

ESETISMERTETÉS

Még egy csepp interakció

KUN Edit¹, VARGA Zoltán², PÜSPÖKI Zsuzsanna², SIMONYI Gábor², FINTA Ervin²¹Dél-budai Egészségügyi Szolgálat Nonprofit Kft., Belgyógyászati Szakrendelés, Budapest²Dél-budai Centrumkórház Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Budapest

ÖSSZEFOGLALÓ – A hypertoniás betegek terápiájának összeállítása különösen nagy odafigyelést igényel. A hypertonia stádiumbeosztása, a társbetegségek és szövődmények mellett figyelembe kell venni az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek és gyógyhatású szerek között fellépő kölcsönhatásokat is. A közleményben a szerzők bemutatnak egy beteget, aki a hypertonia-ambulancián történt sikeres gyógyszerbeállítást követően normotenzívvé vált, majd néhány hónap múlva hypotoniás epizódok által okozott szédülés, valamint hasmenés miatt jelentkezett újabb kontrollra. Ennek kapcsán a hypertonia-ambulancián derült fény a beteg által elkezdett kannabiszolaj hatóanyagának, a kannabidiolnak a kölcsönhatásaira az antihipertenzív és antidiabetikus, valamint gyomorsavszekréció-gátló szerekkel. A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy a betegek által fogyasztott táplálékkiegészítők sem mindig veszélytelenek, és a hirtelen fellépő, megmagyarázhatatlan panaszok hátterében mindig kell gyógyszerkölcsönhatások után is kutatni. A közleményben a fenti konkrét eset kapcsán kerülnek áttekintésre a kannabidioltartalmú étrend-kiegészítők hatásmechanizmusával, lehetséges mellékhatásaival és gyógyszerkölcsönhatásaival kapcsolatos, a gyakorló orvos számára legfontosabb ismeretek.

Kulcsszavak: gyógyszer-interakciók, kannabidiol, CBD-olaj

One more drop of interaction

Kun E, Varga Z, Püspöki Zs, Simonyi G, Finta E.

Summary – The composition of hypertensive patients' therapy requires particular attention. Beside the classification of hypertension, the co-morbidities and the complications, the interactions between the simultaneously applied medications and medical products should be considered. In the publication the authors present a patient, who became normotensive after a successful therapy optimization at the hypertension outpatient clinic, and then after a few months applied for check-up due to dizziness caused by hypotensive episodes and diarrhoea. In connection with this the interaction of the cannabidiol, the active compound of cannabis oil, which was taken by the patient, came to light, as well as the side effects in connection with the antihypertensive, antidiabetic, and gastric acid secretion inhibitor drugs. The authors draw attention to the fact that the dietary supplements taken by the patients are not always harmless, and in case of sudden onset, inexplicable complaints, drug interaction should be investigated in the background. In the publication, an overview of the most important knowledge for the practicing physician is provided about the mechanism of action, possible side effects and drug interactions of the cannabidiol containing dietary supplement.

Keywords: drug interactions, cannabidiol, CBD oil

Bevezetés

Egy európai bizottsági ajánláshoz készült felmérés adatai szerint hozzávetőlegesen évi 2,5-8,4 millió kórházi felvételért és 100 000-200 000 közötti halálesetért lehetnek felelősek a nemkívánatos gyógyszerhatások az Európai Unióban (1). Ugyanez a tanulmány közel évi 80 milliárd euróra becsülte a nemkívánatos gyógyszerhatások teljes társadalmi költségét.

Egy *Dechanont* és munkatársai által készített metaanalízis rámutatott, hogy a nemkívánatos gyógyszerhatások miatti kórházi felvételek 22,2%-ánál gyógyszerkölcsönhatás a kiváltó ok (2). Ennek hátterében a komplex terápiák és a polifarmácia

szerpe véleményezhető. Ugyanakkor a gyógyszer-interakciók nem kapnak fontosságuknak és gyakoriságuknak megfelelő figyelmet a klinikai gyakorlatban. Interakciók felelősek a nemkívánatos gyógyszer-mellékhatások 5-14%-áért, idős betegek körében pedig az elkerülhető hospitalizáció egyik legfontosabb rizikóját jelentik (3). Munkacsoportunk által korábban bemutatásra került a timolol szemcsepp és a lercanidipin tablettá ritka gyógyszer-interakciója (4). Most egy 69 éves beteg példáján keresztül hívjuk fel a figyelmet az utóbbi időben egyre gyakrabban használt, recept nélkül kapható kannabidioltartalmú táplálékkiegészítő széles körű gyógyszer-interakcióinak jelentőségére.

Levelező szerző:

Dr. Finta Ervin,
Szent Imre Kórház, VIP-I profil;
1115 Budapest, Tétényi u. 12-16.
E-mail: ervin.finta@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.27.017>

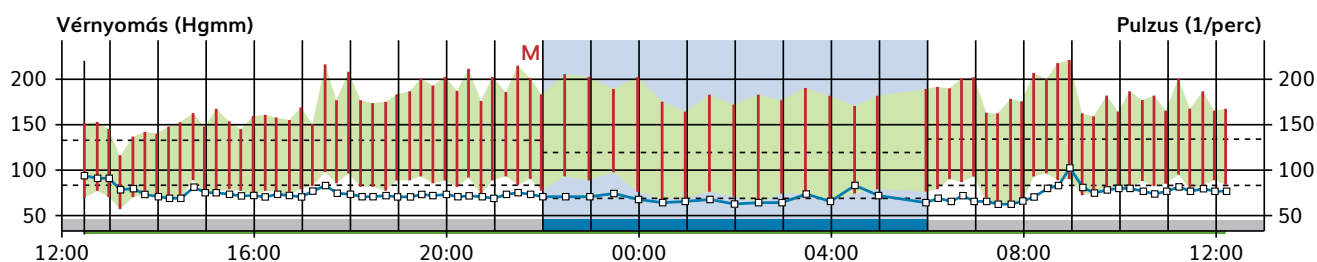
Hypertonia és Nephrologia
2023;27(3):137-41.

Az eset ismertetése

Egy szorongásos depresszió, súlyos obesitas, hipertonia, polyneuropathiával szövődött 2-es típusú diabetes mellitus, nem szignifikáns koszorúér-szűkület, lacunaris agyi infarktusok, refluxbetegség (GERD) és súlyos gonarthrosis miatt több egészségügyi intézményben gondozott páciens 2021 decemberében ABPM-mel igazolt 2. fokozatú hipertonia

miatt jelentkezett szakrendelésünkön (1. ábra). Kombinált perindopril/indapamid/amlodipin és karvedilol terápia beállítását követően vérnyomásnaplója alapján vérnyomása céltartományba került. Mindenképpen figyelmet érdemel a beteg társbetegségeire szedett pantoprazol- és metforminkezelés is. A kontroll során a panaszmentes betegnél újabb vérnyomás-monitorozás nem történt. A beteg háziorvosi gondozás alá visszakerült.

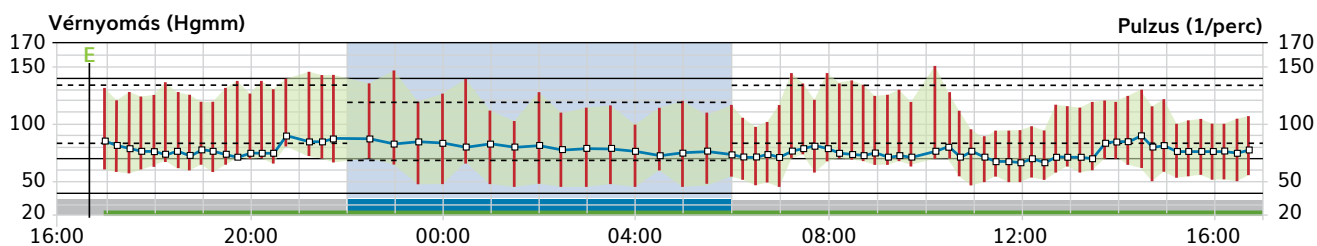
1. ábra. Az első ABPM-regisztrátum. A markáns hipertonia miatt került beállításra a kombinált antihipertenzív kezelés



ABPM alapadatok (2022. 06. 16. 17:00 – 2022. 06. 17. 17:00)

Időszak	Összes	Reggel	Nappal	Éjszaka
Időtartomány	Összes	06:00–06:00	06:00–22:00	22:00–06:00
Sys/dia max. határérték	~127/77~	-/-	135/85	120/70
Sys/dia súlyozott átlag	178/81	-/-	175/83	183/79
Pulzus súlyozott átlag	73	-	75	69
Darabszám	79	-	64	15
Sikeres mérések aránya %	98	-	98	94
Sys/dia é/n index %	-5/5			
Reggeli emelkedés	9			

2. ábra. Panaszmentes időszak után fellépett újabb panaszok kapcsán készült ABPM-regisztrátum. Jól megfigyelhetők a reggel 6 és 7, 11 és 12:30, valamint 15 és 16 óra között fellépő, szédüléssel járó hypotoniás epizódok



ABPM alapadatok (2022. 06. 16. 17:00 – 2022. 06. 17. 17:00)

Időszak	Összes	Reggel	Nappal	Éjszaka
Időtartomány	Összes	06:00–06:00	06:00–22:00	22:00–06:00
Sys/dia max. határérték	~127/77~	-/-	135/85	120/70
Sys/dia súlyozott átlag	120/60	-/-	120/63	119/53
Pulzus súlyozott átlag	78	-	76	80
Darabszám	77	-	62	15
Sikeres mérések aránya %	96	-	97	94
Sys/dia é/n index %	1/16			
Reggeli emelkedés	10			

2022 júniusában három hete tartó híg hasmenés, fáradékonyság és szédüléssel járó panaszokat okozó hypotonia miatt jelentkezett ismét a hypertonia-szakambulancián. Kontroll-ABPM-vizsgálat klinikailag jelentős hypotoniát igazolt (2. ábra). Az új keletű panaszokra, tünetekre alternatív magyarázatot kereső hosszú beszélgetés során végül arthrosisos fájdalom miatt három hónappal korábban kezdett kannabidiol- (CBD-) olaj használatát is megemlítette.

A CBD-olaj

A kannabidiol (CBD) olyan természetes vegyület, amely a kender (*Cannabis*) gyantás virágjában fordul elő. A tetrahidrokannabinoltól (THC) eltérően nem pszichoaktív, nincsenek euforizáló és függőséget okozó hatásai. A CBD-olaj nem tartalmazhat THC-t. Az elmúlt években az orvosi és/vagy rekreációs célú kannabisdekriminalizációs trendekkel párhuzamosan a (THC- és) kannabidioltartalmú táplálékkiegészítők használatának gyors felfutása volt megfigyelhető (5). Habár a CBD monoterápiaként egyelőre csak ritka epilepsziászindrómákban antiepileptikumként (Epidiolex®), illetve THC-vel 1:1 arányú keveréke sclerosis multiplexben fájdalomcsillapítónak és izomgörcsoldónak (Sativex®) törzskönyveztetett, egyre növekvő kísérletes és klinikai evidencia támasztja alá hatékonyságát egyéb eredetű epilepsziákban, krónikus fájdalom szindrómában, illetve felmerült a hatásossága neuropathiás fájdalomban, szorongásos kórképekben, poszttraumás stressz betegségben (PTSD), depresszióban, alvászavarban és neurodegeneratív kórképekben (például Alzheimer- és Parkinson-kórban) is (6–8).

Farmakokinetika

A kannabidiol biohasznosulása 25% per os, 50% sublingvalisan alkalmazva. Felszívódása gyors, korán megjelenik a plazmában, egyensúlyi állapotban a maximális plazmakoncentrációt 2,5–5 óra alatt éri el. Magas zsír- vagy kalóriatartalmú ételek emelik a felszívódás arányát és mértékét (a C_{max} -érték ötszörösére, az AUC-érték négyszeresére emelkedik). I. fázisú metabolizációs folyamatáért felelős legfontosabb CYP450-izoenzim a CYP2C19 és a CYP3A4. Emellett gátolja a CYP2C19-et, CYP2D6-ot és CYP2C9-et, valamint indukálja a CYP2B családot. II. fázisú konjugációs folyamatáért felelős legfontosabb UGT-izoenzim a UGT1A7, az UGT1A9 és az UGT2B7.

Kiválasztás: A kannabidiol elsősorban a májban és a bélben zajló metabolizmus útján ürül ki, majd a széklettel választódik ki, ezzel szemben az anyavegyület a vese útján történő kiürülése kevésbé jelentős. A kannabidiol nem lép kölcsönhatásba a legfőbb vese- és májtranszporterekkel oly módon, hogy az lényeges gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásokat okozna (5, 9).

Farmakodinámia

A CBD farmakológiája pleiotrop hatásai miatt összetett. Csak kis affinitással kötődik az endokannabinoid (CB1/CB2) receptorokhoz. *In vitro* mérések alapján a CB1/CB2 receptor negatív allosztérikus modulátora. Hatását az endokannabinoid-reuptake gátlásán, a tranziens receptorpotenciál vanilloid receptor 1 (TRPV1) és parciális szerotonin 1A (5-HT1A) receptor agonizmuson, G-protein-kapcsolt receptor 55 (GPCR55)

antagonizmuson, G-protein-kapcsolt receptor 12 (GPCR12) inverz agonizmuson, prosztaglandin G/H-szintáz-inhibícióon keresztül fejt ki, de – egyes *in vitro* és állatkísérletes adatok alapján – van peroxiszómaproliferátor aktiválta receptor-gamma- (PPAR- γ -) agonista, μ - és δ -opioid-receptor allosztérikus modulátor, illetve feszültségfüggő nátriumcsatorna-gátló hatása is (5–7, 10). Növeli az agyi eredetű neurotroph faktor (BDNF) szintet, a szinaptogenezist a medialis prefrontalis cortexben és a neurogenezist a hippocampusban (8, 11, 12).

A CBD hatékonyságával, biztonságosságával és kábítószerjogi megítélésével kapcsolatban sok a bizonytalanság. Szigorú biztonságossági és mellékhatás-vizsgálatok nem állnak rendelkezésre. Epilepsziás betegekkel végzett vizsgálatokban az esetek 36%-ában aluszékonyság, csökkent étvágy, szájszárazság és hasmenés jelentkezett, illetve a májfunkciós értékek megemelkedése is gyakran megfigyelhető volt (5, 6).

A CBD interakciói

A fentiekben ismertetett farmakokinetikai és farmakodinámiai hatások egyértelműen rámutatnak a kannabidiol alkalmazásakor felmerülő gyógyszer-interakciók sokszínűségére. Mivel a klinikumban használt gyógyszerek 60%-a szintén a CYP3A4-en keresztül bomlik le, széles körű interakció várható (1. táblázat). A ketokonazol és klaritromicin gátolja a CYP3A4-et és CBD-túladagoláshoz vezethet. Ezzel ellentétben a karbamazepin és fenitoin CYP3A4-induktor, és csökkenti a CBD hatását. A CBD megemelhetheti többek között a ciklosporin, a haloperidol, az NSAID-ok és szildenafilil vérszintjét, használata esetén a warfarin dózist körülbelül 30%-kal csökkenteni kell (5). Általánosságban „ökölszabályként” az javasolt, hogy amennyiben egy adott gyógyszer alkalmazási előiratában (szintén CYP3A4-inhibitor) grépfrútfogyasztási tilalomra vonatkozó figyelmeztetés szerepel, a CBD-olaj használata is kerülendő.

Mennyire megbízható étrendkiegészítő a CBD-olaj?

Több államban legális a CBD- vagy kenderolaj fogyasztása, amennyiben a THC-tartalma a 0,2-0,3%-ot nem haladja meg. Az EU-ban élelmiszerként és kozmetikumként van forgalomban. Egy 2017-es vizsgálatban 84 online értékesített CBD-terméket vizsgálva a CBD- és THC-tartalom 26 esetben felelt meg a valóságnak. A többi mintában a CBD-tartalmat általában eltúlozták, a THC-tartalmat pedig a valóságosnál kisebbnek adták meg (6, 13).

Megbeszélés

Nagy általánosságban elmondható, hogy az orvosok által felírt gyógyszerek 60%-ának metabolizmusát a kannabidiol széles körű interakcióinak köszönhetően befolyásolja és erre laikus weboldalak is figyelmeztetnek (14). Az esetünkben bemutatott beteg által szedett amlodipin főleg a CYP3A4 izoenzimen metabolizálódik (15). A karvedilol részben (R-karvedilol 30%, S-karvedilol 15%) CYP3A4-en metabolizálódik, egyebekben a többi izoenzimen (CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6) (5, 16). Mivel a kannabidiol erős CYP450-inhibitor, gátolja az amlodipin és karvedilol metabolizmusát, fokozva antihipertenzív hatásukat. Ehhez a markáns vérnyomáscsökkentő effektushoz járul hozzá a perindopril és CBD-olaj additív vérnyomáscsökkentő hatása

1. táblázat. A CBD interakciói

Gyógyszercsoport	Hatásfokozódás	Hatáscsökkenés	Májmetabolizmus	Kölcsönhatás súlyossága
ACE-gátlók	x		x	közepes
Alkohol	x			mérsékelt
Alfa-blokkolók	x		x	közepes
Alfa-glukuronidáz-gátlók	x			mérsékelt
ARB-k	x		x	mérsékelt
Antiepileptikumok	x		x	közepes
Antibiotikumok	x		x	közepes
Antihisztaminok	x			közepes
Barbiturátok	x		x	magas
Benzodiazepinek	x		x	magas
Béta-blokkolók	x		x	közepes
Véralvadásgátlók			x	magas
Biguanidok	x		x	mérsékelt
Kalciumcsatorna-blokkolók	x		x	mérsékelt
Centrális vérnyomáscsökkentők	x		x	mérsékelt
Diuretikumok	x		x	mérsékelt
DPP-4-gátlók	x		x	mérsékelt
GLP-1-agonisták	x			mérsékelt
Sztatinok			x	mérsékelt
Inzulin	x			mérsékelt
Immunszuppresszív szerek		x		közepes
MAO-gátlók			x	mérsékelt
SNRI-k, dopamin		x	x	mérsékelt
NSAID-ok	x		x	mérsékelt
Opioidok	x		x	mérsékelt
PDE-5-gátlók			x	mérsékelt
PPI-k			x	mérsékelt
SSRI-k, SSNRI-k			x	mérsékelt
SGLT-2-gátlók	x			mérsékelt
Szulfanilureák	x			mérsékelt
Triciklikus antidepresszánsok			x	közepes
5 α -reduktáz-gátlók			x	mérsékelt

Forrás: <https://www.canatura.com/en/interaction-of-cbd-with-medications-is-it-safe-to-take-cbd-products-with-your-medications>; letöltés: 2023.03.26.

(17). A kannabidiol amlodipin- és karvedilolmetabolizmusra gyakorolt hatásának sematikus ábrázolását mutatja a 3. ábra.

Betegünk másik fő panasza a CBD-olaj fogyasztását követően kialakult hasmenés volt. A kannabidiol ismert, dózisfüggő mellékhatása a hasmenés provokációja. A bemutatott beteg által szedett metformin csökkenti a CYP3A4 mRNS-expresszióját, ami által csökken a CBD-metabolizmus, fokozódik a hasmenés veszélye. Ezt tovább növeli a beteg által szedett pantoprazol, amely a CYP2C19-en kompetitív módon csökkenti a CBD-metabolizmust (18, 19).

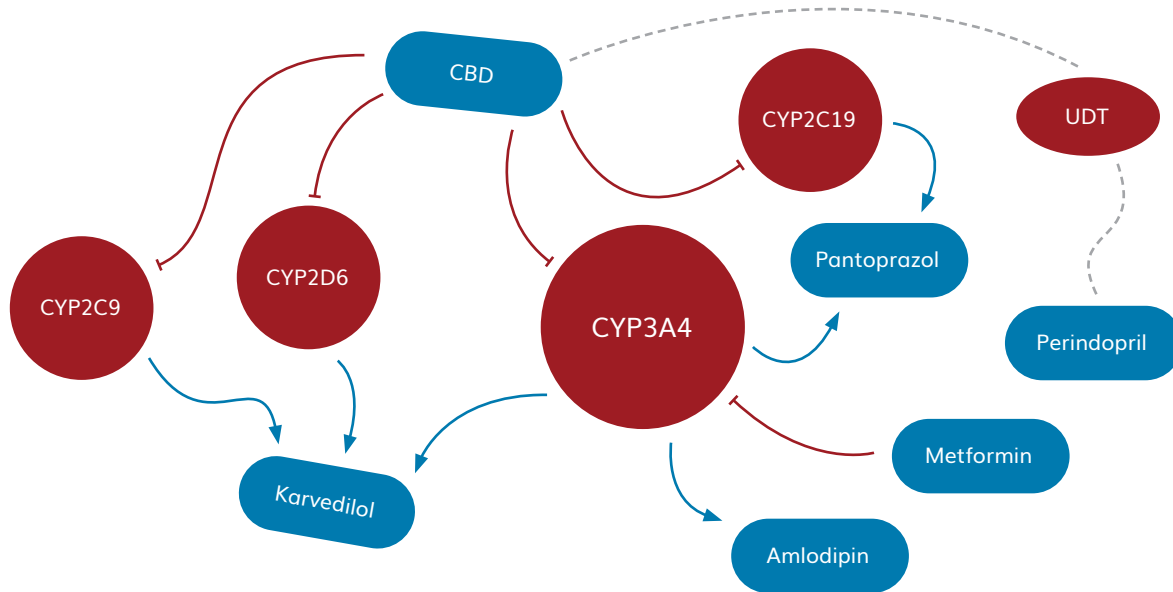
A CBD-olaj alkalmazásának felfüggesztését követően a beteg újonnan kialakult panaszai, a szédüléssel járó hypotonia és a hasmenés egyaránt megszűntek, így egyértelmű bizonyítékot szolgáltatva a kannabidiol oki szerepére.

Következtetések

Az elmúlt években az orvosi és/vagy rekreációs célú kannabis-dekriminalizációs trendekkel párhuzamosan a (THC- és) kannabidioltartalmú táplálékkiegészítők használatának gyors felfutása volt megfigyelhető. Annak ellenére, hogy a laikus weboldalak is figyelmeztetnek a tényre, hogy a kannabisz olaj a vényre felírt gyógyszerek legalább 60%-ának metabolizmusát befolyásolja, az egészségügy részéről még napjainkban is kevés figyelem fordul a mellékhatások és interakciók veszélye felé.

A közleményben bemutatott páciens hasmenése és hypotoniája hátterében CBD-mellékhatás, valamint reguláris antihipertenzív, antidiabetikus és savszekréció-gátló gyógyszerekkel kialakult interakció által okozott nemkívánatos hatásfokozódás

3. ábra. A kannabidiol amlodipin és karvedilol metabolizmusra gyakorolt hatásának sematikus ábrázolása. A kannabidiol (CBD) a CYP2C9, CYP2D6 és CYP3A4 izoenzimek gátlásán keresztül emeli a karvedilol, a CYP3A4 gátlásán keresztül az amlodipin, a CYP2C19 (és kisebb mértékben a CYP3A4) gátlásán keresztül a pantoprazol vérszintjét. A páciens által szedett gyógyszerek közül a metformin enyhe fokú CYP3A4-, a pantoprazol enyhe fokú CYP2C19-inhibitor hatással rendelkezik. Mivel az ACE-gátlók jellemzően nem metabolizálódnak a CYP-enzimrendszeren, a szakirodalomban leírt potenciózó hatás pontos mechanizmusa nem ismert. (Az UDP-glükuronil-transzferáz [UGT] enzimeken keresztül kifejtett hatás merülhet fel)



volt véleményezhető. A CBD-olaj elhagyását követően a páciens hasmenése megszűnt, vérnyomása normalizálódott. A fenti eset és a szakirodalmi adatok alapján a CBD-olajat érdemes a mellékhatással rendelkező, nagy interakciós potenciálú gyógyszerek között számon tartani.

Irodalom

- European Commission. Proposal for a Regulation Amending, as Regards Pharmacovigilance of Medicinal Products for Human Use. Regulation (EC) No 726/2004. Impact Assessment. 2008. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmacovigilance_en Hozzáférés dátuma: 2023.03.28.
- Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, et al. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:489-97. <https://doi.org/10.1002/pds.3592>
- Zapata LV, Subbian V, Boyce RB, et al. Overriding Drug-Drug Interaction Alerts in Clinical Decision Support Systems: A Scoping Review *Stud Health Technol Inform* 2022;290:380-84.
- Kun E, Dienes L, Simonyi G, Finta E. Ritka szisztémás gyógyszer-interakció: timolol tartalmú szemcsepp és lerkanidipin tabletta együttes alkalmazása során ismétlődően jelentkező syncope. *Orv Hetil* 2019;160(8):309-13. <https://doi.org/10.1556/650.2019.31310>
- Balachandran P, Elsohly M, Hill KP. Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances and Alcohol: a Comprehensive Review. *Journal of General Internal Medicine* 2021;36:2074-84. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06504-8>
- VanDolah HJ, Bauer BA, Mauck KF. Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. *Mayo Clin Proc* 2019;94(9):1840-51. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.003>
- Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics* 2015;12:825-36. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0387-1>
- Calapai G, Mannucci C, Chinou I, et al. Preclinical and Clinical Evidence Supporting Use of Cannabidiol in Psychiatry. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019;2509129. <https://doi.org/10.1155/2019/2509129>
- Epidyolex alkalmazási előirat. <https://bit.ly/43BgAuh>
- Milligan CJ, Anderson LL, Bowen MT, et al. A nutraceutical product, extracted from Cannabis sativa, modulates voltage-gated sodium channel function. *J Cannabis Res* 2022;4:30. <https://doi.org/10.1186/s42238-022-00136-x>
- Silote GP, Sartim A, Sales A, et al. Emerging evidence for the antidepressant effect of cannabidiol and the underlying molecular mechanisms. *J Chem Neuroanat* 2019;98:104-16. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2019.04.006>
- Sales AJ, Fogaça MV, Sartim AG, et al. Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects Through Increased BDNF Signaling and Synaptogenesis in the Prefrontal Cortex. *Mol Neurobiol* 2019;56(2):1070-81. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1143-4>
- Kocis PT, Vrana KE. Delta-9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Drug-Drug Interactions *Med Cannabis. Cannabinoids* 2020;3:61-73. <https://doi.org/10.1159/000507998>
- <https://www.herbonaut.com/cbd-oil-side-effects/> (letöltés 2023.03.30.)
- Zisaki A, Miskovic L, Hatzimanikatis V. Antihypertensive Drugs Metabolism: An Update to Pharmacokinetic Profiles and Computational Approaches. *Curr Pharm Des* 2015;21(6):806-22. <https://doi.org/10.2174/1381612820666141024151119>
- <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA166179270> (letöltés 2023.03.30.)
- https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=2758-0,3595-0 (letöltés 2023.03.30.)
- Bondarenko LB, Shayakhmetova GM, Voronina AK, Kovalenko VM. Effects of Metformin on Cytochromes CYP3A, CYP2C and CYP2E1 Functioning at Metabolic Syndrome in Rats of Different Age. *Curre Res Diabetes & Obes J* 2017;4(4):555-645. <https://doi.org/10.19080/CRDOJ.2017.04.555645>
- <https://bit.ly/43zEXsb> (letöltés 2023.03.30.)