

Interakcje Olanzapiny, Risperidonu i Kwetiapiny z lekami stosowanymi w niektórych chorobach somatycznych - część II

Interaction Olanzapine, Risperidone and Quetiapine with drugs used in certain somatic diseases - Part II

Piotr Wierzbiński¹ A,B,D,F,G, Anna Zdanowicz² B,D,E,F

¹Poradnia Zdrowia Psychicznego MEDSOLVER w Łodzi

²Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych I Katedra Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Pacjenci chorujący na zaburzenia i choroby psychiczne cechują się znaczną współchorobowością somatyczną. Duża grupa tych pacjentów ma niezdiagnozowane problemy somatyczne, które istotnie pogarszają rokowanie i są dużą przeszkodą w uzyskaniu prawidłowej współpracy lekarza z pacjentem. Istotne z punktu widzenia klinicznego wydają się być interakcje pomiędzy lekami neuroleptycznymi i lekami stosowanymi w chorobach somatycznych. W drugiej części pracy poświęconej interakcjom wybranych leków przeciwpsychotycznych i leków stosowanych internistycznie omówiono interakcje olanzapiny, risperidonu i kwetiapiny z najczęściej stosowanymi antybiotykami i chemioterapeutykami, z lekami przeciwgrzybiczymi, lekami stosowanymi w terapii HIV oraz preparatami stosowanymi w padaczkę.

Słowa kluczowe: interakcje, leki przeciwpsychotyczne, choroby somatyczne

Abstract

Patients suffering from mental illnesses or disorders are characterized by a high somatic comorbidity. A large group of these patients has undiagnosed somatic problems that significantly worsen the prognosis and are a big obstacle in obtaining a proper doctor-patient collaboration. Interactions between neuroleptic drugs and medicines for somatic diseases seem to be important clinical implications. The second part of the work, devoted to the interaction of selected antipsychotic drugs and drugs used in internal medicine, discusses the interaction of olanzapine, risperidone and quetiapine with the most commonly used antibiotics, chemotherapeutic agents, antifungal drugs, drugs used to treat HIV and medicines used in the treatment of epilepsy.

Keywords: interactions, antipsychotics drugs, somatic diseases

Leki przeciwdrobnoustrojowe a leki przeciwpsychotyczne

Psychiatra w swojej codziennej praktyce często zmuszony jest do zastosowania leczenia przeciwdrobnoustrojowego. Stosowanie leków jest zwykle empiryczne, rzadziej celowane. Leczenie empiryczne polega na podaniu leku przeciwdrobnoustrojowego przed uzyskaniem informacji o rodzaju drobnoustroju będącego czynnikiem etiologicznym zakażenia. Zastosowanie danego preparatu opierane jest na całokształcie obrazu klinicznego oraz znanych danych epidemiologicznych, w związku z czym wydaje się mieć ono większe ryzyko niepowodzenia. Leczenie celowane opiera się na poznaniu czynnika zakaźnego oraz jego oporności lub wrażliwości na leki.

Leki przeciwbakteryjne

W grupie leków przeciwbakteryjnych najczęściej stosowane są antybiotyki beta-laktamowe. Zaliczamy do nich penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy i monobaktamy. Lekarz psychiatra w swojej praktyce wyjątkowo

rzadko stosuje penicyliny naturalne i półsyntetyczne. Aminopenicyliny (np. ampicylina i amoksycylina), zwłaszcza w połączeniu z inhibitorami beta-laktamaz, są często stosowanymi antybiotykami. Zwykle wskazaniem do ich stosowania są zapalenia w obrębie górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, oskrzeli, zapalenia dróg moczowych oraz skóry i tkanek miękkich. Cefalosporyny to duża grupa antybiotyków, często stosowana, podzielona na 4 generacje. Zwykle są antybiotykami drugiego wyboru po antybiotykach beta-laktamowych. Stosowane w zapaleniach górnych dróg oddechowych, układu moczowego, skóry i tkanek miękkich. III i IV generacja cefalosporyn (np. cefotaksym, ceftriakson, cefepim) stosowana jest często w leczeniu zamkniętym w przypadku zapaleń płuc, posocznicy, zapaleniu otrzewnej. IV generacja cefalosporyn cechuje się dużą aktywnością wobec *Pseudomonas Aeruginosa*. Monobaktamy (np. aztreonam) i karbapenemy (np. imipenem, meropenem) są wskazane w ciężkich zakażeniach wewnątrzbrzusznych, posocznicach oraz u chorych z neutropenią. Stosowanie ich ograni-

czony jest do przypadków opornych na większość antybiotyków [1]. W praktyce klinicznej psychiatra nie ma kontaktu z tymi lekami z wyjątkiem konsultacji psychiatrycznych w ramach innych oddziałów. W przypadku antybiotyków beta-laktamowych nie wykazano istotnych interakcji z lekami przeciwpsychotycznymi takimi jak olanzapina, risperidon i kwetiapina.

Antybiotyki makrolidowe i azalidy stosowane są w zakażeniach dróg oddechowych oraz w zakażeniach skóry i tkanki podskórnej u osób, które są nadwrażliwe na antybiotyki beta-laktamowe. Linkozamidy (np. linkomycyna i klindamycyna) stosowane są w paciorkowcowych i gronkowcowych zapaleniach skóry, zapaleniach kości i szpiku. Oksazolidynony którego przedstawicielem jest linezolid to nowa grupa antybiotyków. Stosowana jest praktycznie tylko w zakażeniach szpitalnych, opornych na inne antybiotyki, również opornych na wankomycynę. Należy podkreślić, że linezolid jest odwracalnym, niewybórczym inhibitorem monoaminoooksydazy. W czasie jego stosowania u pacjentów ze schizofrenią, zaburzeniami afektywnymi oraz schizoafektywnymi niewykluczone, że może dojść do pogorszenia przebiegu choroby. Lek ten może osłabiać działanie olanzapiny, kwetiapiny i risperidonu ponieważ wykazuje działanie katecholaminergiczne. Fluorochinolony to syntetyczne związki o szerokim działaniu. Popularność tej grupy leków zdaje się wynikać z ich właściwości farmakokinetycznych: mają dobrą biodostępność oraz dobrze przenikają do większości tkanek. Zaliczamy do nich pefloksacynę, ofloksacynę, norfloksacynę, ciprofloksacynę, lewofloksacynę, moksyfloksacynę. Do istotnych działań niepożądanych należą objawy ze strony przewodu pokarmowego, OUN oraz wydłużenie QT. Główne wskazania obejmują: zakażenia układu moczowego (są lekami I wyboru w leczeniu empirycznym), szpitalne zapalenia płuc, zaostrzenia infekcyjne w mukowiscydozie, zapaleniu otrzewnej, zapaleniu skóry i tkanki podskórnej. Oporność na te leki nabywana jest łatwo. Należy zwrócić uwagę na neurotoksyczność fluorochinolonów [1]. W trakcie leczenia ciprofloksacyną mogą wystąpić zaburzenia psychotyczne, może dojść do zaostrzenia istniejącej psychozy oraz pogorszenia nastroju u pacjentów leczonych z powodu zaburzeń afektywnych. Liczne publikacje na ten temat zdają się to potwierdzać [2-4].

To działanie niepożądane jest wskazaniem do przerwania leku. Nie do końca wiadomo dlaczego fluorochinolony często dają powikłania neuropsychiatryczne. Jest kilka hipotez na ten temat, jedną z nich jest wpływ fluorochinolonów na układ GABA-ergiczny. Fluorochinolony oddziałują na receptory GABA i mogą hamować transmisję gabaergiczną [5].

Glikopeptydy, np. wankomycyna i teikoplanina, to naturalne antybiotyki stosowane głównie w zakażeniach wywołanych przez gronkowce oporne na metycylinę,

enterokoki oporne na aminopenicyliny oraz pneumokoki oporne na penicyliny i cefalosporynę III generacji. Stosowane są tylko w lecznictwie zamkniętym.

Tetracykliny, np. tetracyklina i doksycyklina to grupa antybiotyków kiedyś szeroko stosowana. Obecnie ze względu na obecność nowszych i bezpieczniejszych leków ograniczyły wskazania. Tetracyklinę stosują się w trądziku, natomiast doksycylinę w boreliozach, riketsjozach, tularemii, wągliku, zakażeniach ran po ugryzieniach zwierząt, zakażeniach miednicy mniejszej, zapaleniu płuc wywołanych przez bakterie atypowe. Aminoglikozydy (np. gentamycyna, tobramycyna, amikacyna, netylmycyna, streptomycyna) to antybiotyki stosowane w przypadku ciężkich zakażeń. Do istotnych działań niepożądanych zaliczyć należy neurotoksyczność i ototoksyczność. Najmniej opornych bakterii stwierdza się wobec amikacyny. Często łączone z beta-laktamami i glikopeptydami. Warto zwrócić uwagę, że nie działają wobec bakterii beztlenowych. Główne wskazania obejmują: ciężkie zakażenie Enterobacteriaceae, zakażenia *Pseudomonas Aeruginosa*, zapalenie otrzewnej w skojarzeniu z antybiotykiem działającym na bakterie beztlenowe, sepsa o etiologii enterokokowej (razem z penicyliną lub ampicyliną), infekcje u pacjentów z neutropenią (z beta-laktamem), gruźlica (w terapii 2-3 lekami).

Kotrimoksazol i trimetoprim to niegdyś szeroko stosowane chemioterapeutyki, obecnie ze względu na oporność wielu szczepów wskazania uległy ograniczeniu. Główne wskazania obejmują infekcje wywołane: *S.aureus*, *Y. Enterocolitica*, *Shigella*, *Pneumocystis*. Wśród działań niepożądanych odnotowywano przemijającą dezorientację i halucynacje. Nie ma jednak istotnych doniesień o potencjalnych interakcjach z lekami przeciwpsychotycznymi. Chloramfenikol obecny jest na rynku z postaci maści. W przeszłości lek ten rzadko był stosowany głównie z powodu poważnych działań niepożądanych (mielosupresja). Ma szeroki zakres działania, stosowany był w ciężkich zapaleniach opon mózgowo-rdzeniowych u osób wrażliwych na beta-laktamy.

Metronidazol to dobrze znany chemioterapeutyk. Jego zakres działania obejmuje bakterie beztlenowe oraz zakażenia pierwotniakami. Nie ma aktywności wobec bakterii tlenowych. Zaletą metronidazolu jest dobra penetracja do jam ropni, płynu mózgowo-rdzeniowego, tkanki kostnej. Istotne działanie niepożądane to reakcja disulfiramowa oraz stany majaczeniowe. Główne wskazania obejmują rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (wskutek zakażenia *C. Difficile*), ropnie, zakażenia wewnątrz jamy brzusznej, zakażenia *Trichomonas*, *Giardia*, eradykacja *H.pyroli*.

Streptograminy to makrocykliczne antybiotyki hamujące syntezę białek w komórce bakteryjnej na poziomie rybosomu poprzez zmianę w jego strukturze. W Pol-

sce streptograminy zarejestrowane są jako preparat stanowiący połączenie chinuprystyny z dalfoprystyną w stosunku 30:70. Antybiotyki o limitowanych wskazaniach, tylko w zakażeniach bakteriami opornymi na większość antybiotyków, np. MRSA, *E. faecium* odporne na wankomycynę. Zarezerwowane tylko dla leczenia zamkniętego. Mogą powodować wydłużenie odstępu QT, dlatego nie zaleca się stosowanie tego leku z lekami wydłużającymi QTc. Są również inhibitorami CYP3A4. Związki te mogą więc wpływać na stężenia we krwi innych leków i ich działania niepożądane. Mogą podnosić stężenie kwetiapiny, która w większości jest metabolizowana przez CYP3A4 [1, 6].

Istotne interakcje leków przeciwbakteryjnych i olanzapiny, kwetiapiny i risperidonu przedstawiono w tabeli 1.

Leki przeciwgrzybiczne

Wydaje się, że w praktyce psychiatra spotyka się z problemem stosowania leków przeciwgrzybiczych u swoich pacjentów dość często. Związane jest to głównie z grzybicami skóry i błon śluzowych. Stosunkowo rzadko pojawia się problem grzybic narządowych. Istnieje wiele leków przeciwgrzybiczych stosowanych w codziennej praktyce. Etiologia większości grzybic błon śluzowych związana jest z zakażeniem *C. albicans*. Czas trwania leczenia lekami przeciwgrzybicznymi zależy od miejsca infekcji i rodzaju patogenu. Zdarza się, że jednorazowe zastosowanie leku wystarczy, czasem trzeba go stosować nawet kilkanaście tygodni.

Grupy leków przeciwgrzybiczych:

Azole to grupa leków często stosowanych. Należą tu takie preparaty jak: flukonazol, itrakonazol, ketokonazol. Hamując syntezę ergosterolu działają grzybobójczo. Warto zauważyć, że ketokonazol jest inhibitorem steroidogenezy. Niestety większość z tych leków to inhibitory CYP450, dlatego wchodzi w interakcje z wieloma lekami, również przeciwpsychotycznymi.

Polieny – np. amfoterycyna, wiąże się z ergosterolem istotnym składnikiem ściany grzyba. Stosowana tylko w leczeniu zamkniętym. Lek jest nefro- i hepatotoksyczny. Echinokandyny – np. kaspofungina, anidulafungina, mykafungina – są to półsyntetyczne lipopeptydy hamujące syntezę beta-glikanu składnika ściany komórkowej grzybów. Stosowane tylko dożylnie.

Analog nukleozydów (flucytozyna) jest antymetabolitem przeciwgrzybiczym. Stosowany głównie w kryptokokowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych oraz uogólnionej aspergillozie i kryptokokozie. Lek stosowany dożylnie tylko w leczeniu zamkniętym.

Istotne klinicznie interakcje olanzapiny, kwetiapiny i risperidonu z lekami przeciwgrzybiczymi przedstawiono w tabeli 2.

Padaczka

Wiele leków przeciwpsychotycznych może obniżać próg drgawkowy i być czynnikiem spustowym napadu padaczkowego. U osoby dotychczas nieleczonej z powodu epilepsji ryzyko napadu drgawkowego po zastosowaniu leku przeciwpsychotycznego wzrasta prawie 10-krotnie.

Tabela 1. Istotne interakcje leków przeciwbakteryjnych z olanzapiną, kwetiapiną i risperidonem

LPP	ANTYBIOTYK	KOMENTARZ
OLANZAPINA	Erytromycyna, Karytromycyna	Antybiotyki te są inhibitorami CYP1A2, może nastąpić wzrost stężenia olanzapiny.
	Ciprofloksacyna, Norfloksacyna	Jako silne inhibitory CYP1A2 hamują metabolizm olanzapiny [7]. Może dojść do podniesienia poziomu olanzapiny. Ryzyko wydłużenia QT.
KWETIAPINA	Klarytromycyna, Erytromycyna, Ryfampicyna, Ciprofloksacyna, Metronidazol, Chinuprystyna, dalfoprystyna	Wymienione makrolidy to silne inhibitory CYP3A4 hamują metabolizm kwetiapiny, ryzyko wydłużenia QTc. Ryfampicyna jako induktor enzymów CYP450 obniża poziom kwetiapiny. Ciprofloksacyna i metronidazol podnoszą poziom kwetiapiny, mogą wydłużyć QTc [8]. Inhibitory CYP3A4 mogą podnosić stężenie kwetiapiny [6].
	Risperidon	Rifampicyna

AUC (*Area Under the Curve*) - pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu. Parametr ten informuje o całkowitej ilości leku, jaka została wchłonięta do organizmu.

Tabela 2. Istotne interakcje olanzapiny, kwetiapiny i risperidonu z lekami przeciwgrzybiczymi

PREPARAT	INTERAKCJE	KOMENTARZ
OLANZAPINA	Ketokonazol	Inhibitor enzymów CYP1A2, może spowodować wzrost stężenia olanzapiny we krwi.
KWETIAPINA	Flukonazol, Ketokonazol, Itrakonazol	Wzrost stężenia kwetiapiny w surowicy, ketokonazol powoduje wzrost stężenia kwetiapiny o ok. 3,5 razy [10].
RISPERIDON	Itrakonazol	Wzrost risperidonu i jego metabolitu 9-Hydroxyrisperidonu we krwi o ok. 70% [11].

Tabela 3. Ryzyko drgawek a stosowanie risperidonu, olanzapiny, kwetiapiny

PREPARAT	KOMENTARZ
KWETIAPINA	W czasie badań klinicznych drgawki wystąpiły u 0.5% osób (n=3490) w porównaniu z placebo 0.2% (n=954). Wskazana ostrożność u pacjentów z drgawkami w wywiadzie oraz z potencjalnie niższym progmem drgawkowym (wiek>65 r.ż., Choroba Alzheimer, stan po urazie OUN) [12].
OLANZAPINA	W trakcie badań klinicznych drgawki wystąpiły u 0.9% pacjentów (n=2500). Olanzapina może wpływać na EEG. Wskazana ostrożność u pacjentów z drgawkami w wywiadzie oraz w grupie ryzyka niższego progmu drgawkowego [13].
RISPERIDON	W badaniach klinicznych drgawki wystąpiły u 0,3% osób (n=2607). Wydaje się być najmniej drgawkorodnym lekiem z całej trójki opisywanych leków [14].

Tabela 4. Interakcje między risperidonem, kwetiapiną i olanzapiną, a wybranymi lekami przeciwdrgawkowymi

LEK PRZECIWPADACZKOWY	OLANZAPINA	KWETIAPINA	RISPERIDON	UWAGI
KARBAMAZEPINA	Obniża stężenia we krwi, zwiększając klirens o 44% i zmniejszając $T_{1/2}$ o 20% [15].	Obniża stężenie kwetiapiny. Dawka 600-800mg/d CBZ obniża poziom kwetiapiny o 80% [10].	Zmniejsza o 50% poziom risperidonu w osoczu [16]. Risperidon może spowodować wzrost stężenia karbamazepiny o 20% w przypadku łącznego stosowania w ciągu 2 tygodni [17].	Karbamazepina jest induktorem CYP 1A2, 3A4, 2D6.
KWAS WALPROINOWY	Obniża stężenie we krwi. Istotny wzrost ryzyka działania hepatotoksycznego [18].	Istnieją doniesienia o przypadku dystonii [19].	Walproinian nie ma istotnego wpływu na poziom risperidonu w osoczu, ale risperidon może podnosić poziom waploproinianów [20].	W niewielkim stopniu metabolizowany przez CYP450, może hamować działanie na CYP2A9.
LAMOTRYGINA	W dawce 200mg powoduje nieistotny klinicznie wzrost stężenia olanzapiny [21].	Nie stwierdzono istotnych interakcji.	Może podwyższać stężenie.	Wydaje się nie mieć wpływu na CYP450.
FENYTOINA	Nie istotne klinicznie interakcje.	Obniża stężenie.	Obniża stężenie, może nasilić objawy pozapiramidowe.	Posiada wąski indeks terapeutyczny, jest induktorem CYP1A2, 2C9, 2D6, 3A4 (silny) Inhibitor 2C19.
LEWETIRACETAM	Nie wykazano interakcji.	Nie wykazano interakcji.	Nie wykazano interakcji.	Nie wpływa na enzymy CYP450, w minimalnym (<10%) wiąże się z białkami osocza.
OKSKARBAZEPIA	Nie wpływa na stężenie leku, może nasilić sedację, może wystąpić leukopenia.	Nie wpływa na stężenie leku, może nasilić sedację.	Nie wykazano istotnych interakcji.	Metabolizowana do aktywnego metabolitu 10-monohydroksykarbamazepinę (MHD), oba związki są induktorami enzymów CYP3A4 i 3A5 a inhibitorami CYP2C19.
TOPIRAMAT	Nie wpływa na stężenie osoczowe leku.	Nie wpływa na stężenie osoczowe leku.	Nie wpływa na stężenie osoczowe leku.	W 13-17% wiąże się z białkami osocza.
GABAPENTYNA	Nie wpływa na farmakokinetykę leku, może nasilić senność.	Bez wpływu na farmakokinetykę, może nasilić sedację i zawroty głowy.	Bez wpływu.	

Ryzyko drgawek u pacjenta wzrasta w przypadku zastosowania polifarmakoterapii, w przypadku obecności zmian naczyniowych w mózgu, nadciśnienia tętniczego,

po urazach ośrodkowego układu nerwowego oraz w starszym wieku. Istotną przyczyną obniżenia się progmu drgawkowego po lekach przeciwpsychotycznych może

być hiponatremia wywołana nadmierną ilością przyjmowanej wody lub zespołem niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego. Hiperlipidemia oraz hiperlikemia w wyniku stosowania leków przeciwpsychotycznych zmienia objętość osocza i również może być przyczyną hiponatremii.

Biorąc pod uwagę wpływ na próg drgawkowy poszczególnych leków risperidon wydaje się być stosunkowo bezpieczny w tym zakresie, wykazując niskie ryzyko wywołania napadu drgawkowego. Kwetiapina i olanzapina cechują się umiarkowanym ryzykiem wywołania drgawek, w czasie ich stosowania wskazana jest ostrożność. Wpływ risperidonu, kwetiapiny i olanzapiny na próg drgawkowy przedstawiono w tabeli 3.

W tabeli 4. przedstawiono interakcje między risperidonom, kwetiapiną i olanzapiną, a wybranymi lekami przeciwdrgawkowymi.

Leki stosowane w terapii HIV

Leczenie antyretrowirusowe polega głównie na stosowaniu leków hamujących enzymy wykorzystywane przez wirusy do replikacji oraz leków hamujących fuzję wirusa HIV z komórkami. Zwykle stosuje się skojarzoną terapię antyretrowirusową tzw. cART - combined antiretroviral therapy. Kombinacja leków o różnych mechanizmach działania, ale wykazujących synergizm, może być na tyle skuteczna w czasie terapii, że długotrwale zahamuje namnażanie się wirusa HIV. Pozwala to również na tyle zmodyfikować układ immunologiczny, że u niektórych osób możliwy jest wzrost limfocytów CD4+. Obecnie zarejestrowane leki nie wyeliminują wirusa ponieważ nie wpływają na DNA wirusa zintegrowanego z genomem danego pacjenta. Leczenie antyretrowirusowe powinno być prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach przez doświadczonych lekarzy. Psychiatra w codziennej praktyce klinicznej ma kontakt z osobami leczonymi z powodu zakażenia wirusem HIV zarówno na oddziale psychiatrycznym jak i w ramach psychiatrii konsultacyjnej.

Obecnie na rynku stosowanych jest kilka grup leków antyretrowirusowych. Nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (nucleoside reverse transcriptase inhibitor - NRTI) to leki, które hamują kompetywnie aktywność odwrotnej transkryptazy HIV. Zaliczamy do nich zydowudynę, lamiwudynę, abakawir, emtrycytabinę i tenofowir.

Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (non-nucleoside transcriptase inhibitor - NNRTI) blokują odwrotną transkrypcję HIV poza jego centrum aktywnym, co odróżnia te leki od NRTI. Zaliczamy do nich newirapinę, efawirenz, etrawiryne.

Inhibitory proteazy (protease inhibitor - PI) blokują centrum aktywne proteazy, czyli enzymu biorącego udział w rozszczepianiu polipeptyny HIV na poszczególne

składniki otoczki wirusa. Zaliczamy do nich indynawir, sakwinawir, nelfinawir, fosamprenawir i lopinawir.

Kolejną grupą leków są inhibitory integrazy (integrase strand transfer inhibitor - INSTI), np. raltegrawir, które blokują działanie integrazy, enzymy odpowiedzialnego za integrację genomu wirusa z ludzkim DNA. Inhibitory fuzji to leki, które są antagonistami ludzkiego receptora dla chemokina CCR5. Wiążąc się z receptorem CCR5 blokują przedostawanie się wirusów HIV-1 do wnętrza komórki. Przykładem inhibitorów fuzji są enfuwirtyd oraz marawirok.

Leczenie HIV opiera się zwykle na stosowaniu kombinacji wielu leków. Stosuje się zwykle dwa nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy z nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy lub zamiast NNRTI stosuje się inhibitory fuzji lub inhibitory integrazy. Sama terapia niesie ze sobą ryzyko wielu działań niepożądanych, również leki antyretrowirusowe między sobą mają wiele interakcji zarówno farmakodynamicznych jak i farmakokinetycznych. Dodatkowo w przebiegu HIV zachodzi potrzeba stosowania innych leków w wyniku wystąpienia np. chorób wskaźnikowych. Jeśli dodatkowo pacjent choruje z powodu zaburzeń psychicznych wymagających stosowania leków neuroleptycznych, to ryzyko interakcji jest bardzo duże. W tak złożonym, wielolekowym schemacie leczenia trudno jednoznacznie wskazać przyczyny interakcji, niemniej jednak należy wspomnieć, że potencjalnie takie ryzyko istnieje.

Analizując interakcje leków antyretrowirusowych z lekami neuroleptycznymi nie ma zbyt wielu doniesień na ten temat. Należy podkreślić, że w badaniach klinicznych na osobach dorosłych (n=324) abakawir skojarzony z lamiwudyną i efawirenzem powodował zaburzenia snu u 10% badanych, a zaburzenia depresyjne u 6% badanych [22]. Newirapina, która pojawiła się na rynku w 1996 roku może również wchodzić w interakcje z lekami neuroleptycznymi. Jest ona metabolizowana przez CYP450, podjednostki 3A4, 2B6, a także jest induktorem cytochromu P450 enzymów 3A4 i 2D6 - powoduje wzrost ich aktywności o około 25%. Indukuje również swój własny metabolizm. Na inne enzymy nie wydaje się by miała wpływ. W tym zakresie zachodzą interakcje między newirapiną i lekami przeciwpsychotycznymi, głównie kwetiapiną, która w większości metabolizowana jest przez CYP3A4. Indinawir jest metabolizowany również przez CYP450 podjednostki 3A4. Jest on inhibitorem tej podjednostki cytochromu P450. Opierając się na badaniach in vitro lek ten nie hamuje CP1A2, 2C9, 2E1, 2B6. Charakterystyka indinawiru podaje, że odnośnie neuroleptyków tylko pimozyd jest przeciwwskazany z równoczesnym stosowaniem z indinawirem, z uwagi na możliwość wystąpienia zaburzeń rytmu [23]. Producent informuje, że pimozyd (który w Polsce nie jest zarejestrowany) może zwiększyć ryzyko zagrażających życiu reakcji takich jak zaburzenia rytmu.

Podobna informacja znajduje się w charakterystyce nelfinawiru, również nie powinno się go łączyć z indinawirem. Należy zauważyć, że nelfinawir jest inhibitorem CYP3A4. Stosowanie leków metabolizowanych głównie przez ten enzym może spowodować wzrost stężenia tego leku we krwi. Sam nelfinawir metabolizowany jest przez CYP3A4 i CYP2C19 [24, 25].

Raltegrawir jest inhibitorem integrazy. W badaniach klinicznych u osób zdrowych w terapii skojarzonej z emcitrabiną i tenofiwirem (n=281) u 4% osób powodował bezsenność. U mniej niż 2% osób może powodować zaburzenia depresyjne, w szczególności u osób z dodatnim wywiadem chorób afektywnych. Pojawiły się również doniesienia o wystąpieniu lęku i psychozy w przebiegu stosowania raltegrawiru. Raportowane one były już po dopuszczeniu leku do obrotu. W przeciwieństwie do niektórych leków antyretrowirusowych raltegrawir nie jest substratem dla cytochromu P450. Metabolizowany jest przez UDP-glukuronylotransferazę [26]. Marawirok (inhibitor fuzji) jest metabolizowany przez Cytochrom 3A4. W mniejszym stopniu może być również metabolizowany przez CYP2C9, CYP2D6, 2C19. Istnieje ryzyko potencjalnych interakcji z lekami metabolizowanymi przez te enzymy [27]. Ritonawir jest metabolizowany przez CYP3A4 i CYP2D6 może wchodzić w wiele interakcji, ponieważ jest potencjalnym inhibitorem dla CYP3A4, 2D6, 2C9 [28].

Istnieją kazuistyczne doniesienia o szeregu niekorzystnych interakcji z lekami neuroleptycznymi. U 47-letniej pacjentki, która przedawkowała kwetiapinę (8000mg) w czasie terapii antyretrowirusowej (lamiwudyna, ritonawir, atazanawir, tenofovir) czas półtrwania kwetiapiny uległ wydłużeniu do 62.4 godziny [29]. Pollack i wsp. opisali przypadki 2 pacjentów leczonych lekami antyretrowirusowym i kwetiapiną. Pierwszy przypadek dotyczył 57-letniego pacjenta leczonego z powodu HIV i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, który był leczony atazanawirem i ritonawirem i po dodaniu kwetiapiny pojawił się szybki przyrost masy ciała. Kiedy odstawiono kwetiapinę i ritonawir masa ciała wróciła do stanu wyjściowego. Drugi przypadek dotyczył 32-letniej kobiety leczonej z powodu HIV i zaburzeń lękowych. Po dodaniu do dotychczasowej terapii (kwetiapiny) atazanawiru i ritonawiru nastąpiło pogorszenie stanu psychicznego cechujące się narastającą sedacją oraz zaburzeniami świadomości. Po odstawieniu kwetiapiny dolegliwości szybko ustąpiły. Przyczyną pogorszenia się tych dwóch pacjentów prawdopodobnie są interakcje kwetiapiny z lekami antyretrowirusowymi na poziomie cytochromu P450. Zarówno kwetiapina jak i ritonawir są metabolizowane przez CYP3A4 z tym, że ritonawir jest inhibitorem CYP3A4. Doszło tutaj prawdopodobnie do wzrostu poziomu kwetiapiny we krwi [30].

Podsumowanie

W przedstawionym artykule poruszono dość istotny problem złożonej farmakoterapii, która obejmuje również leki neuroleptyczne takie jak olanzapinę, kwetiapinę i risperidon. Zarówno w czasie zakażeń lub kiedy współistnieje u pacjenta z zaburzeniami psychicznymi padaczka, leczenie kilkoma preparatami jest koniecznością. Zawsze rodzi to prawdopodobieństwo pojawienia się działań niepożądanych. W czasie prowadzenia złożonej farmakoterapii wieloma lekami możliwe do zaistnienia interakcje można przewidzieć na podstawie danych dotyczących farmakokinetyki danego leku. Ich wystąpienie wynika głównie z interakcji na poziomie metabolizmu cytochromu P450 i jego enzymów, jednak znaczenie kliniczne tych interakcji wielokrotnie pozostaje nieznanne.

References

- Hryniewicz W., Zasady leczenia przeciwdrobnoustrojowego. W: Szczeklik A. red., Choroby wewnętrzne, wyd. 1., Kraków, Medycyna Praktyczna, 2006, s. 2049-2060
- Tome A.M., Filipe A. Quinolones: review of psychiatric and neurological adverse reactions. *Drug Saf.* 2011; Jun 1;32(6):465-88
- James E.A., Demian A.Z. Acute psychosis in a trauma patient due to ciprofloxacin. *Postgrad Med J*, 1998; Mar; 74 (869):189-90
- Mulhall J.P., Bergmann L.S. Ciprofloxacin-induced acute psychosis. *Urology*, 1995; Jul;46(1):102-3
- Yakushiji T., Shirasaki T., Adaike N. Non-competitive inhibition of GABAA responses by a new class of quinolones and non-steroidal anti-inflammatories in dissociated frog sensory neurones. *Br J Pharmacol.*, 1992; January; 105(1): 13-18.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Synercid
- Markowitz J.S., DeVane C.L. Suspected ciprofloxacin inhibition of olanzapine resulting in increased plasma concentration, *J Clin Psychopharmacol.* 1999; Jun;19(3):289-91.
- Schulz-Du Bois C., Schulz-Du Bois A.C., Bewig B., Gerstner I., Aldenhoff J.B., Cascorbi I., Ufer M. Major increase of quetiapine steady-state plasma concentration following co-administration of clarithromycin: confirmation of the pharmacokinetic interaction potential of quetiapine. *Pharmacopsychiatry*, 2008; Nov;41(6):258-9.
- Mahatthanatrakul W., Nontaput T., Ridditid W., Wongnawa M., Sunbhanich M. Rifampin, a cytochrome P450 3A inducer, decreases plasma concentrations of antipsychotic risperidone in healthy volunteers. *J Clin Pharm Ther.*, 2007; Apr;32(2):161-7.
- Grimm S.W., Richtand N.M., Winter H.R., Stams K.R., Reece S.B. Effects of cytochrome P450 3A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics, *Br J Clin Pharmacol.*, 2006; Jan;61(1):58-69.
- Jung S.M., Kim K.A., Cho H.K., Jung I.G., Park P.W., Byun W.T., Park J.Y. Cytochrome P450 3A inhibitor itraconazole affects plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in schizophrenic patients. *Clin Pharmacol Ther.*, 2005; Nov;78(5):520-8.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Seroquel
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Zyprexa
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Risperlept
- Linnert K., Olesen O.V. Free and glucuronidated olanzapine serum concentrations in psychiatric patients: influence of carbamazepine comedication. *Ther Drug Monit.*, 2002; Aug;24(4):512-7.

16. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Salemi M, Scordo M.G., Giacobello T, Madia A.G., Perucca E. Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: effect of comedication with carbamazepine or valproate. *Ther Drug Monit.*, 2000; Aug;22(4):481-5.
17. Mula M, Monaco F. Carbamazepine-risperidone interactions in patients with epilepsy. *Clin Neuropharmacol.*, 2002; Mar-Apr;25(2):97-100.
18. Bergemann N, Kress K.R., Abu-Tair F., Frick A., Kopitz J. Valproate lowers plasma concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol.*, 2006; Aug;26(4):432-4.
19. Habermeyer B, Rabovsky K, Jentzsch C, Pinhard K, Müller-Spahn F. Cervical dystonia due to interaction of valproic acid and quetiapine. *J Clin Psychopharmacol.*, 2007; Aug;27(4):396-7.
20. Ravindran A, Silverstone P., Lacroix D., van Schaick E., Vermeulen A., Alexander J. Risperidone does not affect steady-state pharmacokinetics of divalproex sodium in patients with bipolar disorder. *Clin Pharmacokinet.*, 2004; 43(11):733-40.
21. Spina E, D'Arrigo C., Migliardi G., Santoro V., Muscatello M.R., Micò U, D'Amico G., Perucca E. Effect of adjunctive lamotrigine treatment on the plasma concentrations of clozapine, risperidone and olanzapine in patients with schizophrenia or bipolar disorder, *Ther Drug Monit.*, 2006; Oct;28(5):599-602.
22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ziagen
23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Crixivan
24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nelfinavir
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Viracept
26. Charakterystyka Produktu Leczniczego Isentress
27. Charakterystyka Produktu Leczniczego Selzentra
28. Charakterystyka Produktu Leczniczego Norvir
29. Hantson P., Di Fazio V., Wallemacq P. Toxicokinetic interaction between quetiapine and retroviral therapy following quetiapine overdose, *Drug Metab Lett.* 2010; Jan;4(1):7-8
30. Pollack T.M., McCoy C., Stead W. Clinically significant adverse events from a drug interactions between quetiapine and atazanavir-ritonavir in two patients. *Pharmacotherapy*, 2009; Nov;29(11):1386-91

Praca finansowana z Zadania Badawczego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
Nr 502 -03/5 -062-02/502-54-062

Correspondence address

Anna Zdanowicz
Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych I Katedra Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
e-mail address: ann.zdanowicz@gmail.com