 97% i 158%.

Palenie papierosów powoduje zwiększenie wydalania nerkowego 3-OH-RP prawdopodobnie przez uaktywnienie CYP1A2, a zmniejsza wydalanie zależnego od CYP3A4 – PPX. Rifampicyna znacząco zwiększa biotransformację ropiwakainy do PPX, zmniejszając jednocześnie powstawanie 3-OH-RP zarówno u osób palących, jak i niepalących [9].

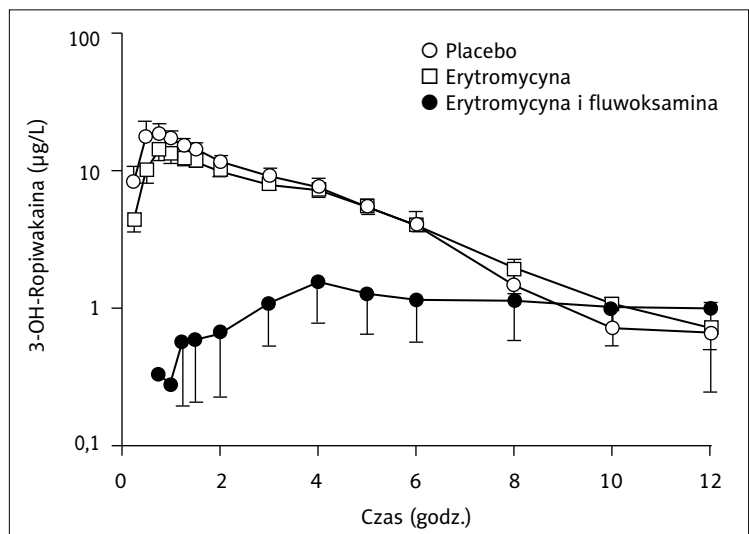
Interakcje z epinefryną

W celu modyfikacji właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych środków znieczulających miejscowo, jednym z najczęściej stosowanych leków jest epinefryna. Poprzez wazokonstrykcyjne działanie epinefryny dochodzi do zmniejszenia zaabsorbowanej frakcji leku, co przejawia się obniżeniem C_{max} ropiwakainy. Działanie epinefryny jest bardziej skuteczne dla analgetyków działających krótko, w porównaniu ze środkami długo działającymi.

Stosowanie leków miejscowo znieczulających z lekami obkurczającymi naczynia krwionośne doprowadziło do poprawy jakości i czasu trwania działania leków znieczulenia miejscowego. Ma to szczególne znaczenie w przypadku stosowania dużych lub bardzo dużych dawek leku znieczulającego miejscowo, gdzie skojarzenie ropiwakainy z epinefryną może znacznie ograniczyć ogólnoustrojową toksyczność anestetyku.

Ratajczak-Enselme i wsp. [10] przeprowadzili eksperyment, w którym ropiwakainę podawano owcom w dawce 50 mg oraz bupiwakainę w dawce 30 mg bez lub z dodatkiem epinefryny w dawce 75 μ g. Technika mikrodializy oznaczano oponowe i zewnątrzoponowe stężenie zastosowanego leku. Otrzymane wyniki wskazały, że podanie epinefryny z ropiwakainą zmniejszyło jej klirens zewnątrzoponowy, nie stwierdzono jednak znaczącego wpływu epinefryny na klirens bupiwakainy. AUC po zewnątrzoponowym podaniu ropiwakainy wzrosło o 31%, a dla bupiwakainy o 52%, podobne wartości AUC osiągnięto dokonując analizy w przestrzeni oponowej. Uległo ono modyfikacji pod wpływem łącznego zastosowania anestetyku z epinefryną i dla bupiwakainy wyniosło 37% natomiast dla ropiwakainy 21%. Nie zaobserwowano natomiast wpływu epinefryny na stężenie ropiwakainy w osoczu krwi, natomiast dla bupiwakainy stwierdzono obniżenie C_{max} , gdy lek ten zastosowano łącznie z epinefryną.

Jednoczesne stosowanie z ropiwakainą lub bupiwakainą leku obkurczającego naczynia krwionośne, powoduje obniżenie klirensu, C_{max} oraz dystrybucji ogólnoustrojowej anestetyku po jego zewnątrzoponowym zastosowaniu, zwiększając jednocześnie absorpcję leku w przestrzeni oponowej. Uzyskano w ten sposób zwiększenie działania miejscowego leku, ograniczając jego wchłanianie do krwioobiegu,



Rycina 8. Średnie stężenie 3-OH-RP w osoczu po zastosowaniu placebo, 1500 mg erytromycyny i łącznym zastosowaniu erytromycyny i fluwoksaminy [7]

z czym związane jest zmniejszenie ryzyka działania neuro- i kardiotoksycznego anestetyku. Zjawisko to jest bardziej nasilone w przypadku łącznego stosowania epinefryny z bupiwakainą niż ropiwakainą [10].

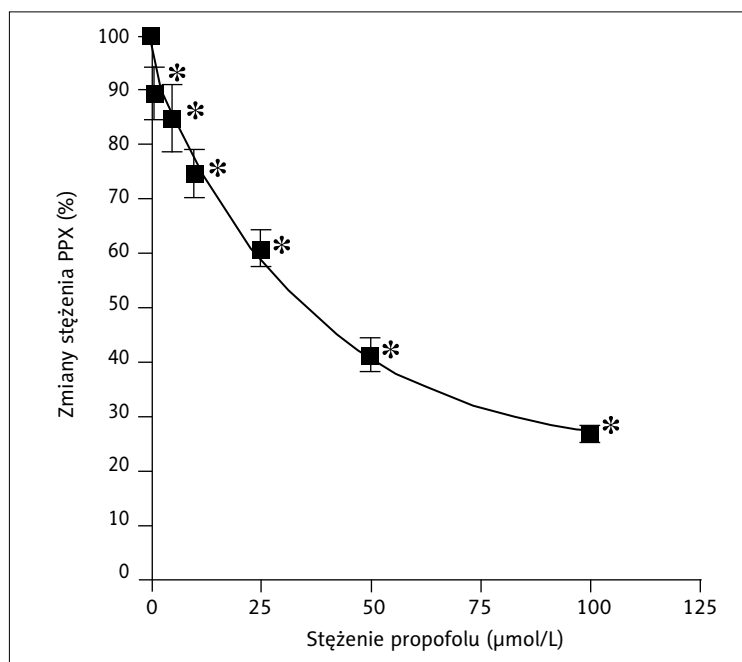
W innym badaniu opisanym przez Lee i wsp. [11] pacjentom podano zewnątrzoponowo ropiwakainę w dawce 1,5 mg/kg bez dodatku lub z dodatkiem epinefryny w dawce 5 μ g/ml. Następnie przez 180 min od chwili podania leków pobierano próbki krwi żyłnej i tętniczej w celu określenia stężenia anestetyku. Stwierdzono, że stężenie ropiwakainy we krwi (do 60 minut) u osób, u których zastosowano epinefrynę było znacznie mniejsze niż u osób, którym tego leku nie podano. Czas, po którym uzyskano maksymalne stężenie leku we krwi nie zmienił się znacząco w obu grupach pacjentów. Wyniki opisanych badań wskazują, że podanie ropiwakainy z dodatkiem epinefryny w dawce 5 μ g/ml powoduje zmniejszenie jej wchłaniania systemowego, co jednocześnie zmniejsza ryzyko wystąpienia toksyczności ogólnoustrojowej anestetyku (**rycina 10**).

Wyniki przeprowadzonego badania wskazały także, że różnice w stężeniu między grupą kontrolną a grupą z epinefryną mają miejsce do 60 minut po podaniu leku, później takiej zależności nie obserwowano [11].

Interakcje z tramadolem

W celu określenia wpływu tramadolu na farmakokinetykę ropiwakainy oraz na czas trwania znieczulenia i blokady mięśniowej, po łącznym zastosowaniu tego anestetyku i słabego

Stosowanie leków miejscowo znieczulających z lekami obkurczającymi naczynia krwionośne doprowadziło do poprawy jakości i czasu trwania działania leków znieczulenia miejscowego. Ma to szczególne znaczenie w przypadku stosowania dużych lub bardzo dużych dawek leku znieczulającego miejscowo, gdzie skojarzenie ropiwakainy z epinefryną może znacznie ograniczyć ogólnoustrojową toksyczność anestetyku.



Rycina 9. Zmiany stężenia metabolitu ropiwakainy (PPX) w zależności od stężenia propofolu we krwi [8]

opioиду, przeprowadzone zostały przez Kesimci i wsp. badania na pacjentach poddanych operacji przedramienia i ręki z zastosowaniem znieczulenia splotu barkowego [12]. Pierwsza grupa pacjentów otrzymała 40 ml ropiwakainy w dawce 7,5 mg/ml i 2 ml izotonicznego chlorku sodu. Druga grupa pacjentów otrzymała ropiwakainę w dawce 40 ml 7,5 mg/ml oraz 2 ml (100 mg) tramadolu. W badaniu oceniano czas trwania znieczulenia, poziom natężenia bólu, właściwości hemodynamiczne oraz działania niepożądane.

Po łącznym zastosowaniu tramadolu z ropiwakainą podczas znieczulenia miejscowego, nie doszło do wydłużenia czasu trwania znieczulenia oraz przyspieszenia czasu jego wystąpienia. Świadczy to o braku wyraźnej różnicy pomiędzy porównywanymi grupami, a przez to o braku interakcji pomiędzy jednocześnie zastosowanymi lekami. Parametry hemodynamiczne oraz działanie niepożądane również były zbliżone w obydwu grupach [12].

Interakcje ze składnikami pokarmu

Do niedawna nie była znana istotna dla omawianego tematu właściwość soku grejpfrutowego. Tymczasem zawiera on substancje, takie jak naryngina i naryngeina,

będące silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450. Picie w dużych ilościach przez pacjentów soku grejpfrutowego może w znaczny sposób wpłynąć na farmakokinetykę substancji leczniczej metabolizowanej przy udziale tego izoenzymu, w tym ropiwakainy. Istnieje bowiem ryzyko spowolnienia jej biotransformacji, a co za tym idzie podwyższenia stężenia osiąganego w osoczu. Może wówczas dojść do wzrostu ryzyka pojawienia się objawów działania niepożądanego leku znieczulającego miejscowo [13].

Interakcje farmakodynamiczne

Są to interakcje polegające na zmianie siły, czasu i zakresu działania leku podczas jednoczesnego stosowania go z inną substancją, w tym lekiem lub składnikami pokarmu.

Interakcje z opioidami

Połączenie leków miejscowo znieczulających z opioidami jest często wykorzystywane podczas zabiegów potożniczych. Badanie mające na celu określenie, czy zwiększające się stężenie sufentanylu (5, 10, 15 µg) wydłuży czas działania znieczulającego ropiwakainy podczas porodu, zostało opisane przez Debona i wsp. [14].

Obserwacji dokonano u kobiet w pierwszej fazie porodu. Kobiety otrzymały 12 ml 0,2% ropiwakainy w monoterapii bądź w skojarzeniu z 5, 10 lub 15 µg sufentanylu. Mierzone były: czas trwania analgezji, poziom natężenia bólu, stopień blokady motorycznej, ciśnienie krwi, saturacja, głębokość oddechów oraz ewentualne pojawienie się świądu i nudności. Wyniki badań sugerują, że nie ma znaczących różnic w czasie trwania działania znieczulającego ropiwakainy po zastosowaniu różnych dawek sufentanylu. Pomiędzy 30 a 90 minutami znieczulenia zauważono mniejszą wartość poziomu natężenia bólu dla stosowania sufentanylu w porównaniu z grupą kontrolną, jednak różnice te nie były zależne od dawki sufentanylu. Nie zauważono także znaczących różnic w pojawieniu się działań niepożądanych związanych z podawaniem opioidów. Można zatem wnioskować, że niezależnie od dawki sufentanylu (5, 10, 15 µg) czas trwania analgezji po podaniu 0,2% ropiwakainy jest bardzo zbliżony.

Przeprowadzone badanie potwierdziło, że łączne zastosowanie ropiwakainy i sufentanylu podczas znieczulenia porodu wydłuża czas trwania działania znieczulającego, jednak wartość ta nie ulega znacznej modyfikacji przy stosowaniu dawek większych niż 5 µg sufentanylu [14].

Ponieważ obie substancje lecznicze działają synergistycznie w stosunku do siebie, dlatego można zredukować ich dawkę zmniejszając jednocześnie

Potencjalnie każda substancja będąca substratem, induktorem bądź inhibitorem aktywności izoenzymów biorących udział w biotransformacji ropiwakainy, w sytuacji jej jednoczesnego zastosowania może wywołać podobną interakcję. Wyniki opisywanych badań potwierdziły, iż dochodzi do nich podczas jednoczesnego zastosowania ropiwakainy oraz ciprofloksacynu, itrakonazolu, klarytromycyny, fluwoksaminy, erytromycyny, opioidów, sewofluranu, propofolu, ryfampicynu, epinefryny, tramadolu bądź wybranych składników pokarmowych.

ryzyko wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych. Można zatem stwierdzić, że łączne stosowanie opioidów z lekami znieczulającymi miejscowo powoduje przedłużenie działania farmakologicznego anestetyku regionalnego oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Najczęściej stosowane połączenie leku z grupy opioidów i anestetyków to fentanyl i bupiwakaina lub morfina i bupiwakaina. Jednak coraz częściej stosuje się także te opioidy z ropiwakainą [15].

Interakcje z sewofluranem

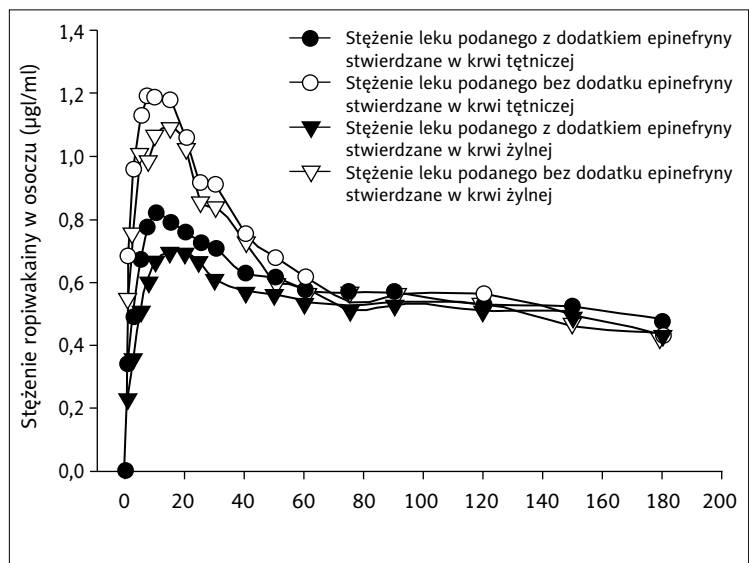
Opisywane w literaturze badanie polegało na łącznym podaniu sewofluranu i ropiwakainy w zmieniającym się stężeniu. Doświadczenie przeprowadzono na 56 pacjentach, którym podano izotoniczny roztwór chlorku sodu oraz 0,2% lub 1,0% ropiwakainę. Stężenie sewofluranu było dostosowywane do głębokości znieczulenia metodą bispektralną. Następnie mierzono stężenie sewofluranu po 5, 10, 15, 20, 25 i 30 minutach od zakończenia intubacji.

Wyniki dokonanych doświadczeń wskazują, że łączne zastosowanie sewofluranu i ropiwakainy podanej zewnątrzoponowo powoduje zmniejszenie zapotrzebowania na lek znieczulający ogólnie. Zależność ta jest wprost proporcjonalna do zastosowanej dawki ropiwakainy, stąd im jest ona większa, tym mniejsze jest zapotrzebowanie na lek znieczulający ogólnie [16].

Podsumowanie

W niniejszej pracy podjęto próbę opisanie interakcji ropiwakainy o istotnym znaczeniu klinicznym. Wśród nich znalazły się te, do których dochodzi w wyniku inhibicji bądź indukacji enzymatycznej izoenzymów katalizujących reakcje biotransformacji anestetyku. Potencjalnie każda substancja będąca substratem, induktorem bądź inhibitorem aktywności izoenzymów biorących udział w biotransformacji ropiwakainy, w sytuacji jej jednoczesnego zastosowania może wywołać podobną interakcję. Wyniki opisywanych badań potwierdziły, iż dochodzi do nich podczas jednoczesnego zastosowania ropiwakainy oraz ciprofloksacyny, itrakonazolu, klarytromycyny, fluwoksaminy, erytromycyny, opioidów, sewofluranu, propofolu, ryfampicyny, epinefryny, tramadolu bądź wybranych składników pokarmowych (tabela 2).

Właściwości farmakologiczne i farmakokinetyczne ropiwakainy powodują, że lek ten ma wiele korzystnych cech, które decydują o możliwości jego szerokiego wykorzystywania. Charakteryzuje się podobnym zakresem przydatności i zastosowań klinicznych co bupiwakaina, natomiast jej niższa kardiotoxyczność i charakterystyczne dla niej rozszczepienie blokady czuciowej i ruchowej pozwalają na specyficzne jej



Rycina 10. Zmiany stężenia ropiwakainy po jej zastosowaniu bez lub z dodatkiem epinefryny [11]

wykorzystanie w znieczuleniu połoźniczym i analgezji pooperacyjnej.

Najbliższe lata wskażą czy ropiwakaina ma szansę stać się środkiem znieczulenia przewodowego nowego stulecia. Jeśli tak, to na zwiększenie skuteczności i przede wszystkim bezpieczeństwa terapii z użyciem tego środka niewątpliwym wpływ będzie miała ugruntowana wiedza na temat bezpieczeństwa jego stosowania.

Otrzymano: 2010.01.12 · Zaakceptowano: 2010.02.15

Piśmiennictwo

- Kruszyński Z.: Podstawy anestezjologii i intensywnej terapii, Wydawnictwo Naukowe Akademii Medycznej im. K.Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, 2006.
- Danysz A.: Kompendium farmakologii i farmakoterapii dla lekarzy, farmaceutów i studentów, Wydanie IV, Urban&Partner, Wrocław 2002.
- Sweetman S.C.: Martindale. The complete drug reference. Pharmaceutical Press, Chicago 2005, 1367–1372.
- Dyderski S., Jabłeczka A.: Działania niepożądane leków jako istotny problem farmakoterapii, Nowiny Lekarskie. 2004, 73: 50–53.
- Jokinen M.J., Klaus T., Olkkola C., Ahonen J., Neuvonen P.J.: Effect of ciprofloxacin on the pharmacokinetics of ropivacaine. Eur J Clin Pharmacol. 2003, 58: 653–657.
- Jokinen M.J., Klaus T., Olkkola C., Ahonen J., Neuvonen P.J.: Effect of clarithromycin and itraconazole on the pharmacokinetics of ropivacaine. Pharmacology and Toxicology. 2001, 88: 187–191.
- Jokinen M.J., Klaus T., Olkkola C., Ahonen J., Neuvonen P.J.: The effect of erythromycin, fluvoxamine, and their combination on the pharmacokinetics of ropivacaine. Departments of anesthesia and intensive care medicine and clinical pharmacology, University of Helsinki, Helsinki, Finland. Anesth Analg. 2000, 91: 1207–1212.
- Osaka Y., Inomata S., Tanaka E., Nakamura T., Honda K., Miyabe M., Toyooka H., Tanaka M.: Effect of propofol on ropivacaine metabolism in human liver microsomes, J. Anesth. 2006, 20: 60–63.
- Janne T., Backman M.T., Schröder P., Neuvonen J.: Effects of gender and moderate smoking on the pharmacokinetics and effects of the CYP1A2 substrate tizanidine, Eur J Clin Pharmacol. 2008, 64: 17–24.
- Ratajczak-Enselme M., Estebe J.P., Rose F.X., Wodey E., Malinovsky J.M., Chevanne F., Dollo G., Ecoffey C., Le Corre P.: Effect of epinephrine on epidural, intrathecal, and plasma pharmacokinetics of ropivacaine and bupivacaine in sheep, B J Anesth. 2007, 99: 881–890.

11. Lee B.B., Warwick D., Ngan K., Plummer J.L., Manoj K., Wong A.S.Y.: The effect of the addition of epinephrine on early systemic absorption of epidural ropivacaine in humans, *Anesth Analg*. 2002, 95: 1402–1407.
12. Kesimci E., Izdes S., Gozdemir M., Kanbak O.: Tramadol does not prolong the effect of ropivacaine 7.5 mg/ml for axillary brachial plexus block. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007, 6: 736–741.
13. Mutshler E.: *Farmakologia i toksykologia*, Urban&Partner, Wrocław 2001.
14. Debon R., Allaouchiche B., Dufflo F., Boselli E., Chassard D.: The analgesic effect of sufentanil combined with ropivacaine 0,2% for labor analgesia: A comparison of three sufentanil doses, *Anesth Analg*. 2001; 92: 180–183.
15. Viel E, Bruelle P, Eledjam JJ: Do morphines improve the quality of analgesia with local anesthetics? *Cah Anesthesiol*. 1994, 42: 173-180.
16. Zhang J, Zhang W., Li B: The effect of epidural anesthesia with different concentrations of ropivacaine on sevoflurane requirements. *Anesth Analg* 2007, 104: 984–986.
17. Zając M., Pawełczyk E.: *Chemia leków*. Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego, Poznań 2000.
18. Whiteside J.B, Wildsmith J.A.W.: *Local anesthetics*, The Royal College of Anesthetists. 2000, 2: 65.
19. Oda Y., Furuichi K., Tanaka K., Hiroi T., Imaka S., Asada A., Fujimori M., Funae Y.: Metabolism of a new local anesthetic, ropivacaine, by human hepatic cytochrome P450, *Anesthesiology*. 1995, 82: 214–220.
20. Varis T.: *Studies on drug interactions between CYP3A4 inhibitors and glucocorticoids*, Department of clinical pharmacology, University of Helsinki, Finland, Academic dissertation, Helsinki. 2000, 1: 12.