

Przewodnik po interakcjach leków psychotropowych – 2010 rok

Sheldon H. Preskorn, MD, David Flockhart, MD, PhD

- U chorych z zaburzeniami psychicznymi stwierdza się większe – w porównaniu z innymi chorymi w podobnym wieku – prawdopodobieństwo stosowania polifarmakoterapii i złożonych kuracji co sprawia, że są oni szczególnie narażeni na ryzyko wystąpienia interakcji lekowych.
- Lekarze przepisując leki psychotropowe, powinni zdawać sobie sprawę, że interakcje między nimi są związane z właściwościami farmakodynamicznymi i farmakokinetycznymi, a nie terapeutycznymi.
- Racjonalne i świadome podejście do interakcji lekowych, oparte na wiedzy farmakokinetycznej i farmakodynamicznej może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i poprawić wyniki leczenia.

Streszczenie

Lekarze obawiają się interakcji lekowych, ponieważ są one potencjalną przyczyną niepomysłnych wyników leczenia. Interakcje mają znaczenie dla całego systemu ochrony zdrowia, ponieważ wpływają na: zachorowalność pacjenta, odpowiedzialność prawną lekarza przepisującego leki i wzrost kosztów opieki zdrowotnej. Ryzyko niezamierzonych i niepomysłnych interakcji lekowych rośnie wraz ze zwiększającą się liczbą leków i pacjentów stosujących polifarmakoterapię. W 2004 roku w raporcie *Health and Human Services* stwierdzono, że w Stanach Zjednoczonych 7% osób powyżej 18 r.ż. i 20% osób powyżej 65 r.ż. stosowało 5 lub więcej leków dostępnych na receptę w tygodniu poprzedzającym badanie. Pacjenci stosujący leki psychotropowe, takie jak leki przeciwdepresyjne, przyjmują jednocześnie więcej leków niż chorzy leczeni innymi lekami. Lekarze, przepisując leki, powinni zdawać sobie sprawę, że interakcje między nimi są związane z ich właściwościami farmakodynamicznymi i farmakokinetycznymi, a nie terapeutycznymi. Dlatego lekarz, który zleca leki psychotropowe, musi uwzględnić wszystkie leki aktualnie przyjmowane przez pacjenta. Podobnie jak przewodnik z 2006 roku niniejszy artykuł skupia się na lekach stosowanych w psychiatrii i neurologii, ale również dotyczy wszystkich pozostałych leków w zakresie ich interakcji z lekami psychotropowymi. Przewodnik podkreśla znaczenie zasad farmakologii w bezpiecznym i skutecznym prowadzeniu kuracji złożonych w sytuacji, gdy lekarz musi zastosować takie leczenie u chorego. Tabele, które zamieszczono w tym artykule, przedstawiają farmakokinetyczne i farmakodynamiczne mechanizmy interakcji lekowych, które mogą wystąpić u pacjentów stosujących leki psychotropowe.

Wprowadzenie

„Lekarze zapisują leki, o których niewiele wiedzą, na choroby, o których wiedzą jeszcze mniej, ludziom, o których nie wiedzą nic”.¹ Wolter

„Lekarz, który nie zna fizjologii i chemii, miota się cały czas w bezcelowy sposób i nigdy nie będzie w stanie osiągnąć dokładnego wyobrażenia na temat choroby, ponieważ strzelając lekami jak z pistoletu, trafia chorobę i pacjenta jednocześnie, zupełnie nie wiedząc dlaczego”.² – Sir William Osler

„Prawdziwa polifarmakoterapia to wprawne łączenie lekarstw”.² – Sir William Osler

Przytoczone powyżej słowa Woltera i Oslera² opisują dwie strony jednego medalu. Mówią o zaletach i wadach polifarmakoterapii oraz o tym, że stosowanie terapii złożonych z kilku leków wymaga od lekarza odpowiedniej wiedzy i umiejętności. Autorzy żywią nadzieję, że to opracowanie pomoże czytelnikom zdobyć potrzebną w tym zakresie wiedzę i umiejętności. W dalszym ciągu podstawowym sposobem postępowania zalecanym przez autorów jest stosowanie, tam gdzie jest to możliwe, jak najprostszyc

Dr Preskorn, professor, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Kansas School of Medicine, Wichita, Kansas; president, medical director, Clinical Research Institute, affiliate, University of Kansas School of Medicine, Wichita. Dr Flockhart, professor of medicine, genetics, pharmacology; chief, Division of Clinical Pharmacology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis.

Dr Preskorn jest konsultantem firm: Allergan, Covidien, Eli Lilly, Evotec, Lundbeck-Takeda, Transcept Pharmaceuticals, Wyeth; otrzymuje granty od AstraZeneca, Biovail,

Boehringer Ingelheim, Cyberonics, Dainippon Sumitomo Pharma, Eli Lilly, EnVivo Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline, UNC Chapel Hill, Wyeth. Dr Flockhart jest członkiem Laboratory Therapeutics Advisory Board firmy Medco oraz otrzymuje wsparcie badawcze od firm Novartis i Pfizer.

Autorzy pragną podkreślić znaczenie pracy redakcyjnej wykonanej przez Dianę Bannon, Executive Assistant, Clinical Research Institute i WJ (Jessie) Lu, które spędziły wiele godzin przy przygotowaniu tego artykułu i przysłużyły się jego jakości.

Adres do korespondencji: Sheldon H. Preskorn, MD, President and CEO, Clinical Research Institute, 201 S. Hillside St., Wichita, KS 67211, Stany Zjednoczone.

matów leczenia oraz sprawdzenie u każdego pacjenta, czy możliwe jest odstawienie któregoś z aktualnie stosowanych przez niego leków, zwłaszcza w sytuacji gdy do terapii został dołączony nowy lek. Powszechnym błędem jest zwyczajne dodawanie nowych leków bez odstawiania innych. I dlatego kluczową sprawą jest wiedza o tym, dlaczego dany lek jest stosowany u pacjenta. Jeśli jakiś lek jest podawany w niewłaściwy sposób, to należy albo zweryfikować jego dawkę, albo zupełnie go odstawić. Jednym ze sposobów ograniczenia niepotrzebnej polifarmakoterapii jest uznanie danej terapii za nieskuteczną i odstawienie leku, który nie przyniósł oczekiwanego efektu terapeutycznego w określonym czasie.

Co oznacza termin „interakcja lekowa”?

O powstaniu interakcji lekowej można mówić wtedy, gdy nowy lek (sprawca) dołączony do innego leku (ofiary), już stosowanego u pacjenta, zmienia właściwości, siłę i czas jego działania.

„Zmienione właściwości” oznaczają, że skutek działania dwóch leków stosowanych jednocześnie jest jakościowo inny, niż można było się spodziewać, gdyby każdy z nich był stosowany osobno. Przykładem może być zespół serotoninowy, który może stwarzać poważne zagrożenie dla życia chorego z powodu wyraźnej niestabilności układu autonomicznego. Pojawia się on podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów wychwytu serotoniny w połączeniu z inhibitorami monoaminoksydazy (IMAO).³

Z drugiej strony „zmieniona siła działania” oznacza, że sposób działania leku ofiary jest taki, jakiego można było oczekiwać, ale siła jego działania może być mniejsza lub większa, niż wynikałoby to z przyjętej przez pacjenta dawki tego leku.

„Zmieniony czas działania” oznacza natomiast, że skutek działania leku ofiary jest zasadniczo taki sam, jak można by oczekiwać, ale czas jego działania może być dłuższy lub krótszy niż wynikałoby to z dawki leku przyjętej przez pacjenta.

Dlaczego przegląd dotyczy leków psychotropowych i interakcji, w których biorą one udział?

Są dwa główne powody dla których ten przegląd dotyczy leków psychotropowych i interakcji, w których biorą one udział. Po pierwsze, leki psychotropowe przyjmują dużą liczbę pacjentów i w ciągu ostatnich dwóch dekad liczba ta ciągle rośnie. Po drugie, w przypadku chorych leczonych lekami psychotropowymi istnieje większe prawdopodobieństwo, że będą u nich stosowane bar-

dziej złożone kuracje niż w przypadku pacjentów przyjmujących inne rodzaje leków, i dlatego u chorych stosujących leki psychotropowe zachodzi większe prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji lekowych.

Od 2005 roku leki przeciwdepresyjne zaczęły być częściej stosowane niż leki przeciwnadciśnieniowe i stały się najczęściej przepisywaną grupą leków w Stanach Zjednoczonych. Szacuje się, że 1 na 10 Amerykanów w wieku powyżej 6 lat jest leczony jakimś lekiem przeciwdepresyjnym.⁴ Oznacza to, że w 2005 roku leki przeciwdepresyjne stosowało 27 milionów Amerykanów. Spośród nich 38% przyjmowało co najmniej jeszcze jeden lek psychotropowy: 24% lek przeciwłukowy lub nasenny, 9% lek przeciwpsychotyczny, 6% lek normotymiczny i 6 % lek pobudzający, co oznacza, że tacy pacjenci przyjmowali 2 lub więcej leków psychotropowych.⁴ Wynika z tego, że wykorzystanie leków psychotropowych rośnie od 2005 roku i prawdopodobnie w 2010 roku więcej niż 1 na 10 Amerykanów będzie leczony przynajmniej jednym lekiem przeciwdepresyjnym. Większość chorych stosujących leki psychotropowe była leczona raczej przez lekarza pierwszego kontaktu niż przez psychiatrę. Lekarze podstawowej opieki zdrowotnej mają w trakcie studiów tylko 4-8 tygodni szkolenia w zakresie psychiatrii, a podczas szkolenia podyplomowego w trakcie rezydentury mają ograniczony zakres szkoleń albo nawet nie mają żadnych oficjalnych szkoleń w zakresie psychofarmakologii klinicznej lub psychiatrii [w Polsce staż podyplomowy z psychiatrii trwa 4 tygodnie, a w trakcie rezydentury z medycyny rodzinnej staż na oddziale i w poradni psychiatrycznej trwa miesiąc - przyp. tłum.]. Powyższa sytuacja sama w sobie wskazuje na konieczność edukacji w tym zakresie, a to, że pacjenci leczeni lekami psychotropowymi, takimi jak leki przeciwdepresyjne przyjmują często jeszcze inne leki, podkreśla zasadność publikacji tego przeglądu.

W jaki sposób ujawniają się interakcje lekowe i jakie jest ich znaczenie?

Interakcje lekowe mogą naśladować praktycznie każde możliwe do wyobrażenia zespoły objawów klinicznych - od gwałtownie przebiegających zaburzeń do zwykłych objawów, jakie codziennie widuje się w praktyce klinicznej. I właśnie dlatego lekarz może nie dostrzec ich wystąpienia. To, co może zostać niezauważone przez lekarza, jest wypadkową działania leków, które pacjent przyjmuje, i tego, co lekarz obserwuje w trakcie leczenia chorego. Interakcje między lekami mogą przejawiać się w następującej postaci:

1. Wiele różnego typu poważnych działań niepożądanych, takich jak: nagły zgon,⁵⁻⁷

drgawki,⁸ zaburzenia rytmu serca,⁹⁻¹⁰ zespół serotoninowy,¹¹ złośliwe nadciśnienie tętnicze,¹² złośliwy zespół neroleptyczny¹³ i zaburzenia świadomości.^{14,15}

2. Zła tolerancja (tj. pacjent jest wrażliwy na niepożądane działania leku).^{9,10,16-20}

3. Brak skuteczności (tj. pacjent jest oporny na korzystne działanie leku).²¹

4. Objawy, które naśladują chorobę i w ten sposób mogą prowadzić do błędnego rozpoznania nowej choroby.²²⁻²⁴

5. Wyraźne pogorszenie przebiegu leczonej choroby.¹⁶⁻¹⁸

6. Objawy odstawienne lub u części pacjentów zachowania mające na celu uzyskanie dawki leku.²⁵

Preskorn²⁶ opublikował serię opisów przypadków klinicznych dotyczących różnych sposobów ujawniania się interakcji między lekami. W opisanych sytuacjach interakcje mogą pozostać nierozpoznane, co pociąga za sobą niepomyślne skutki dla pacjenta i lekarza. Celem opisu przypadków klinicznych jest ułatwienie lekarzowi rozpoznawania objawów interakcji lekowych i zrozumienie ich znaczenia klinicznego przez odniesienie do przykładów klinicznych. Osoby zainteresowane mogą uzyskać dostęp do bazy danych na ten temat na stronie internetowej www.preskorn.com w dziale „Columns, Case Studies”.²⁶

Część czytelników może się zastanawiać nad klinicznym znaczeniem interakcji lekowych występujących w określonej populacji pacjentów (tj. u jakiego odsetka populacji dochodzi do wystąpienia klinicznie istotnych interakcji lekowych). Szczegółowa dyskusja na ten temat wykracza poza ramy tego artykułu, ale na pewno można znaleźć w nim kilka odpowiednich komentarzy.

Pierwszy komentarz dotyczy oceny odsetka populacji, jaki jest narażony na ryzyko wystąpienia potencjalnych interakcji lekowych. Dane farmakoepidemiologiczne z rejestrów z Danii,²⁷⁻²⁹ Anglii,^{30,31} ze Szwecji³² i Stanów Zjednoczonych wykazują, że w każdym z tych krajów szeroko stosowano politerapię. Okazało się, że większość chorych otrzymywała leki w wyjątkowych połączeniach, co oznacza, że w zbadanej populacji nie ma pacjentów, którzy przyjmowaliby dokładnie taki sam zestaw leków. Liczbę osób opisanych w tych rejestrach ocenia się na tysiące. A zatem spory odsetek populacji, przynajmniej w krajach uprzemysłowionych, jest narażony na ryzyko interakcji lekowych z powodu stosowania politerapii. Ważniejszą sprawą jest to, że ogromna większość tych osób jest leczona niepowtarzalnym połączeniem leków (tj. każda osoba z populacji liczącej 5000-10000 pacjentów otrzymywała leki w wyjątkowym połączeniu).

Drugi komentarz odnosi się do tematu klinicznego znaczenia interakcji. Jakie czynniki

ki decydują o tym, że dana interakcja lekowa jest istotna klinicznie? To zagadnienie wymaga dłuższego omówienia.^{33,34} W gruncie rzeczy niektóre osoby mogą za zdarzenia istotne klinicznie uznać tylko zdarzenia o katastrofalnych skutkach. Autorzy uważają, że każda klinicznie istotna zmiana w stanie pacjenta wywołana przez interakcję lekową jest interakcją o znaczeniu klinicznym. Podobnie każde zdarzenie z listy wcześniej wymienionych zdarzeń – od poważnych działań niepożądanych do objawów odstawiennych – może mieć znaczenie kliniczne. W zakresie poważnych działań niepożądanych Ray i wsp.³⁵ wykazali, że wskaźnik śmiertelności u pacjentów stosujących erytromycynę był pięć razy większy niż w porównywalnej grupie kontrolnej przyjmującej podobny antybiotyk, który nie był silnym inhibitorem cytochromu P450 (CYP) 3A. W innym badaniu populacyjnym²⁰ za zdarzenie istotne klinicznie uznano złą tolerancję leczenia, która była przyczyną odstawienia leku ofiary. W tym badaniu wykazano, że łączne stosowanie risperidonu i silnego inhibitora CYP2D6, takiego jak na przykład fluoksetyna, powoduje ponad 3-krotny wzrost wskaźnika szans na przerwanie leczenia risperidonem w porównaniu z leczeniem porównywalnymi dawkami risperidonu bez dodatkowego leku silnie hamującego cytochrom CYP2D6. W badaniu oceniano przerwanie leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu pozapiramidowego.

Oczywiście interakcja lekowa, która powoduje, że chory na schizofrenię nie przyjmuje zaleconych przez lekarza leków przeciwpsychotycznych, może doprowadzić do nawrotu psychozy i do wszystkich niekorzystnych zdarzeń, jakie się z tym łączą. W tej sytuacji lekarz może jednak przeoczyć ujawnienie się interakcji, a winą za brak współpracy w leczeniu po prostu obarcza się pacjenta. I właśnie dlatego sam fakt, że się czegoś nie dostrzegło, nie oznacza jeszcze, że się to nie wydarzyło. Czytelnika zainteresowanego tym tematem odsyłamy do innych pozycji piśmiennictwa,^{33,34} które dokładnie, z populacyjnego punktu widzenia, opisują kliniczne znaczenie interakcji lekowych.

Cel pracy

Jednym z celów tego przeglądu jest dostarczenie lekarzom zwięzłej informacji na temat niektórych istotnych interakcji leków psychotropowych. Artykuł zawiera ogólne zasady, które mogą pomóc lekarzom unikać niekorzystnych interakcji lekowych u pacjenta oraz szybko je rozpoznać, jeśli już wystąpią. Szybkie rozpoznanie, że niekorzystny wynik leczenia spowodowany jest niepożądaną interakcją między lekami, umożliwi z kolei szybkie wdrożenie właściwego postępowania

w celu minimalizacji skutków tej interakcji. Celem pracy nie było stworzenie kompletnego i miarodajnego przeglądu na temat interakcji. Autorzy zdają sobie sprawę, że szybkość wprowadzania nowych leków na rynek i wzrost wiedzy na temat mechanizmów interakcji lekowych sprawia, że informacje zawarte w tym przeglądzie tak jak wszystkie publikacje w tym zakresie szybko ulegają dezaktualizacji. Uwzględniając powyższe ograniczenia, w pracy zamieszczono listę stron internetowych, które są bardziej kompletne i stale uaktualniane (patrz Dodatek). A zatem ten przegląd ma na celu wprowadzenie do tematu i służy za pewnego rodzaju bramę wejściową do dodatkowych źródeł informacji zamieszczonych w internecie.

W rzeczywistości obaj autorzy zarządzają witrynami internetowymi na temat interakcji lekowych. Na stronie internetowej nadzorowanej przez Flockharta³⁶ można znaleźć informacje na temat enzymów CYP, rodzaju leków, jakie dany enzym metabolizuje, i wpływie leków na cytochrom (hamowanie, indukcja CYP). Takie informacje można wykorzystać do przewidywania i unikania interakcji lekowych, które powstają w wyniku opisanych mechanizmów. Jak już wcześniej wspomniano, na stronie internetowej Preskorna²⁶ zamieszczono informacje na temat bezpiecznego i skutecznego stosowania leków psychotropowych. Na przykład w dziale „Columns, Case Studies” opisano prawdziwe sytuacje kliniczne i objawy interakcji lekowych oraz mechanizmy odpowiedzialne za ich wystąpienie.²⁶ Czytelnicy poszukujący szerszej wiedzy w tym zakresie lub osoby zainteresowane uaktualnieniami informacji mogą skorzystać z wyżej wymienionych oraz z innych stron internetowych jako z łatwo dostępnego źródła informacji na temat interakcji.

Poza tym, że tak jak wszystkie publikacje ten przegląd nieuchronnie się dezaktualizuje, ma on jeszcze kilka innych ograniczeń. Jedno z nich narzuca już sam tytuł artykułu, ponieważ leki nie wchodzi w interakcje według przynależności do grupy terapeutycznej (tj. do leków psychotropowych czy nasercoowych), ale z powodu ich właściwości farmakodynamicznych (tj. wpływu na organizm) i farmakokinetycznych (tj. działania leków na organizm na poziomie: wchłaniania z miejsca podania, dystrybucji w organizmie, metabolizmu i eliminacji).³⁷ Dlatego autorzy przyznają, że ograniczeniem tej pracy jest uwzględnienie w niej jednej klasy terapeutycznej leków, nawet tak szerokiej jak grupa leków stosowanych w psychiatrii i neurologii. W rzeczywistości w przeglądzie autorzy dokonali zmian w klasyfikacji leków. Leki zostały pogrupowane w klasy czynnościowe, które wyodrębniono na podstawie właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycz-

nych. Podział na: substraty, induktory i inhibitory enzymu CYP, wynika z mechanizmów leżących u podstaw interakcji lekowych. Z tego samego powodu autorzy odnieśli się do wzajemnych oddziaływań leków psychotropowych i leków z innych grup terapeutycznych w odpowiednich sytuacjach klinicznych.

Biorąc pod uwagę powyższe zastrzeżenia, w tym przeglądzie skupiono się na lekach stosowanych w psychiatrii i neurologii. W zakres poruszanych problemów wchodzi omówienie strategii i sposobów postępowania mających na celu unikanie niekorzystnych i niezamierzonych interakcji lekowych. Zbiórce rysunki oraz tabele, które umieszczono na końcu tego artykułu, ułatwią poznanie najważniejszych interakcji leków psychotropowych.

Zmiany od 2006 roku

Pierwsze wydanie tego przeglądu opublikowano na początku 2004, a drugie w 2006 roku. W 2006 roku dopuszczono do stosowania 26 nowych leków (tj. nowych cząsteczek chemicznych, które nie są lekami odtwórczymi), w 2007 roku – 52, a w 2008 roku – 45, co daje razem 123 nowe leki w ciągu 3 lat (156 tygodni) lub praktycznie jeden nowy lek wchodzący na rynek w każdym tygodniu. Nie podano liczby nowych leków, jakie zarejestrowano w 2009 roku, ponieważ w chwili publikacji tego artykułu jeszcze nie podsumowano danych za ten rok.

Do „nowych związków chemicznych” nie zalicza się rejestracji leków generycznych, enancjomerów, aktywnych metabolitów lub innych postaci leków, które już wcześniej wprowadzono na rynek farmaceutyczny. W zależności od poszczególnych leków produkty tego typu mogą mieć istotną przewagę lub minimalnie więcej zalet w stosunku do poprzednika. Na przykład jeśli chodzi o istotny postęp w rozwoju leku, to feksofenadyna, w odróżnieniu od oryginalnego leku – terfenadyny, nie wykazuje klinicznie istotnych i potencjalnie śmiertelnych interakcji lekowych, gdy jest stosowana w połączeniu z silnym inhibitorem CYP3A.

Ze 123 nowych leków wprowadzonych na rynek w ciągu ostatnich 3 lat tylko 2 – asenapina i iloperidon [leki niedostępne w Polsce – przyp. red.] – mają wskazania do stosowania w chorobach psychicznych. To, że w ciągu ostatnich 4 lat wprowadzono na rynek tylko 2 nowe leki zarejestrowane głównie do leczenia chorób psychicznych, jest świadectwem poważnych trudności związanych z tworzeniem innowacyjnych leków psychotropowych. Chociaż powyższy problem jest sam w sobie bardzo ciekawy, to dyskusja na ten temat wykracza poza ramy tego artykułu.

Oprócz asenapiny i iloperidonu na rynek wprowadzono 5 dodatkowych leków działających na ośrodkowy układ nerwowy. Leki te mają wskazania do stosowania zarówno w chorobach neurologicznych, jak i w leczeniu uzależnienia od nikotyny. Przykładem takiego leku jest wareniklina [w Polsce dostępna pod nazwą handlową Champix – przyp. tłum.], która w pewnym zakresie będzie omówiona w tym artykule, ponieważ znaczny odsetek chorych psychicznie pali papierosy (np. więcej niż 75% chorych na schizofrenię) i zdarza się, że jest ona stosowana u pacjentów przyjmujących leki psychotropowe (np. leki przeciwdepresyjne).

Ponadto oprócz nowych związków chemicznych na rynek zostały wprowadzone 2 leki, które są aktywnymi metabolitami wcześniej już zarejestrowanych leków. Są to: paliperidon będący aktywnym metabolitem risperidonu i deswenlafaksyna, która jest aktywnym metabolitem wenlafaksyny. Warto zauważyć, że obydwa związki są produktami oksydacji metabolicznej zachodzącej przy udziale CYP2D6. Jest wiele odmian genu kodującego CYP2D6. Niektóre warianty tego genu są odpowiedzialne za brak aktywności enzymu, inne natomiast powodują zmniejszoną aktywność enzymatyczną cytochromu w porównaniu z tzw. dzikim typem tego enzymu. Osoby, u których CYP2D6 jest nieaktywny, nazywane są osobami wolno metabolizującymi (poor metabolizer, PM), a osoby cechujące się zmniejszoną aktywnością izoenzymu średnio szybko metabolizującymi (intermediate metabolizer, IM). U większości populacji aktywność tego enzymu jest prawidłowa i są to osoby szybko metabolizujące (extensive metabolizer, EM). W populacji występują jeszcze osoby, które mają więcej niż jedną kopię dzikiego typu genu dla CYP2D6. U tych osób, nazwanych bardzo szybko metabolizującymi leki (ultrarapid metabolizer, UM), występuje zwiększona zdolność do metabolizmu leków przez ten izoenzym.

Częstość występowania wyżej wymienionych czterech genotypów w populacji różni się w zależności od badanej grupy etnicznej. Na rycinie 1 pokazano częstość rozkładu danego genotypu – UM, EM, IM i PM – w populacji osób rasy kaukaskiej i jego związek z określonym genotypem. Do 10% populacji rasy kaukaskiej, zwłaszcza osoby pochodzące z Europy Północnej, wolno metabolizuje leki (PM). W populacji chińskiej odsetek osób PM wynosi poniżej 1%. W porównaniu z osobami rasy kaukaskiej Azjaci częściej należą do grupy IM. Tylko 1-2% populacji kaukaskiej i azjatyckiej ma zdolność do bardzo szybkiego metabolizowania leków (UM) w odróżnieniu od 20% populacji osób pochodzących z Afryki Północnej. Z tych powodów, własności farmakokinetyczne i działanie kliniczne takich leków jak risperidon

i wenlafaksyna znacznie się różnią w zależności od zastosowania u osób pochodzących z różnych grup etnicznych.

Ponadto wiele leków może w znacznym stopniu hamować aktywność CYP2D6, a to może powodować, że u osób z genetycznie zakodowaną zdolnością do szybkiego metabolizmu (EM) przez CYP2D6 ujawni się czynnościowo wolny metabolizm (PM) CYP2D6. Do takich substancji należy wiele leków przeciwdepresyjnych, takich jak: bupropion, fluoksetyna i paroksetyna (tab. 1).³⁸ Podawanie fluoksetyny i paroksetyny w dawce 40 mg/24 h spowoduje, że 95% CYP2D6 o genotypie EM przekształci się w fenotyp PM o wolnym metabolizmie. A zatem zarówno predyspozycje genetyczne, jak i jednoczesne stosowanie innych leków mogą sprawić, że znaczny odsetek chorych leczonych risperidonem i wenlafaksyną może nie metabolizować leku macierzystego do jego aktywnego metabolitu, czyli odpowiednio do paliperidonu i deswenlafaksyny.

Niektóre badania dowodzą, że zastosowanie risperidonu u osób z genetycznie uwarunkowanym niedoborem aktywności CYP2D6 lub u osób ze zmniejszoną aktywnością CYP2D6 spowodowaną jednoczesnym podaniem innych leków, może częściej wywołać działania niepożądane w postaci objawów pozapiramidowych niż zastosowanie 9-hydroksyrisperidonu (tj. paliperidonu).²⁰

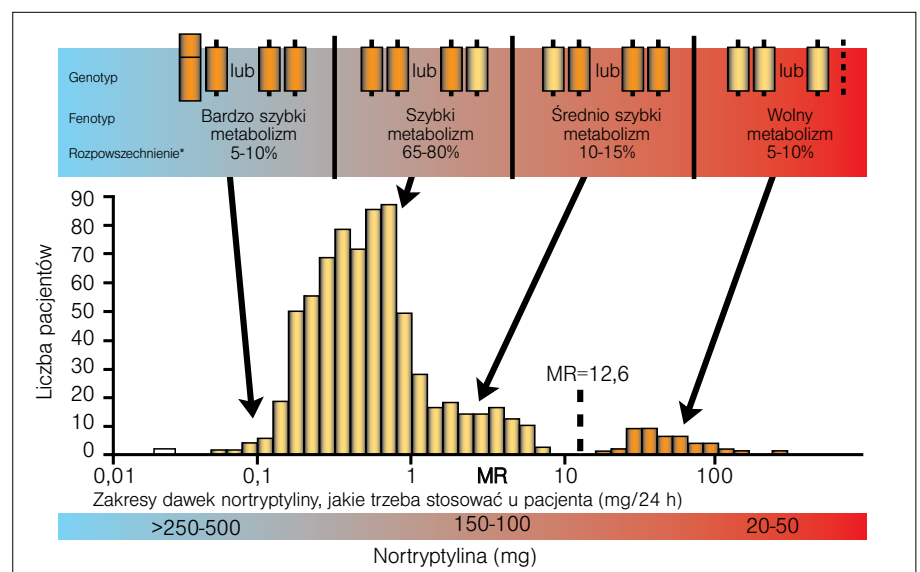
Zgromadzono również dowody, że kluczowym czynnikiem, który determinuje skuteczność przeciwdepresyjną deswenlafaksyny, jest aktywność CYP2D6. Powtórna analiza

badania rejestracyjnych wenlafaksyny wykazała, że u pacjentów należących do grupy o szybkim metabolizmie (EM) CYP2D6 obserwowano wysoką skuteczność leczenia przeciwdepresyjnego wenlafaksyną. Natomiast po porównaniu wskaźników remisji lub reakcji na leczenie w grupie osób z wolnym metabolizmem (PM) CYP2D6 nie wykazano większej skuteczności leczenia wenlafaksyną w porównaniu z placebo.³⁹

Powyższe wyniki powiększają liczbę dowodów, które świadczą o tym, że skuteczność wenlafaksyny lub risperidonu może być determinowana głównie przez odpowiednio deswenlafaksynę lub paliperidon. Jeśli jest to prawda, to w takim razie metabolity leku podawanego chorym miałyby korzystniejsze działanie niż lek macierzysty, częściowo z powodu braku wrażliwości na genetycznie uwarunkowaną lub indukowaną przez inne leki aktywność CYP2D6. Niemniej jednak powyższe zjawisko można wytłumaczyć również w inny sposób. A mianowicie, że osoby z wolnym metabolizmem CYP2D6 chorują na bardziej oporną na leczenie odmianę zaburzeń depresyjnych niż pacjenci z szybkim metabolizmem CYP2D6. Z kolei większa oporność na leczenie wymaga stosowania określonych leków przeciwdepresyjnych.

W dalszej części artykułu opisujemy nowe leki psychotropowe, które zostały zarejestrowane w ciągu ostatnich 4 lat. Są to: asenapina, iloperidon, milnacipran [na rynku w Polsce dostępny znacznie wcześniej – przyp. tłum.] i wareniklina. Leki zostaną omówione pod kątem interakcji lekových.⁴⁰

RYCINA 1
Podtypy genetyczne CYP2D6 i ich wpływ na metabolizm nortryptyliny



*dotyczy rasy kaukaskiej, CYP – cytochrom P450, MR – wskaźnik metaboliczny debryzochiny (stosunek podanej dawki debryzochiny do jej metabolitu – hydroksydebryzochiny)

Preskorn SH, Flockhart D. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

Asenapina

Asenapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, który jest zarejestrowany do leczenia dorosłych w następujących wskazaniach: zaostrzenie schizofrenii oraz epizod manii bądź stan mieszany z objawami psychotycznymi lub bez nich w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I. Tak jak właściwie w przypadku wszystkich nowych leków ryzyko związane ze stosowaniem asenapiny łącznie z innymi lekami nie zostało jeszcze szczegółowo zbadać. W związku z tym zaleca się jej ostrożne łączenie z innymi lekami, kierując się głównie znanymi informacjami na temat farmakodynamiki i farmakokinetyki tego leku. Poniżej przedstawiono podsumowanie zaleceń w tym zakresie.

Asenapina tak jak prawie wszystkie pozostałe leki przeciwpsychotyczne, z wyjątkiem aripiprazolu, ma większą siłę wiązania z receptorem serotoninowym lub 5-hydroksytryptaminowym 5-HT_{2A} niż z receptorem dopaminowym D₂ (tab. 2).^{40,41} Asenapina ma jednak porównywalne powinowactwo do receptora 5-HT_{2C} i receptora adrenergicznego α 1. Może to być przyczyną ortostatycznych spadków ciśnienia tętniczego, jeśli zbyt szybko zwiększa się dawkę leku, szczególnie na początku leczenia. Ponadto w mechanizmie interakcji farmakodynamicznej asenapina może nasilać efekt hipotensyjny różnego rodzaju leków przeciwnadciśnieniowych przyjmowanych przez pacjenta. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas jej stosowania w połączeniu z innymi lekami powodującymi hipotensję, jak również z lekami, które wywołują bradykardię lub działają hamująco na czynność oddechową albo ośrodkowy układ nerwowy.

W oficjalnych badaniach nad wpływem asenapiny (w dawce 5, 10, 15 i 20 mg/24 h) na odstęp QTc w zapisie EKG wzięło udział 151 chorych na schizofrenię w stabilnym stanie klinicznym. Badania wykazały, że asenapina wydłuża odstęp QTc o 2-5 ms.⁴² Wzrost czasu trwania odstępu QTc nie ma znaczenia klinicznego. Ponadto u żadnego z badanych nie zaobserwowano, aby czas trwania odstępu QTc wydłużył się o więcej niż o 60 ms ani że odstęp QTc wydłużył się powyżej 500 ms, czyli powyżej wartości, które istotnie zwiększają ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu torsade de pointes. W ogólnodostępnej bazie danych na temat bezpieczeństwa asenapiny brak jest również zgłoszeń na temat zmian odstępu QTc. Mimo to w informacji dołączonej przez producenta do leku zamieszczono ostrzeżenia, aby nie stosować asenapiny w połączeniu z lekami, które wydłużają odstęp QTc. W ostrzeżeniu wymieniono następujące leki: leki przeciwartmicyjne klasy Ia (np. chinidyna, prokainamid), leki przeciwartmicyjne klasy III (np. amiodaron, sotalol) i leki przeciwpsychotyczne, które wydłużają odstęp QTc (np. chlorpromazyna, tiorydazy-na, ziprasidon).

Eliminacja asenapiny odbywa się przy udziale bezpośredniej glukuronizacji przez UGT1A4 i metabolizmu oksydacyjnego zachodzącego głównie w CYP1A2. I dlatego w trakcie procesu rejestracji leku przeprowadzono badania oceniające wpływ swoich inhibitorów i induktorów UGT1A4 i kilku enzymów CYP na eliminację pojedynczej dawki 5 mg asenapiny. W tych badaniach⁴³ brali udział zdrowi ochotnicy, a do oceny klirensu asenapiny wykorzystano następujące substancje: fluwoksaminę (silny inhibitor CYP1A2) w dawce 25 mg podawanej dwa razy dziennie przez 8 dni,

paroksetynę (silny inhibitor CYP2D6) w dawce 20 mg podawanej raz dziennie przez 9 dni, imipraminę (słaby inhibitor CYP1A2, 2C19 i 3A4) po podaniu pojedynczej dawki 75 mg, cymetydynę (słaby inhibitor CYP3A4, 2D6 i 1A2) w dawce 800 mg podawanej dwa razy dziennie przez 8 dni, walproinian (inhibitor UGT1A2) w dawce 500 mg podawanej 2 razy dziennie przez 9 dni i karbamazepinę (induktor CYP3A4) w dawce 400 mg podawanej dwa razy dziennie. Badania wykazały, że jednoczesne stosowanie fluwoksaminy i karbamazepiny powoduje odpowiednio 29% zwiększenie i 16% zmniejszenie pola pod krzywą (AUC) na wykresie stężenia asenapiny. Jednoczesne podawanie pozostałych leków powodowało mniejsze zmiany w polu pod krzywą stężenia asenapiny. A zatem wyniki tych badań wykazały, że nie ma konieczności dopasowania dawki asenapiny podczas jednoczesnego stosowania leków będących inhibitorami wyżej wymienionych enzymów, za wyjątkiem leków wpływających na CYP1A2.

Ponieważ stopień zahamowania CYP1A2 jest proporcjonalny do przyjętej dawki fluwoksaminy, a dawka fluwoksaminy stosowana w wyżej omówionym badaniu⁴³ była mała w porównaniu ze zwykłymi dawkami terapeutycznymi tego leku, to należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania asenapiny i fluwoksaminy lub innych inhibitorów CYP1A2. Natomiast na podstawie analizy farmakokinetyki asenapiny u osób palących tytoń i niepalących, które brały udział w tym badaniu, i danych z oficjalnych badań nad farmakokinetyką typu cross-over⁴³ z udziałem palących tytoń można uznać, że palenie tytoniu nie wpływało na eliminację asenapiny.

TABELA 1

Możliwość wywoływania przez różne, nowsze leki przeciwdepresyjne interakcji lekowych przez wpływ na enzymy CYP³⁸

| Lek | Brak wpływu lub minimalny wpływ (<20%)* | Niewielki (20-50%)* | Umiarkowany (50-150%)* | Znaczny (>150%)* |
|-----------------|---|---------------------|------------------------|------------------|
| Citalopram | 1A2, 2C9/10, 2C19, 3A3/4 | 2D6 | – | – |
| Deswenlafaksyna | 1A2, 2C9/10, 2C19, 2D6, 3A3/4 | – | – | – |
| Duloksetyna | 1A2, 2C9/10, 2C19, 3A3/4 | – | 2D6 | – |
| Escitalopram | 1A2, 2C9/10, 2C19, 3A3/4 | 2D6 | – | – |
| Fluoksetyna | 1A2 | 3A3/4 | 2C19 | 2D6, 2C9/10 |
| Fluwoksamina | 2D6 | – | 3A3/4 | 1A2, 2C19 |
| Nefazodon | 1A2, 2C9/10, 2C19, 2D6 | – | – | 3A3/4 |
| Paroksetyna | 1A2, 2C9/10, 2C19, 3A3/4 | – | – | 2D6 |
| Sertralina | 1A2, 2C9/10, 2C19, 3A3/4 | 2D6 | – | – |
| Wenlafaksyna | 1A2, 2C9/10, 2C19, 3A3/4 | 2D6 | – | – |

Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono bardzo małe prawdopodobieństwo, aby milnacipram, mirtazapina i selegilina powodowały istotne klinicznie hamowanie tych pięciu izoenzymów CYP.

*Odsetek, o który zwiększa się stężenie wspólnie stosowanego leku metabolizowanego przez określony izoenzym.

CYP – cytochrom 450.

Opublikowano za zgodą ©Preskorn

Preskorn SH, Flockhart D. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

W badaniach *in vitro*⁴³ wykazano, że asenapina jest słabym inhibitorem CYP2D6.⁴⁰ Ponadto działanie asenapiny na enzymy CYP oceniano jeszcze w 3 badaniach z udziałem zdrowych ochotników.^{40,43} Dwa z tych badań wspomniano już wcześniej, były to badanie z paroksetyną i badanie z imipraminą, a w trzecim badaniu lekiem testującym wpływ asenapiny na metabolizm CYP2D6 był dekstrometorfan.⁴³ Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 5 mg asenapiny powoduje 2-krotny wzrost AUC paroksetyny, ale nie wpływa na pole pod krzywą stężenia dezypraminy, która jest głównym metabolitem imipraminy – modelowego substratu dla CYP2D6. W trzecim badaniu⁴³ porównywano wpływ łącznego stosowania asenapiny lub paroksetyny oraz dekstrometofanu. Asenapina była podawana w dawce 5 mg dwa razy dziennie, a paroksetyna 20 mg/24 h. Oceniano wpływ tych leków na konwersję dekstrometofanu (DM) do dekstrorfanu (DX), w której pośredniczy CYP2D6. Okazało się, że jednoczesne podawanie asenapiny i dekstrometofanu zmniejszało wskaźnik DX/DM do 0,43, podczas gdy łączne stosowanie paroksetyny i dekstrometofanu zmniejszało go do 0,032, co potwierdza znaną już zdolność paroksetyny do silnego hamowania CYP2D6 *in vivo* (tab. 1). Wyniki tych badań wskazują na to, że asenapina lub jej metabolity mogą nasilać hamujący wpływ paroksetyny na swój własny metabolizm. Poza tym paroksetyna jest w preferencyjny sposób metabolizowana przez CYP2D6, ale metabolizm paroksetyny jest szybko hamowany wraz ze wzrostem jej stężenia (tj. hamowanie własnego metaboli-

zmu przez paroksetynę).³⁸ A zatem, biorąc pod uwagę wyniki wyżej opisanych badań, należy zalecić ostrożność w łączeniu asenapiny z lekami, które są substratami lub inhibitorami CYP2D6.

Iloperidon

Iloperidon jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, który jest zarejestrowany do leczenia zaostrzenia schizofrenii.

Tak jak właściwie w przypadku wszystkich nowo zarejestrowanych leków ryzyko związane z łączeniem iloperidonu z innymi lekami nie zostało jeszcze szczegółowo zbadane. W związku z tym zalecenia w tym zakresie bazują głównie na znanych informacjach na temat farmakodynamiki i farmakokinetyki iloperidonu. Poniżej przedstawiono podsumowanie zaleceń w tym zakresie.

Iloperidon tak jak prawie wszystkie pozostałe leki przeciwpsychotyczne za wyjątkiem aripirazolu ma większe powinowactwo do receptora serotoninowego (5-HT) 2A niż do receptora dopaminowego D2 (tab. 2) oraz znaczne powinowactwo do receptora adrenergicznego α_1 . Działanie na receptor α_1 może powodować ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego, jeśli zbyt szybko zwiększa się dawkę tego leku. Ponadto iloperidon w mechanizmie interakcji farmakodynamicznej może nasilać działanie hipotensyjne różnego rodzaju leków przeciwnadciśnieniowych przyjmowanych przez pacjenta. Do tego w innym mechanizmie farmakodynamicznym iloperidon może powodować wydłużenie odstępu QTc, co teoretycznie mogłoby być nasilane przez jednoczesne

przyjmowanie przez pacjenta innych leków wydłużających odstęp QTc. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania iloperidonu w połączeniu z innymi lekami mającymi zdolność do wydłużania odstępu QTc.

Poza wyżej wymienionymi interakcjami farmakodynamicznymi iloperidon bierze udział w interakcjach na poziomie farmakokinetycznym, które zachodzą za pośrednictwem enzymów CYP. Iloperidon uczestniczy w tych interakcjach, ponieważ sam jest metabolizowany mniej więcej w równym stopniu przez CYP2D6 i CYP3A. W przypadku jednoczesnego stosowania iloperidonu z silnym inhibitorem CYP2D6 i 3A (np. paroksetyna i ketokonazol) stężenie iloperidonu w surowicy może się podwoić i spowodować większe wydłużenie odstępu QTc niż średnio 19 ms. Dlatego też w takich sytuacjach dawka iloperidonu powinna być zmniejszona o 50%.

Chociaż nie przeprowadzono oficjalnych badań na ten temat, to należy się spodziewać, że klinicznie istotny spadek stężenia iloperidonu w surowicy nastąpi podczas jednoczesnego stosowania tego leku z lekiem indukującym CYP3A (np. karbamazepina). W tej sytuacji może być konieczne zwiększenie dawki iloperidonu.

Milnacipran

Milnacipran jest selektywnym inhibitorem zwrotnego wychwytu serotoniny i norepinefryny zarejestrowanym do leczenia fibromialgii [w Polsce do leczenia depresji – przyp. tłum.]. Biorąc pod uwagę właściwości farmakodynamiczne tego leku, można oczekiwać,

TABELA 2

Względna siła wiązania niektórych leków przeciwpsychotycznych II generacji z poszczególnymi receptorami u ludzi*^{40,41}

| Lek | D ₂ | 5-HT _{1A} | 5-HT _{2A} | 5-HT _{2C} | α_1 | H ₁ | M ₁ |
|--------------------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------|----------------|----------------|
| Aripirazol ⁴⁰ | 1 [†] | 5 | 10 | 44 | 167 | 180 | >1000 |
| Asenapina | 7 | 56 | 3 | 1 | 4 | 34 | >10 000 |
| Haloperidol | 1 | 692 | 23 | 1,000 | 7 | 100 | >1000 |
| Iloperidol | 17 | 165 | 1 | 70 | 2 | 62 | >10 000 |
| Klozapina | 81 | 61 | 1 | 2 | 3 | 1 | 4 |
| Kwetiapina | 95 | 37 | 4 | 432 | 1 | 2 | 173 |
| Olanzapina | 222 | >1,000 | 17 | 11 | 488 | 1 | 400 |
| Paliperidon | 2,3 | 400 | 1 | 40 | 8 | 3 | >1000 |
| Risperidon | 25 | >1,000 | 1 | 213 | 18 | 35 | >10 000 |
| Ziprasidon | 22 | 16 | 1 | 8 | 22 | 38 | >1000 |

*Względna siła wiązania – siła wiązania w zależności od miejsca największego powinowactwa określonego leku (tj. iloraz Ki danego miejsca oraz Ki dla miejsca największego powinowactwa leku). Zatem w powyższej tabeli względna siła wiązania dla miejsca największego powinowactwa wynosi 1, a dla wszystkich innych miejsc jest wielokrotnością jedności wyliczoną za pomocą wyżej opisanej metody matematycznej). Dla leków wymienionych w tabeli miejsca największego powinowactwa i powinowactwo wyrażone w nanomolach kształtują się następująco: aripirazol, D₂ (0,34); asenapina, 5-HT_{2C} (0,27); klozapina, 5-HT_{2A} (2,59); haloperidol, D₂ (2,60); iloperidon 5-HT_{2A} (0,20); olanzapina H₁ (0,087); kwetiapina α_1 (8,1); paliperidon 5-HT_{2A} (1,21); risperidon 5-HT_{2A} (0,15); ziprasidon 5-HT_{2A} (0,12).

[†]Częściowy agonista receptorów D₂, w odróżnieniu od innych leków z tabeli, które są całkowitymi agonistami tych receptorów.

Receptor: D – dopaminowy, 5-HT – serotoninowy, α_1 – alfa-1-adrenergiczny, H – histaminowy, M – muskarynowy.

Opublikowano za zgodą ©Preskorn

Preskorn SH, Flockhart D. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

ze milnacipran stosowany w połączeniu z nie-selektywnymi inhibitorami MAO będzie wywoływał takie same interakcje jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i inne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI). W tej sytuacji z powodu możliwości zablokowania wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny mogłoby dojść do wystąpienia odpowiednio zespołu serotoninowego oraz przełomów nadciśnieniowych.

W przypadku milnacipranu nie należy jednak obawiać się interakcji na poziomie farmakokinetycznym. Milnacipran ma wysoką biodostępność po podaniu doustnym (tj. 85-95%), przy czym przyjmowanie leku z posiłkiem lub osobno nie ma wpływu na jego biodostępność. Lek jest w większej części wydalany w postaci niezmienionej z moczem. Stopień wiązania się z białkami osocza wynosi około 13%. Badania *in vitro*^{40,44} wykazały, że milnacipran w terapeutycznych stężeniach w surowicy nie jest metabolizowany przez następujące enzymy CYP: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4; jak również nie hamuje u ludzi następujących enzymów CYP: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4; ani też nie indukuje CYP: 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 3A4.

Badania *in vivo*^{40,44} wykazały, że stosowanie milnacipranu w dawce 100 mg/24 h i karbamazepiny 200 mg dwa razy dziennie nie powoduje istotnych zmian w farmakokinetyce milnacipranu lub karbamazepiny i jej epoksydowanych metabolitów. Jednoczesne stosowanie milnacipranu w dawce 200 mg/24 h i digoksyny 0,2 mg/24 h u zdrowych ochotników w ciągu wielu dni nie zmieniło farmakokinetyki żadnego z tych leków. Szybka zmiana leczenia z fluoksetyny podawanej w dawce 20 mg raz na dobę na milnacipran 100 mg/24 h bez stosowania okresu przerwy między terapiami (tzw. washout) nie miała wpływu na farmakokinetykę milnacipranu. Warto zauważyć, że fluoksetyna jest silnym inhibitorem CYP2D6 i umiarkowanie silnym inhibitorem CYP2C19 i lek ten ma bardzo długi okres półtrwania w organizmie. Jednoczesne stosowanie milnacipranu i warfaryny nie zmienia farmakokinetyki żadnego z tych leków. Stosowanie milnacipranu razem z litem lub lorazepamem nie wpływa na ich farmakokinetykę. Zmiana leczenia z klomipraminy stosowanej w dawce 75 mg raz na dobę na milnacipran 100 mg/24 h bez zastosowania odpowiedniej przerwy między kuracjami nie spowodowała istotnych klinicznych zmian w farmakokinetyce milnacipranu. Zaobserwowano natomiast wzrost częstości występowania specyficznych działań niepożądanych (np. euforii, hipotensji ortostatycznej) i z tego właśnie powodu zaleca się uważne monitorowanie pacjentów, którym zmieniono w taki sposób leczenie.

Wareniklina

Wareniklina jest bardzo silnym i selektywnym agonistą receptorów nikotynowych $\alpha_3\beta_2$ zarejestrowanym do leczenia uzależnienia od nikotyny. Cechuje się wyraźnie silniejszym działaniem na receptor niż sama nikotyna. Siła wiązania warenikliny z receptorem $\alpha_3\beta_2$ jest większa niż z innymi receptorami nikotynowymi (ponad 500 razy większa niż do receptora $\alpha_3\beta_4$ i ponad 3500 razy większa niż do receptora α_7) i receptorami niewiązującymi nikotyny oraz transporterami (ponad 2000 razy większa). A zatem potencjalne interakcje z innymi lekami na poziomie farmakodynamicznym powinny ograniczać się do interakcji związanych z receptorem nikotynowym $\alpha_3\beta_2$.

Własności farmakokinetyczne warenikliny wskazują na niskie ryzyko interakcji lekowych w tym mechanizmie. Biodostępność warenikliny po podaniu doustnym jest wysoka i nie zależy od tego, czy lek jest przyjmowany z posiłkiem, czy osobno. Wiązanie się leku z białkami osocza jest niskie (<20%). Wareniklina jest w 92% wydalana z organizmu w postaci niezmienionej, co wskazuje na to, że w minimalnym stopniu bierze udział w procesie oksydacji metabolicznej, i dlatego nie jest wrażliwa na interakcje lekowe, w których pośredniczą enzymy CYP. Ponadto w badaniach *in vitro*^{40,45} wykazano, że wareniklina nie hamuje następujących enzymów CYP: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4; ani nie hamuje transportu białek w nerkach. Jednakże wareniklina jest aktywnie wydalana przez nerki przy udziale ludzkiego transportera kationów organicznych (OCT2). Mimo to wskaźnik terapeutyczny warenikliny jest wysoki i nie jest konieczne dopasowanie dawki tego leku u osób, które jednocześnie przyjmują leki hamujące aktywność OCT2 (np. cymetydynę).

Zgodna z tym wnioskiem jest obserwacja poczyniona *in vivo*, że metformina i wareniklina przyjmowane jednocześnie nie wpływają na swoją farmakokinetykę. Obydwie substancje są substratami dla OCT2. Jednoczesne podawanie warenikliny i cymetydyny (300 mg cztery razy dziennie), która jest inhibitorem OCT2, zwiększa ekspozycję organizmu na wareniklinę o 29% ale nie ma to znaczenia klinicznego. Stosowanie warenikliny razem z bupropionem, digoksyną czy warfaryną nie wpływa na farmakokinetykę żadnego z tych leków.

Badanie wszystkich leków (działających na ośrodkowy układ nerwowy i innych), jakie zarejestrowano w ciągu ostatniej dekady, pokazuje ogrom prac włożonych w tworzenie nowoczesnych leków i wywiera wpływ na przyszłość nowoczesnej psychofarmakologii. Większość niedawno zarejestrowanych leków jest stosowana do leczenia względnie rzadkich schorzeń. Posiadamy jednak podsta-

wową wiedzę na temat patogenez i patofizjologii tych chorób. W przypadku chorób psychicznych sytuacja jest odwrotna, ponieważ są one poznane prawie wyłącznie na poziomie skomplikowanej diagnostyki syndromologicznej.⁴⁶ Można się spodziewać szybkiego wzrostu rejestracji wielu leków psychotropowych dopiero wówczas, gdy będzie dostępna wiedza na temat patogenetycznych i patofizjologicznych mechanizmów leżących u podstaw różnych chorób psychicznych. Działanie tych nowszych (lub biologicznych) leków będzie lepiej nakierowane na określony proces chorobowy. Wraz z rozwojem nowej wiedzy na temat chorób psychicznych dojdzie prawdopodobnie również do oczyszczenia aktualnych zespołów diagnostycznych i przekształcenia ich w nowe rozpoznania oparte na patofizjologii lub patogenezie zaburzeń. Zanim w przyszłości dojdzie do gwałtownego wejścia na rynek nowych leków psychotropowych, można się bez wątpienia spodziewać, że jeszcze przez wiele lat nasilać się będzie zjawisko polifarmakoterapii. W konsekwencji spowoduje to wzrost liczby możliwych interakcji lekowych oraz zwiększy potrzebę edukacji lekarzy w tym zakresie.

Polifarmakoterapia: prawdziwy obraz stosowania leków w praktyce

Lekarze nie muszą czekać na gwałtowny wzrost liczby leków psychotropowych, ponieważ już teraz czują się nieco przytłoczeni. Już w przeszłości, po wprowadzeniu na rynek fluoksetyny w 1988 roku, miał miejsce wzrost nowych rejestracji leków psychotropowych.⁴⁷ Można uznać, że takie wydarzenie jest z wielu powodów błogosławieństwem. Niemniej jednak stało się ono poważnym wyzwaniem dla lekarzy, którzy musieli nadążyć za nowościami na rynku farmaceutycznym. Obecnie lekarz ma więcej opcji terapeutycznych do wyboru, ale za każdym razem musi rozumieć i brać pod uwagę, że ma do czynienia z innymi właściwościami farmakodynamicznymi i farmakokinetycznymi zalecanych leków.

Ponadto w ciągu ostatnich kilku dekad zmienił się profil i zakres opieki nad pacjentem. Doszło do przesunięcia ciężaru opieki z leczenia krótkoterminowego (np. kilka tygodni) ostrych chorób (np. stosowanie antybiotyków w ostrych zakażeniach) w kierunku leczenia profilaktycznego lub podtrzymującego chorób przewlekłych tak zróżnicowanych jak: choroba afektywna dwubiegunowa, schizofrenia, choroba Alzheimera, nadciśnienie tętnicze, zakażenie HIV, choroba nowotworowa i dyslipidemia. Z tego właśnie powodu pacjenci muszą być leczeni kilkoma lekami jednocześnie.⁴⁸⁻⁵¹ W rzeczywistości liczba leków profilaktycznych przyjmowa-

nych przez chorego rośnie wraz z wiekiem pacjenta. Tego rodzaju terapie są często kontynuowane przez wiele miesięcy lub lat, być może nawet aż do końca życia chorego. A zatem ryzyko wystąpienia interakcji lekowych u pacjenta rośnie przez cały okres jego życia.

Tak jak można było się już spodziewać, w badaniach farmakoepidemiologicznych wskazywano wielokrotnie, że wiek pacjenta jest czynnikiem ryzyka polifarmakoterapii (patrz tab. 3).⁵²⁻⁵⁴ Niemniej jednak, niektórzy czytelnicy mogą być zaskoczeni faktem, że stosowanie leków psychotropowych przez pacjenta jest większym czynnikiem ryzyka dla stosowania polifarmakoterapii niż podeszły wiek (tab. 3). Z danych zamieszczonych w tabeli 3 wynika również, że odsetek osób przyjmujących unikalną kombinację leków rośnie bezpośrednio wraz ze średnią liczbą leków stosowanych w danej populacji pacjentów. W końcu jedno z przeprowadzonych badań w tym zakresie^{52,53} wykazało, że odsetek osób w populacji przyjmujących 8 lub więcej leków podwoił się i zależy on od liczby różnych lekarzy, u których był pacjent. Na przykład stwierdzenie, że u pacjentów leczonych lekami przeciwdepresyjnymi częściej stosuje się złożone kuracje lekowe niż u chorych, którzy nie mieli zaleconych leków przeciwdepresyjnych, jest prawdziwe niezależnie od tego, czy byli oni na wizycie u psychiatry, czy u innego lekarza (tab. 4).³⁸

Nie ma wątpliwości, że jest wiele powodów, dla których zalecanie leków psychotropowych, takich jak leki przeciwdepresyjne, niesie ze sobą ryzyko stosowania polifarmakoterapii u pacjenta. Po pierwsze, choroba psychiczna, taka jak choroba afektywna dwubiegunowa, występuje częściej u pacjentów chorujących na jakąś chorobę somatyczną (ryc. 2).⁵⁵⁻⁵⁷ Po drugie, w grupie pacjentów chorych psychicznie istnieje podwyższone ryzyko ujawnienia się innego zaburzenia psychicznego.⁵⁸ Po trzecie, osoby chore na depresję i zaburzenia lękowe często korzystają ze świadczeń medycznych i dlatego częściej bywają leczone objawowo oraz stosują wiele różnych leków.^{56,59-63} Bez względu na powód wizyty chorego lekarz, przepisując leki powinien mieć świadomość powyższych faktów oraz brać je pod uwagę, zanim rozpocznie i zaplanuje leczenie u swojego pacjenta.

Częstość stosowania złożonych terapii psychotropowych wzrosła w ciągu ostatnich 2 dekad. Prawdopodobnie stoi za tym zarówno zwiększenie dostępności skutecznych leków, jak i to, że leki mają bardziej wybiórcze działanie farmakologiczne (np. selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny). Może to z jednej strony prowadzić do lepszej tolerancji leczenia przez chorego, ale z drugiej ograniczać skuteczność terapii i stwarzać potrzebę stosowania wielu leków w celu optymalizacji terapii.

Przedstawione fakty mogą przynajmniej w części wyjaśniać, dlaczego częstość stosowania złożonych kuracji psychotropowych stale rośnie. Na przykład w ocenie Biological Psychiatry Branch of the National Institute of Mental Health, od pierwszej połowy lat 70. do połowy lat 90. ubiegłego wieku liczba pacjentów leczonych ≥ 3 lekami psychotropowymi zwiększyła się 15-krotnie (ryc. 3).⁶⁴

Wszystkie wymienione uwarunkowania sprawiają, że u chorych leczonych lekami psychotropowymi występuje ryzyko interakcji lekowych, które prawdopodobnie będą dotyczyć więcej niż tylko dwóch leków. W tej sytuacji problemem może być nie tylko wpływ leku A na lek B ale też ich wspólne działanie na lek C, D i E.

Aby podkreślić złożoność interakcji tego typu, proponujemy czytelnikowi, aby spróbował odpowiedzieć na następujące pytania, które pokazują rozmiar problemu:

1. Ile różnych leków (pod nazwą handlową) mógł wypisać lekarz w 2009 roku?

2. Biorąc pod uwagę dostępną liczbę leków na receptę, ile różnych połączeń mógł zastosować lekarz u pacjenta lezonego maksymalnie 5 lekami?

3. W ilu różnych połączeniach można zastosować nowy lek zarejestrowany w 2009 roku podczas terapii złożonej z maksymalnie 5 leków, biorąc pod uwagę liczbę leków na rynku w momencie jego rejestracji?

4. W przybliżeniu ile nowych leków wprowadzono każdego roku na rynek farmaceutyczny w Stanach Zjednoczonych w ciągu ostatnich 3 lat?

Prawidłowe odpowiedzi to:

1. >4000
2. $8,5 \times 10^{15}$
3. 2,3 biliona

4. Około jednego leku tygodniowo (tj. 123 podzielone przez 156 tygodni lub przez 3 lata)

Poprawne odpowiedzi przedstawione powyżej zostały obliczone na podstawie liczby zarejestrowanych leków na rynku farmaceutycznym w 2009 roku. Leki te znajdują się w spisie leków w Physician Desk Reference.⁴⁰

Interakcje lekowe a błędy medyczne

Biorąc pod uwagę powyższe liczby, nie jest zaskoczeniem, że interakcje między lekami są przyczyną poważnych problemów dla systemu opieki zdrowotnej w USA. Interakcje lekowe występują tak często i w tak dużej liczbie, że stwierdzenie „po pierwsze nie szkodzić” staje się dla lekarza prawdziwym wyzwaniem. Jak pokazują poprawne odpowiedzi, sytuacja jest po części spowodowana przez dużą liczbę leków dostępnych na receptę. Warto zauważyć, że liczba leków dostępnych bez recepty (OTC) również wzrasta.

TABELA 3
Polipragmatyzacja u pacjentów leczonych w ramach systemu opieki zdrowotnej dla weteranów w zależności od wieku i stosowania leków przeciwdepresyjnych⁵²⁻⁵⁴

| <60 r.ż. | Niestosujący LPD | Stosujący LPD |
|---------------------------------------|------------------|---------------|
| Mediana liczby leków | 2 | 5 |
| % przyjmujących rzadko stosowane leki | 62 | 83 |
| >60 r.ż. | | |
| Mediana liczby leków | 4 | 6 |
| % przyjmujących rzadko stosowane leki | 75 | 96 |

LPD – leki przeciwdepresyjne, % – odsetek.

Opublikowano za zgodą ©Preskorn

Preskorn SH, Flockhart D. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

TABELA 4
Odsetek (%) chorych potencjalnie zagrożonych wystąpieniem interakcji lekowych w zależności od miejsca leczenia³⁸

| | Liczba pacjentów | % stosujących LPD | % stosujących LPD oraz > 3 inne leki |
|--|------------------|-------------------|--------------------------------------|
| Podstawowa opieka zdrowotna | 2045 | 28% | 34% |
| Klinika psychiatryczna | 224 | 29% | 30% |
| Centra i kliniki opieki zdrowotnej dla weteranów | 1076 | 7% | 68% |
| Kliniki leczenia HIV | 66 | 1% | 77% |

LPD – leki przeciwdepresyjne, HIV – wirus nabytego zespołu braku odporności.

Opublikowano za zgodą ©Preskorn

Preskorn SH, Flockhart D. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

Liczba możliwych interakcji lekowych zwiększyła się do tego stopnia, że lekarz generalnie nie jest w stanie zapamiętać wszystkich ewentualnych interakcji zachodzących między lekami i zmuszony jest polegać na programach komputerowych i bazach danych na ten temat. Niepożądane interakcje lekowe są istotnym czynnikiem powodującym szkody medyczne.

Patrząc na to od tej strony, szkody medyczne są poważnym problemem w Stanach Zjednoczonych i jak się ocenia, są co roku przyczyną setek tysięcy zgonów, których można było uniknąć.⁶⁵ Jest to większa liczba zgonów niż łączna roczna liczba zejść śmiertelnych spowodowanych przez palenie tytoniu i wypadki samolotowe. Podczas gdy w Stanach Zjednoczonych stworzono skomplikowany

ogólnokrajowy system kontroli bezpieczeństwa lotów w celu ograniczenia zgonów spowodowanych wypadkami lotniczymi, to nie uczyniono nic, aby zapobiec zgonom wynikającym z interakcji lekowych.⁶⁶

Mniej więcej tak samo, jak ważne jest zrozumienie, dlaczego ogień pojawia się samolocie i jakie cechy charakterystyczne mają śmiertelne wypadki lotnicze, tak samo ważne dla zdrowia publicznego jest poznanie działań niepożądanych leków i stworzenie systemu zapobiegania tym zdarzeniom. Interakcje lekowe nie tylko powodują poważne lub nawet śmiertelne działania niepożądane, ale też są istotnym czynnikiem, który spowodował wycofanie wielu bezpiecznych i skutecznych leków z rynku farmaceutycznego w Stanach Zjednoczonych.

W ciągu ostatniej dekady wycofano następujące leki: terfenadynę, cisapryd, astemizol, mibefradil i ceriwestatynę.⁶⁷ Skutki finansowe wycofania powyższych leków z rynku, które ponieśli producenci, szacuje się, skromnie licząc, na miliardy dolarów.⁶⁸

Poza tym sytuacja lekarzy staje się nawet jeszcze trudniejsza, gdyż pojawia się coraz więcej istotnych interakcji lekowych spowodowanych jednoczesnym podawaniem leków ziołowych zarejestrowanych jako suplementy diety. Na leki ziołowe wydaje się w Stanach Zjednoczonych znacznie więcej niż na leki przepisywane przez lekarza.⁶⁹ Ponadto społeczeństwo amerykańskie się starzeje i częstość występowania działań niepożądanych u chorych w podeszłym wieku znacznie wzrosła w grupie pacjentów, którzy przyjmują 4 leki lub więcej.⁷⁰

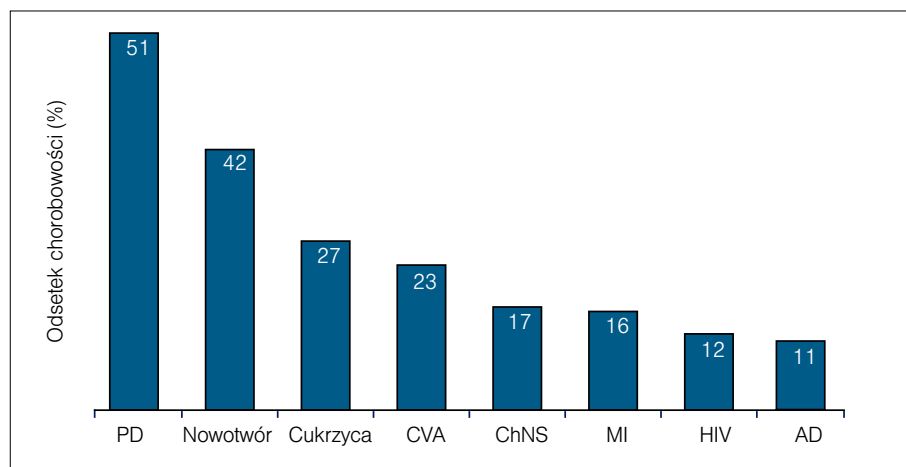
Wzajemny wpływ tak różnorodnych i skomplikowanych czynników sprawia, że proste pytanie: „Jakie leki Pan/Pani przyjmuje i czy jest Pani/Pan uczulona na jakieś leki?”, które wszyscy lekarze zadają pacjentowi podczas zbierania wywiadu, nie jest w stanie oddać złożoności całego problemu. Dlatego też autorzy zalecają zbieranie bardziej szczegółowego wywiadu w tym kierunku. Listę pytań o skrótej nazwie AVOID można zobaczyć w tabeli 5. Autorzy przeglądu próbują opisać w niej główne mechanizmy, które powodują wystąpienie interakcji leków psychotropowych, oraz zwracają uwagę na mechanizmy najczęściej występujące i ich kliniczny wpływ na działanie leków.

Strategie mające na celu ograniczenie działań niepożądanych powstałych w wyniku niezamierzonych interakcji lekowych

Receptariusz osobisty – pomysł i kryteria

Lekarze są szkoleni z farmakologii podczas studiów, a przecież wiele, jeśli nie większość leków, którymi się później zwykle posługują nie była nawet w tym czasie zarejestrowana. Dlatego w erze polifarmakoterapii oraz wszechobecnego i przekonującego marketingu leków nie można umniejszać znaczenia, posiadania i posługiwania się przez lekarza osobistym receptariuszem. Racjonalne stosowanie leków w sytuacji, gdy na rynku jest tak ogromna liczba różnych leków jest prawie niemożliwe. W receptariuszu osobistym lekarza powinny znaleźć się takie leki, które stosuje on w swojej codziennej praktyce i z którymi jest gruntownie obeznany. Jest to oczywiste, że taki zbiór nie może być zbyt duży. Liczba leków w zbiorze receptariusza będzie różna, ale dla psychiatry, lekarza rodzinnego lub internisty sensowne jest posługiwanie się 20-30 lekami.

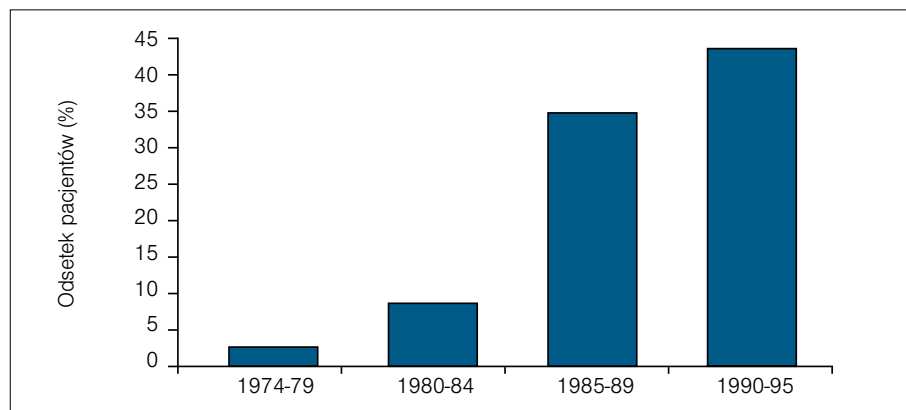
RYCINA 2
Częstość występowania depresji u chorych na inną chorobę przewlekłą⁵⁵⁻⁵⁷



PD – choroba Parkinsona, CVA – incydent sercowo-naczyniowy, ChNS – choroba niedokrwienna serca, MI – zawał mięśnia sercowego, HIV – ludzki wirus niedoboru odporności, AD – choroba Alzheimera

Preskorn SH, Flockhart D. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

RYCINA 3
Wzrost częstości stosowania polifarmakoterapii* w latach 1974-1996 według NIMH Biological Psychiatry Branch⁶⁴



*≥3 i więcej leków w momencie wypisu

NIMH – National Institute of Mental Health.

Preskorn SH, Flockhart D. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

Lekarz powinien być prawdziwym ekspertem w zakresie najczęściej zalecanych przez siebie leków. Oznacza to znajomość międzynarodowych i handlowych nazw leków oraz dysponowanie wiedzą na temat farmakokinetyki, farmakodynamiki, działań niepożądanych i możliwych interakcji tych leków. Wysoki poziom wiedzy lekarza na temat kilku leków chroni go przed trywialnym wpływem reklamy i zabezpiecza pacjentów przed przyjmowaniem niewłaściwie zaleconych leków. Lekarz powinien posiadać wiedzę na temat każdego leku, którym się posługuje. W tabeli 6 zamieszczono listę podstawowych informacji w tym zakresie.

Lekarz nie powinien zbyt pochopnie włączać nowego leku do zbioru leków, którymi zwykle się posługuje. Do rutynowych zajęć lekarza powinna należeć staranna ocena leków, co do których ma jakieś wątpliwości. Lekarz powinien uważnie oceniać piśmiennictwo na ich temat i ciągle sprawdzać informacje na temat leków innowacyjnych. Takie działania pozwolą mu odnaleźć się w morzu piśmiennictwa medycznego. W ten sposób lekarz stanie się prawdziwym ekspertem w używaniu niewielkiej liczby leków, które są ważne w jego specjalności.

W XXI wieku nie wystarczy być doskonałym diagnostą obeznanym z badaniami dodatkowymi i innymi testami, ale trzeba też być ekspertem w leczeniu chorych. Aby nim zostać, lekarz musi mieć głęboką wiedzę na temat 20-30 leków, którymi zwykle posługuje się w swojej codziennej praktyce, a nie znać się na wszystkich dostępnych lekach. Taki zbiór wiedzy może służyć jako podstawa do oceny nowych leków pojawiających się na rynku.

Międzynarodowe nazwy leków

Lekarz powinien orientować się przynajmniej w międzynarodowym nazewnictwie leków, które znajdują się w receptariuszu. Bez tych informacji nie jest możliwe przeszukiwanie baz danych medycznych lub rozpoznanie leków na egzaminach. Ponieważ w medycynie nie ma ograniczeń terytorialnych, a świat stale się globalizuje, lekarz musi mieć świadomość, że leki mają różne nazwy handlowe w poszczególnych krajach i często są dostępne na rynku pod kilkoma nazwami handlowymi.

Innym problemem, choć nie bezpośrednim związanym z interakcjami lekowymi, są błędy medyczne. Według Institute of Medicine w Stanach Zjednoczonych każdego roku, u co najmniej 1,5 miliona pacjentów zaleca się: niewłaściwy lek, nieprawidłowe dawki leków oraz błędnie stosuje leki.⁷¹ Aby zdać sobie sprawę z wagi problemu, trzeba wiedzieć, że w Stanach Zjednoczonych lekarze wypisują każdego roku ponad 3 mi-

liardy recept, a liczba wystawionych recept stale rośnie. Błędy medyczne mogą powstawać w każdym momencie od wypisania recepty aż do wydania leku pacjentowi. Na podstawie danych zebranych przez amerykański program rejestracji błędów medycznych Pharmacopeia Medication Errors Reporting Program okazuje się, że aż do 25% zgłoszonych błędów medycznych polega na pomyłkach w nazwie leku spowodowanych podobnie brzmiącymi nazwami (podobieństwo zarówno w mowie, jak i w piśmie). Przykładem takich leków mogą być: Zantac (ranitydyna) stosowany w refleksie żołądkowym i Zyrtec (cetyryzyna) podawany w alergii; Flomax (tamsulozyna) stosowany w leczeniu łagodnego przerostu prostaty i Volmax (albuterol) wskazany w astmie; oraz Paxil (paroksetyna) stosowany w leczeniu depresji i Plavix (klopidogrel) mający działanie przeciwkrzepliwe.

W raporcie z 2008 roku US Pharmacopeia podaje, że przyczyną błędów medycznych było 1470 leków. Niektóre z tych błędów miały śmiertelne skutki. Błędy były spowodowane przez podobne brzmienie międzynarodowych i handlowych nazwy leków. Nazwy leków stworzyły łącznie ponad 3000 par mieszanych, czyli blisko dwa razy więcej niż w 2004 roku.

Wpisanie nazwy międzynarodowej na receptce pozwala na zastosowanie tańszego leku generycznego, jeśli jest on dostępny

na rynku [teoretycznie jest to możliwe też w Polsce, ale zwyczajowo na receptce wpisywane są nazwy handlowe leków – przyp. tłum.]. Wbrew różnym opiniom jedynie w niewielu przypadkach zarejestrowany lek odtwórczy nie jest efektywnym substytutem leku oryginalnego.

Chociaż wiele osób uważa, że zastąpienie tradycyjnego przepisywania leków przez e-recepty może zlikwidować ten problem, to tak jak wcześniej wykazano, wybór nieprawidłowej nazwy leku z komputerowej listy leków prowadzi do poważnych konsekwencji. A zatem jest to jeszcze jeden argument za rutynowym używaniem na receptach jednocześnie nazw międzynarodowych i handlowych. Może to być sposób na zapewnienie jakości przepisywania recept.

Farmakokinetyka

Lekarze powinni znać rutynowe dawki leków, które często stosują u pacjentów, a także wiedzieć, jaki jest okres półtrwania tych leków w surowicy. Ponadto powinni znać mechanizmy działania leków psychotropowych i rodzaj receptora, z jakim wiąże się dany lek (tab. 2 i 7-9).^{40,41,72-78} Takie podstawowe informacje pomogą lekarzowi właściwie i na różne sposoby stosować leki. Szczególnie ważna jest informacja na temat możliwości wywołania interakcji lekowych na drodze farmakodynamicznej oraz ich prawdopodobnych skutków klinicznych.

TABELA 5
Algorytm „AVOID”

| |
|---|
| Uczulenia (Allergies): Czy są jakieś leki, których nie powinniśmy panu(i) podawać? Z jakiego powodu? |
| Witaminy i zioła (Vitamins and herbs): Czy przyjmuje pan(i) jakieś leki ziołowe? |
| Leki bez recepty (OTC): Czy przyjmuje pan(i) jakieś leki niezalecane przez lekarza? |
| Interakcje (Interactions): Sprawdź bazy danych w celu oceny możliwości wystąpienia interakcji. |
| Uzależnienie (Dependence): Czy przyjmuje pan(i) leki, których pana(i) zdaniem nie możemy odstawić? Jeśli tak, to dlaczego? |

Opublikowano za zgodą ©Flockhart

Preskorn SH, Flockhart D. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

TABELA 6
Receptariusz osobisty: podstawowe dane dotyczące każdego leku

Poznaj dostępne na rynku postaci farmakologiczne leku, który chcesz zastosować

Dane farmakokinetyczne

- Enzymy lub transportery odpowiedzialne a wydalanie leku
- Okres półtrwania i wpływ chorób wątroby i nerek na okres półtrwania
- Różnice farmakokinetyczne w poszczególnych grupach etnicznych

Dane farmakodynamiczne

- Powinowactwo do określonych receptorów i siła wiązania w porównaniu do innych leków
- Istotne klinicznie działania niepożądane

Dane z badań klinicznych

- Regularnie zaznajamij się z wynikami badań klinicznych

Opublikowano za zgodą ©Flockhart

Preskorn SH, Flockhart D. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

TABELA 7

Klasyfikacja leków psychotropowych i stosowanych w neurologii w zależności od zasadniczego mechanizmu działania^{72,73}**Acetylocholina****Inhibitory cholinesterazy**

| | |
|-------------|--------------|
| Donepezil | Rywastygmina |
| Galantamina | |

Antagoniści receptora muskarynowego (leki cholinolityczne)

| | |
|---------------|-----------------|
| Atropina | Orfenadryna |
| Belladonna | Oksybutynina |
| Benzatropina | Procyklidyna |
| Biperiden | Propantelina |
| Clidinium | Skopolamina |
| Dicyklomina | Solifenacyna |
| Glikopirrolat | Tropium |
| Hioscyamina | Tolterodyna |
| Mepenzolat | Triheksyfenidyl |

Można tu również zaliczyć kilka leków z grupy pochodnych fenotiazyny (zob. kategoria niżej pod nazwą: „Antagoniści receptorów 5-HT_{2A}, D₂ wykazujące również inne mechanizmy działania” i kilka amin trzeciorzędowych (zob. kategoria niżej pod nazwą: „Leki o ‘podwójnym działaniu’ – inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny wykazujące również inne mechanizmy działania”).

Agoniści receptora nikotynowego (podtyp α -4 β -2)

Wareniklina

Aminy biogenne (dopamina, noradrenalina i serotonina)**Inhibitory O-metylotransferazy katecholowej**

| | |
|-----------|----------|
| Entakapon | Tolkapon |
|-----------|----------|

Inhibitory monoaminoooksydazy

| | |
|----------------|-----------------|
| Izokarboksazyd | Selegilina |
| Fenelzyna | Tranilcypromina |

Substancje uwalniające aminy biogenne

| | |
|-------------------|----------------|
| Amfetaminy | Metamfetamina |
| Benzfetamina | Metylfenidat |
| Dekstroamfetamina | Fendimetrazyna |
| Dietylopropion | Fentermina |

Dopamina**Prekursory dopaminy**

Lewodopa (prekursor dopaminy, agonista dopaminy – jeden ze składników preparatu Sinemet)

Agoniści receptorów dopaminergicznych D₂

| | |
|--|---|
| Bromokryptyna [+częściowy agonista receptorów D ₁] | Pramipeksol [+antagonista D ₃ , bez wpływu na D ₁] |
| Pergolid [+agonista receptorów D ₁] | Ropinirol [+antagonista D ₃ , bez wpływu na D ₁] |

Inhibitory wychwyty zwrotnego dopaminy

| | |
|----------------|---------------|
| Amantadyna | Kokaina |
| Benzamfetamina | Metamfetamina |
| Bupropion | |

Inhibitory dekarboksylazy DOPA

Karbidopa

Selektywni antagoniści receptorów D₂

| | |
|-------------|------------------|
| Flufenazyna | Piperazyna |
| Haloperidol | Trifluoperazyna |
| Perfenazyna | Trifluopromazyna |
| Pimozyd | |

Częściowi agoniści receptorów D₂

Aripiprazol

Agoniści receptorów D₂ wykazujący również inne mechanizmy działania

Patrz niżej: substancje wpływające na receptory 5-HT_{2A}, D₂ i wykazujące inne działania

Etanol

Rozpuszcza błony pobudliwe elektrycznie

GABA**Barbiturany**

(nasilają wiązanie GABA do receptorów GABAA oraz raczej pobudzają wiązanie benzodiazepin, niż je wypierają)

| | |
|---------------|--------------|
| Amobarbital | Fenobarbital |
| Butabital | Fenobarbital |
| Mephobarbital | Primidon |
| Metabarbital | Secobarbital |

Leki o działaniu podobnym do barbituranów

| | |
|------------------|---------------|
| Wodzian chloralu | Etchlorwinyol |
|------------------|---------------|

Agoniści miejsca wiązania benzodiazepin

| | |
|------------------|-----------|
| Alprazolam | Lorazepam |
| Chlordiazepoksyd | Midazolam |
| Klonazepam | Przepam |
| Klorazepat | Kwazepam |
| Diazepam | Temazepam |
| Estazolam | Triazolam |
| Flurazepam | Zolpidem |
| Halazepam | |

Leki o działaniu podobnym do benzodiazepin

Meproamat

Inhibitory transaminazy GABA i induktory dekarboksylazy kwasu glutaminowego

| | |
|---------------------|-------------------|
| Dwuwalproinian sodu | Walproinianu sodu |
| Kwas walproinowy | |

Induktory pozapęcherzykowego wydzielania GABA

Gabapentyna

Glutaminian (receptor N-metylo-D-asparagianu)

Memantyna

Zioła

| | |
|-------------------|------------|
| Miłorząb japoński | Dziurawiec |
| Żeń-szeń | |

Antagoniści receptora histaminowego H₁ (działający ośrodkowo)

| | |
|-----------------|----------------|
| Chlorfeniramina | Difenhydramina |
| Cyklobenzapryna | Hydroksyzyna |

Można tu również zaliczyć kilka środków z grupy słabych pochodnych fenotiazyny (zob. kategoria niżej pod nazwą: „Antagoniści receptorów 5-HT_{2A}, D₂ wykazujący również inne mechanizmy działania” i kilka amin trzeciorzędowych z grupy TLPD i podobnych LPD (zob. kategoria niżej pod nazwą: „Leki o ‘podwójnym działaniu’ – inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny wykazujące również inne mechanizmy działania”).

Inhibitory kanałów jonowych

Karbamazepina spowalnia repolaryzację aktywowanych elektrycznie kanałów Na⁺.

Dantrolen hamuje uwalnianie Ca⁺⁺ z siateczki sarkoplazmatycznej. Felbamat hamuje reakcje wywołane przez NMDA oraz indukuje reakcje wywołane przez GABA.

Litkonkuruje z różnymi jonami.

Lamotrygina [działa tak jak karbamazepina] oraz hamuje uwalnianie glutaminianu.

Mefenytolina spowalnia inaktywację zależnych od napięcia kanałów Na⁺.

Fenytoina spowalnia inaktywację zależnych od napięcia kanałów Na⁺.

Topiramamat zmniejsza przenikanie w aktywowanych przez potencjał elektryczny kanałach Na⁺, zwiększa aktywność postsynaptycznych receptorów GABAA i zmniejsza aktywność receptorów glutaminergicznych AMPA.

TABELA 7

Klasyfikacja leków psychotropowych i stosowanych w neurologii w zależności od zasadniczego mechanizmu działania^{72,73} (cd)

Do innych leków wpływających na aktywność OUN, które potencjalnie mogą wywierać istotne działanie na kanały jonowe, można zaliczyć kilka środków z grupy słabych pochodnych fenotiazyny (zob. kategoria niżej pod nazwą: „Antagoniści receptorów 5-HT_{2A}, D₂ wykazujący również inne mechanizmy działania” i kilka amin trzeciorzędowych z grupy TLPD i podobnych LPD (zob. kategoria niżej pod nazwą: „leki o ‘podwójnym działaniu’ – inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny wykazujące również inne mechanizmy działania”. W materiałach dotyczących tiorydazyny nakazano umieszczenie ostrzeżenia w czarnej ramce w związku z tego rodzaju działaniem.

Noradrenalina**Antagoniści receptorów alfa-1**

Nie wykazano, aby ten mechanizm działania wpływał korzystnie na OUN, tak więc nie opracowano żadnego leku psychotropowego ani stosowanego w neurologii, którego podstawowym mechanizmem działania byłoby antagonistyczne działanie w stosunku do receptora alfa-1. Niemniej jednak kilka leków działających na OUN osiąga w dawkach terapeutycznych stężenie powodujące blokowanie tych receptorów. Do tych środków należą: amitryptylina, chlorpromazyna, klozapina, kwetiapina, nefazodon, risperidon, tiorydazyna i trazodon. Względna siła wiązania wymienionych leków z tym receptorem – zob. tabele 2, 8 i 9.

Agoniści receptorów alfa-2

Klonidyna

Inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny

| | |
|--------------|---------------|
| Atomoksetyna | Nortryptylina |
| Kokaina | Fentermina |
| Dezypramina | Protryptylina |
| Maprotylina | Reboksetyna |

Leki o „podwójnym działaniu” – inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (NA>5-HT) wykazujące również inne mechanizmy działania.

| | |
|---------------|--------------|
| Amitryptylina | Doksepina |
| Amoksapina | Imipramina |
| Klomipramina | Trimipramina |

Receptory opioidowe

| | |
|--------------|-------------|
| Alfentanil | Nalbufina |
| Buprenorfina | Opium |
| Kodeina | Oksykodon |
| Fentanyl | Pentazocyna |
| Hydrokodon | Propyfen |
| Hydromorfina | Sufenatil |
| Meperydyna | Tramadol |
| Metadon | |

Serotonina**Częściowi agoniści receptorów 5-HT_{1A}**

Buspiron

Agoniści receptorów 5-HT_{1B/0}

| | |
|-------------|-------------------|
| Ergotamina | Dihydroergotamina |
| Naratryptan | Sumatryptan |
| Rizatryptan | Zolmitryptan |

Antagoniści receptorów 5-HT₂

| | |
|----------------|------------|
| Cyproheptadyna | Nefazodon* |
| Metysergid | Trazodon* |
| Mirtazapina* | |

*względna siła wiązania z poszczególnymi receptorami – zob. tabela 8.

Antagoniści receptorów 5-HT_{2A}, D₂ i wielu innych receptorów – leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji†

| | |
|-------------|------------|
| Asenapina | Kwetiapina |
| Iloperidon | Risperidon |
| Olanzapina | Ziprasidon |
| Paliperidon | |

†względna siła wiązania z poszczególnymi receptorami dla wszystkich powyższych leków – zob. Tabela 9.

Antagoniści receptorów 5-HT_{2A}, D₂ wykazujący również inne mechanizmy działania – klasyczne leki przeciwpsychotyczne

| | |
|-----------------|------------------|
| Chlorpromazyna‡ | Prochlorperazyna |
| Klozapina‡ | Prometazyna |
| Loksapina‡ | Promazyna |
| Mezorydazyna | Tietylperazyna |
| Propiomazyna | Tiorydazyna‡ |

‡względna siła wiązania z poszczególnymi receptorami – zob. Tabele 2 i 9.

Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

| | |
|---|--------------|
| Deksfenfluramina | Fenfluramina |
| Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny | |
| Citalopram | Fluwoksamina |
| Ecitalopram | Paroksetyna |
| Fluoksetyna | Sertralina |

Leki o „podwójnym działaniu” – inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (5-HT₂NA)

| | |
|-----------------|--------------|
| Deswenlafaksyna | Sibutramina |
| Duloksetyna | Wenlafaksyna |
| Silnacipran | |

5-HT – serotonina, D₂ – receptory dopaminergiczne typu D₂, TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, NA – noradrenalina, GABA – kwas γ -aminomasłowy, NMDA – N-metylo-D-asparginyan, AMPA – kwas α -amino-3-hydrokso-5-metylo-4-izoksazolopropionowy, OUN – ośrodkowy układ nerwowy.

Przedrukowano za zgodą ©Preskorn.

Preskorn SH, Flockhart D. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

TABELA 8

Względna siła wiązania określonych leków przeciwdepresyjnych do określonych ludzkich transporterów i receptorów w OUN^{*,74-77}

| | hSET | hNAT | hDAT | p5-HT _{2C} | hα-1 | hM ₁ | gpH ₁ |
|--|----------|---------|----------|---------------------|---------|-----------------|------------------|
| Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny oraz antagoniści różnych receptorów i kanałów jonowych | | | | | | | |
| Amityrylina | 4 | 34 | >1000 | – | 25 | 16 | 1 |
| Imipramina | 1 | 26 | >5000 | – | 65 | 65 | 8 |
| Nortryptylina | 4 | 1 | 261 | – | 148 | 34 | 1 |
| Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny | | | | | | | |
| Citalopram | 1 | >1000 | >10 000 | >1000 | 757 | 894 | 179 |
| Escitalopram | 1 | >1000 | >10 000 | >1000 | >1000 | >1000 | 257 |
| Fluoksetyna | 1 | 545 | >1000 | 65 | >1000 | 638 | >1000 |
| Fluwoksamina | 1 | 620 | >1000 | >1000 | 560 | >5000 | >5000 |
| Paroksetyna | 1 | 450 | >1000 | >10 000 | >10 000 | 720 | >100 000 |
| Sertralina | 1 | >1000 | 220 | >10 000 | >1000 | >1000 | >100 000 |
| Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny | | | | | | | |
| Dezypramina† | 21 | 1 | >1000 | – | 156 | 235 | 132 |
| Reboksetyna | 8 | 1 | >1000 | 875 | >1000 | 933 | 44 |
| Leki o podwójnym działaniu – inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (SE≥NA) | | | | | | | |
| Deswenlafaksyna | 1 | 27 | >1000 | >1000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| Duloksetyna | 1 | 7,5 | 504 | >1000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| Milnacipran | 1 | 9 | >1000 | 917 | >1000 | >1000 | >1000 |
| Wenlafaksyna | 1 | 16 | >10 000 | >1000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| Antagoniści receptorów 5-HT_{2A} i słabe inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny | | | | | | | |
| Nefazodon | 9 | 18 | 17 | – | 1,2 | 522 | 1 |
| Trazodon | 21 | >1000 | 929 | 1 | 5 | >1000 | 45 |
| Specyficzny antagonist receptorów histaminergicznych, serotoninergetycznych i dopaminergicznych | | | | | | | |
| Mirtazapina | >100 000 | >10 000 | >100 000 | – | >1000 | >1000 | 1 |
| Inhibitor wychwyty zwrotnego dopaminy i noradrenaliny („słaby”) | | | | | | | |
| Bupropion | 17 | 95 | 1 | – | 10 | 95 | 10 |

* Względna siła wiązania – siła wiązania w zależności od miejsca największego powinowactwa określonego leku (tj. iloraz Ki danego miejsca oraz Ki dla miejsca największego powinowactwa leku). Tak więc w powyższej tabeli względna siła wiązania dla miejsca największego powinowactwa wynosi 1, a dla wszystkich innych miejsc jest wielokrotnością jedności wyliczoną za pomocą wyżej opisanej metody matematycznej. Dla leków wymienionych w tabeli miejsca największego powinowactwa i powinowactwo wyrażone w nanomolach kształtują się następująco: amityrylina H₁ (1), bupropion DAT (526), citalopram SET (1,6), dezypramina NAT (0,83), deswenlafaksyna (SET (115), duloksetyna SET (1), fluoksetyna SET (1,1), fluwoksamina SET (2,3), imipramina SET (1,41), milnacipran SET (9), mirtazapina H₁ (0,14), nefazodon H₁ (6), nortryptylina NAT lub H₁ (4,35), paroksetyna SET (0,1), reboksetyna NAT (7), sertralina SET (0,3), trazodon 5-HT_{2A} (7,7), wenlafaksyna SET (102).

†Ten lek jest również selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego noradrenaliny.

h – ludzki, SET – transporter serotoniny, NAT – transporter noradrenaliny, DAT – transporter dopaminy, p – świński, 5-HT – receptor serotoninowy, gp – świnia morska, H – receptor histaminowy, M – receptor muskarynowy, D – receptor dopaminowy, SE – serotonina, NA – noradrenalina.

Preskorn SH, Flockhart D. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

TABELA 9

Względna siła wiązania niektórych klasycznych leków przeciwpsychotycznych z określonymi receptorami w mózgu^{*[41,78]}

| Lek | D ₂ | 5-HT _{2A} | α ₁ | α ₂ | H ₁ | M ₁ |
|-----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Chlorpromazylna | 13 | 1 | 2 | 546 | 6 | 50 |
| Cis-tiotyksen | 1 | 289 | 24 | 444 | 13 | >1000 |
| Flufenazylna | 1 | 24 | 11 | >1000 | 26 | >1000 |
| Loksapina | 12 | 1 | 20 | >1000 | 4 | 331 |
| Tiorydazylna | 5 | 4 | 1 | 167 | 3 | 3 |

* Względna siła wiązania – siła wiązania w zależności od miejsca największego powinowactwa określonego leku (tj. iloraz Ki danego miejsca oraz Ki dla miejsca największego powinowactwa leku). Tak więc w powyższej tabeli względna siła wiązania dla miejsca największego powinowactwa wynosi 1, a dla wszystkich innych miejsc jest wielokrotnością jedności wyliczoną za pomocą wyżej opisanej metody matematycznej. Dla leków wymienionych w tabeli miejsca największego powinowactwa i powinowactwo wyrażone w nanomolach kształtują się następująco: chlorpromazylna 5-HT_{2A} (1,41), cis-tiotyksen D₂ (0,45), flufenazylna D₂ (0,8), loksapina 5-HT_{2A} (1,37), tiorydazylna α₁ (5).

D – receptor dopaminowy, 5-HT – receptor serotoninowy, α – receptor noradrenergiczny alfa, H – receptor histaminowy, M – receptor muskarynowy.

Przedrukowano za zgodą ©Preskorn.

Preskorn SH, Flockhart D. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

Zespół terapeutyczny

Zespół terapeutyczny oznacza grupę ludzi, którzy wymieniają się informacjami na temat indywidualnego planu leczenia pacjenta. Nawet najwyższe standardy przepisywania leków nie przyniosą żadnego efektu, jeśli pacjent nie będzie współpracował w leczeniu. Tymczasem osoby chore psychicznie często potrzebują pomocy w dostosowaniu się do zaleceń lekarza, a plan leczenia może wymagać współpracy pacjenta w terapii. Dlatego prawie zawsze warto włączyć do zespołu terapeutycznego pacjenta i odpowiednich ludzi dookoła niego. Członkowie rodziny powinni być częścią zespołu terapeutycznego tak samo jak farmaceuta, pielęgniarka środowiskowa, pracownicy zespołu leczenia domowego i przyjaciele (w przypadkach, gdy jest właściwe). System przepisywania leków, w którym członkowie zespołu terapeutycznego zapoznają się na początku z planem leczenia pacjenta, a później angażują się w dalszą opiekę nad chorym, jest tak samo wartościowy jak praktyka rutynowej kontroli pacjenta przez telefon lub e-mail przez kilka dni po przepisaniu leku.

Ustalenie celu leczenia

Każde zalecenie leku powinno mieć swój cel terapeutyczny. Celem leczenia może być zmniejszenie stężenia lipoprotein niskiej gęstości (LDL), obniżenie ciśnienia tętniczego lub spowodowanie ustąpienia objawów depresji. Bez względu na cel leczenia należy określić wyraźne oczekiwania co do czasu leczenia. Na przykład w części dokumentacji medycznej przeznaczonej na „Plan” prawidłowy wpis miałby następującą treść: „Pełne ustąpienie depresji w ciągu 4 tygodni”. Ustalenie takiego celu ma znaczenie, ponieważ umożliwia to wielokrotną optymalizację terapii. Jeśli cel nie zostaje osiągnięty, to należy podjąć rozmowę z chorym na temat stosowania się do zaleceń, przyjmowania leków i działań niepożądanych oraz rozważyć zmianę dotychczasowego dawkowania leków. To samo dotyczy leczenia chorób psychicznych innych niż zaburzenia depresyjne, podobnie jak i innych schorzeń (somatycznych). Cele leczenia powinny być wyraźnie opisane w dokumentacji medycznej i przekazane pacjentowi oraz osobom zaangażowanym w opiekę nad chorym.

Zarys koncepcji przepisywania leków w erze polifarmakoterapii

Podstawowe zasady farmakologii

Jak wspomiano na początku tego artykułu, interakcje między lekami pojawiają się po dołączeniu nowego leku (sprawcy) do innego leku (ofiary) wcześniej stosowanego

u pacjenta. Polegają one na zmianie właściwości, siły i czasu działania dawek leku ofiary. Jak widać, według definicji interakcje lekowe mogą mieć działanie terapeutyczne lub niepożądane, zamierzone lub nieplanowane, ale zawsze zależą one od własności farmakodynamicznych i farmakokinetycznych zastosowanych razem leków. Tak na marginesie – wynika z tego też, że lekarz świadomie lub nieświadomie liczy na terapeutyczne interakcje lekowe zawsze, gdy stosuje jeden z leków w celu leczenia działań niepożądanych innego leku, albo też gdy chce zwiększyć korzystne działanie terapeutyczne drugiego leku.⁷⁹ Artykuł ten zajmuje się tematem zmniejszania ryzyka niezamierzonych i nieprzewidywanych interakcji lekowych i dlatego nie dotyczy interakcji lekowych o znaczeniu terapeutycznym. Biorąc pod uwagę podaną wcześniej definicję interakcji lekowych, poniżej przedstawione są dwa równania, które są niezbędne dla zrozumienia i unikania interakcji lekowych:

Równanie 1 (©Preskorn 2007)

$$\begin{aligned} & \text{Reakcja kliniczna} \\ & = \\ & \text{powinowactwo do receptora i wewnętrzna} \\ & \text{aktywność w miejscu działania} \\ & \text{(farmakodynamika)} \\ & \times \\ & \text{stężenie leku w miejscu działania} \\ & \text{(farmakokinetyka) (WDMU)} \\ & \bullet \text{ Wchłanianie} \\ & \bullet \text{ Dystrybucja} \\ & \bullet \text{ Metabolizm} \\ & \bullet \text{ Usuwanie} \\ & \times \\ & \text{wpływ czynników biologicznych (CWCS)} \\ & \bullet \text{ Czynniki genetyczne} \\ & \bullet \text{ Wiek pacjenta} \\ & \bullet \text{ Choroba (rozpoznanie)} \\ & \bullet \text{ Środowisko (wewnętrzne)} \end{aligned}$$

Równanie 2

$$\text{Stężenie leku} = \frac{\text{Dawka leku}}{\text{Usuwanie leku}}$$

Równanie 1 zawiera trzy zmienne, które określają wpływ leku na organizm pacjenta. Po pierwsze, lek musi działać na swoiste miejsce (pierwsza zmienna w równaniu 1). Dopiero takie działanie może wywoływać określone skutki. Dla wszystkich leków, z wyjątkiem leków stosowanych w zakażeniach, miejscem działania są ludzkie białka o funkcji regulacyjnej, takie jak: receptor, enzym lub pompa odpowiedzialna za transport substancji między komórką a otoczeniem. Przez przyłączenie się do miejsca (miejsca) wiązania lek jest w stanie zmienić stan czynnościowy miejsca do-

celowego i w ten sposób wpłynąć na czynności fizjologiczne organizmu. Zdolność leku do zmieniania stanu czynnościowego danego białka regulacyjnego jest prawdopodobnie mechanizmem leżącym u podstaw jego działania (tj. u podstaw jego własności farmakodynamicznych).

Aby lek mógł zadziałać w oczekiwany sposób, o w miejscu docelowym musi znaleźć się wystarczająca jego ilość, która jest konieczna do wywołania skutków o znaczeniu fizjologicznym. W równaniu 1 druga zmienna dotyczy właśnie tego zagadnienia. Stężenie danego leku w stosunku do profilu powinowactwa wiązania tego leku określa, z jakim miejscem wiązania i w jakim stopniu będzie wiązał się dany lek. W małych stężeniach lek będzie łączył się z miejscem wiązania, do którego ma największe powinowactwo, a jeśli stężenie leku będzie wzrastać, to będzie mógł on wiązać się w większym stopniu z innymi miejscami docelowymi aż do ich pełnego wysycenia. Oznacza to również, że lek zacznie się również wiązać z miejscami o niskim powinowactwie do leku.^{80,81}

Równanie 2 pokazuje, że stężenie leku zależy od dawki, którą pacjent przyjmuje i od zdolności organizmu pacjenta do eliminacji leku z ustroju. Wyjaśnia ono, dlaczego eliminacja leku jest tak samo ważna jak dawkowanie, ponieważ od nich zależy stężenie leku, które wpływa na właściwości, siłę i czas działania leku na organizm pacjenta.

Badania kliniczne są w istocie badaniami nad farmakokinetyką leków w danej populacji. Celem takich badań jest określenie typowej dawki leku, jaką trzeba podać przeciętnemu pacjentowi (pacjent, który w typowy sposób eliminuje lek z organizmu) włączonego do badania klinicznego, aby uzyskać takie stężenie leku, które wywoła odpowiedni efekt w pożądanym miejscu docelowym. Czyli badania wyznaczają dawkę leku, która cechuje się najlepszą skutecznością i jest przy tym bezpieczna oraz dobrze tolerowana przez pacjenta. A zatem druga zmienna z równania 1 określa właściwości farmakokinetyczne leku (lub części leku) i składa się z 4 czynników oznaczonych skrótem WDMU. Litera W oznacza wchłanianie leku do organizmu z miejsca jego podania, D to dystrybucja leku w różnych kompartmentach organizmu (np. w osoczu nazywanym „centralnym kompartmentem”; w tkankach lub głębszych kompartmentach, takich jak mózg), M to metabolizm lub biotransformacja leku do bardziej polarnych substancji, zaś literą U oznaczono usuwanie leku z organizmu.³⁷

Ostatnią zmienną równania 1 tworzą międzyosobniczo zróżnicowane czynniki biologiczne, które mogą zmieniać krzywą dawka leku/reakcja na lek i powodować, że posz-

czególni pacjenci mogą być albo bardziej, albo mniej wrażliwi na działanie leków. Zmienność międzyosobniczą pacjentów (tj. różnice biologiczne między pacjentami) można podsumować skrótem CWCS, który oznacza: czynniki genetyczne, wiek pacjenta, chorobę i środowisko. Czynniki środowiskowe odnoszą się do wewnętrznego środowiska ciała, czyli dotyczą działania leków lub suplementów diety przyjmowanych przez pacjenta. Wszystkie cztery czynniki wpływają na pierwsze dwie zmienne z równania i w ten sposób mogą wyjaśnić, jak siła, czas lub nawet sposób działania określonej dawki leku mogą u danego pacjenta wywołać inny niż zazwyczaj skutek. A zatem interakcje lekowe pojawiają się wtedy, gdy jeden lek (sprawca) zmienia działanie danej dawki innego leku (ofiary) albo przez interakcje farmakodynamiczne, albo na drodze interakcji farmakokinetycznych (tj. pierwsza i druga zmienna w równaniu 1). Taka koncepcja jest pierwotną zasadą, która leży u podstaw interakcji lekowych i pozostałej części tej pracy.

Czy w psychiatrii można stosować racjonalną polifarmakoterapię?

Stosowanie w sensowny sposób kilku leków jednocześnie wymaga od lekarza każdej specjalności niezbędnej wiedzy. Taki lekarz musi być w stanie odpowiedzieć na następujące pytania:

1. Dlaczego stosuje więcej niż jeden lek?
2. Czy zastosowane leki wchodzą ze sobą w interakcje?
3. Jeśli tak, to jakie są dane na temat bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności łączenia tych leków?

W tabeli 10 przedstawiono pięć głównych przyczyn stosowania polifarmakoterapii.⁷⁹ Pierwszy powód jest najbardziej oczywisty, ponieważ pacjent może cierpieć na więcej niż jedną chorobę i wymagać podawania jednego albo kilku leków w celu terapii poszczególnych schorzeń. W tej sytuacji lekarz nie planuje wystąpienia interakcji lekowych, jednak mogą się one ujawnić, ponieważ leki współdziałają według mechanizmów farmakodynamicznych i farmakokinetycznych, a nie według wskazań terapeutycznych. Dlatego przy zalecaniu leków psychotropowych lekarz musi wiedzieć, jakie leki przyjmuje pacjent i wszystkie uwzględnić podczas planowania terapii.

Drugi powód stosowania kilku leków u jednego pacjenta ma szczególne znaczenie w psychiatrii.⁷⁹ Choroby psychiczne, takie jak zaburzenia afektywne dwubiegunowe i zaburzenia schizofreniczne, charakteryzują się złożonymi zespołami objawów, które mają podczas choroby zmienne nasilenie i charakter. To powoduje, że w zależności od fazy chorobowej pacjent może wymagać stosowania różnych leków. Leki normotymiczne (np. lit) są

podstawowymi lekami, jakie stosuje się w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. U wielu chorych może jednak zająć potrzeba zastosowania w różnych fazach choroby innych leków: przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych lub przeciwłękowych, a nawet kilku leków normotymicznych jednocześnie. Z podobną sytuacją mamy do czynienia u chorych na padaczkę, ponieważ u wielu z nich udaje się uzyskać optymalną kontrolę napadów przy jednoczesnym stosowaniu kilku leków przeciwpadaczkowych.⁸²

Pozostałe przyczyny stosowania polifarmakoterapii, które wymieniono w tabeli 10, mają charakter zaplanowanych interakcji lekowych niezależnie od tego, czy lekarz zlecający miał tego świadomość, czy nie.⁷⁹ Jeśli jeden lek osłabia, wzmacnia lub przyspiesza początek działania drugiego leku to oznacza to, że według definicji zachodzi interakcja między tymi lekami. Idealną sytuacją dla zastosowania leków w takich celach jest wykorzystanie ich w chorobie o poznanej patofizjologii i wtedy, gdy wiemy, jaki wpływ na patofizjologię choroby mają stosowane leki. Przykładem takiego schorzenia może być choroba Parkinsona (patrz tabela 11).⁷⁹

Mechanizmy patofizjologiczne chorób psychicznych nie są dobrze poznane, zatem nie jest również w pełni poznany wpływ leków na ich patofizjologię. Niemniej jednak tabela 12 zawiera szereg informacji na temat właściwości leków psychotropowych. Można ją wykorzystać w celu sensownego stosowania kilku leków psychotropowych jednocześnie, co pozwoli osiągnąć trzy cele wymienione w tabeli 10.⁷⁹

Co jeszcze należy uwzględnić oprócz leków psychotropowych: kompletny plan leczenia

Zlecając leki psychotropowe, lekarz musi brać pod uwagę wszystkie leki aktualnie stosowane przez pacjenta, obejmuje to również: leki dostępne bez recepty, narkotyki, produkty ziołowe, a nawet suplementy diety. Na przykład ibuprofen – lek przeciwbólowy dostępny bez recepty – może w połączeniu z litem spowodować groźne dla życia zwiększenie stężenia litu w surowicy, ponieważ zaburza jego usuwanie z organizmu przez wpływ na kanalikowe wchłanianie zwrotne w nerkach.⁸³

Leki psychotropowe w połączeniu z narkotykami mogą przedłużyć ich działanie

TABELA 10
Pięć wskazań do stosowania polifarmakoterapii⁷⁹

1. Leczenie współwystępujących zaburzeń
2. Leczenie ostrej fazy choroby
3. Leczenie działań niepożądanych
4. Potencjalizacja działania leku podstawowego w celu osiągnięcia pożądanego efektu
5. Przyspieszenie wystąpienia pożądanego efektu

Przedrukowano za zgodą ©Preskorn.

Preskorn SH, Flockhart D. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

TABELA 11
Choroba Parkinsona jako model racjonalnego stosowania leczenia skojarzonego⁷⁹

| Leczenie | Skutek |
|--|---|
| L-Dopa | Zwiększa syntezę dopaminy w OUN |
| L-Dopa + karbidopa | Karbidopa hamuje aktywność obwodowej dekarboksylazy, co zmniejsza dawkę L-dopy potrzebną do zwiększenia syntezy dopaminy w OUN (typ*: fk) |
| L-Dopa/karbidopa + inhibitor wychwyty zwrotnego dopaminy (np. bupropion, amantadyna) | Drugi lek potencjalizuje działanie uwalnianej w OUN dopaminy (typ*: fk) |
| L-Dopa/karbidopa + L-deprenyl | L-deprenyl zwiększa syntezę dopaminy w OUN i hamuje jej rozpad (typ*: fk) |
| L-Dopa/karbidopa + bromokryptyna | Bromokryptyna i inni agoniści receptorów D ₂ , zwiększając ośrodkowe działanie dopaminy przez bezpośrednie działanie agonistyczne na receptory dopaminowe (typ*: fd) |

*Typ interakcji: fk – farmakokinetyczna, fd – farmakodynamiczna

Przedrukowano za zgodą ©Preskorn.

Preskorn SH, Flockhart D. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

na drodze hamowania enzymów odpowiedzialnych za eliminację substancji psychoaktywnych z organizmu. Dziurawiec w istotny sposób indukuje izoenzym CYP3A i może przyspieszyć proces usuwania z organizmu wielu leków stosowanych w tym samym czasie.^{84,85}

Palenie tytoniu może przyspieszać metabolizm leków takich jak klozapina i olanzapina, ponieważ są one metabolizowane przez izoenzym CYP1A2, który jest indukowany przez palenie tytoniu.⁸⁶ A zatem lekarz musi holistycznie patrzeć na pacjenta i starać się zrozumieć lub przewidzieć skutki zastosowania polifarmakoterapii.

Dodatkowe okoliczności wpływające na ujawnianie się interakcji między lekami w psychiatrii

Określenie „interakcja lekowa” często przywołuje wyobrażenia o nagłych, katastrofalnych lub nawet śmiertelnych w skutkach zdarzeniach. Jeśli więc może się tak zdarzyć,

to podkreśla to, jak ważne jest zapobieganie takim sytuacjom. Interakcje lekowe mogą ujawniać się w praktycznie w każdej postaci, w tym jako pogorszenie już leczonej choroby lub ujawnienie się nowego schorzenia. Takie zamaskowane interakcje lekowe mogą więc, jak na ironię losu prowadzić do zwiększenia liczby stosowanych leków w celu wyleczenia choroby, która się zaostrzyła lub właśnie ujawniła.

Wszystkie leki z wyjątkiem leków przeciwwirusowych są stosowane w celu wywołania zmian fizjologicznych w organizmie człowieka.⁸⁷ Zmiany czynności fizjologicznych organizmu mogą ujawniać się w dowolny sposób. Dlatego lekarz powinien pamiętać, że stan pacjenta może nie poprawiać się raczej z powodu zastosowanego leczenia niż dlatego, że leki nie działają.²⁶

Zrozumienie i rozpoznawanie interakcji leków psychotropowych jest prawdopodobnie trudniejsze niż w przypadku innych leków. Leki psychotropowe działają na mózg

i jego skomplikowane funkcje (tab. 13).⁸⁸ Ciało przeciętnego dorosłego człowieka składa się z około 10-20 miliardów komórek, które tworzą zależne od siebie i zintegrowane układy. W ludzkim mózgu wykryto 75 neuroprzekazników. Liczba ta może podwoić się w ciągu następnych 10 lat z uwagi na rozwój badań nad ludzkim genomem. Każdemu znanemu aktualnie neuroprzekaznikowi odpowiada 2-17 podtypów receptorów. A zatem ludzki mózg może zawierać tysiące receptorów, które są głównym docelowym miejscem działania leków. Istnieją również różne enzymy biorące udział w syntezie i degradacji neuroprzekazników, różne typy pomp odpowiedzialnych za transport substancji między komórką i różne sposoby magazynowania neuroprzekazników. Wszystkie przed chwilą wymienione białka regulatorowe mogą być celem działania leków. Tak więc aktualnie stosowane leki mogą oddziaływać na drodze mechanizmów farmakodynamicznych, które obecnie nie są jeszcze poznane ani możliwe do przewidzenia.²⁶ Wykrycie interakcji między lekami jest uzależnione od lekarza i jego starannej oceny stanu pacjenta podczas stosowania leków.

Ponieważ celem działania leków psychotropowych jest w zasadzie mózg, to ich działania niepożądane będą dotyczyły w większym stopniu mózgu, a nie innych układów. Wynikiem interakcji lekowych mogą być zmiany w myśleniu, ocenie rzeczywistości, kontroli nad emocjami, relacjach międzyludzkich i funkcjach pamięciowych. Lekarz, który stosuje leki psychotropowe, musi jednocześnie dobrze znać się na psychofarmakologii i być dobrym diagnostą klinicznym oraz musi pamiętać, że zmiany czynności ludzkiego mózgu mogą częściej wynikać z tego, że pacjent przyjmuje leki, niż z tego, że ich nie przyjmuje. Dalsza dyskusja na ten temat jeszcze bardziej podkreśla ograniczenia tej pracy i wszystkich systemów zbierania informacji w psychofarmakologii. Obecnie jest jeszcze wiele do wyjaśnienia w tym zakresie. Doraźnym celem tego artykułu jest podsumowanie aktualnej wiedzy na ten temat oraz zdefiniowanie właściwych standardów medycznych dotyczących unikania nieplanowanych interakcji lekowych.

TABELA 12

Kryteria racjonalnego stosowania leczenia skojarzonego w psychiatrii⁷⁹

1. Pewność, że określone leczenie skojarzone korzystnie wpływa na patofizjologię lub etiopatogenezę choroby
2. W piśmiennictwie znajdują się wiarygodne dane, że dana kombinacja jest skuteczniejsza oraz korzystna z ekonomicznego punktu widzenia, w porównaniu z monoterapią
3. Leczenie skojarzone nie jest związane z istotnie większym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych lub powikłań, niż monoterapia
 - leki nie powinny charakteryzować się wąskim zakresem terapeutycznym
 - leki nie powinny charakteryzować się niekorzystnym profilem tolerancji
4. Nie mogą występować między lekami interakcje ani farmakokinetyczne ani farmakodynamiczne
5. Należy stosować leki o mechanizmach działania, które mogą współdziałać w sposób zwiększający prawdopodobieństwo wystąpienia pożądanego efektu
6. Leki powinny mieć tylko jeden mechanizm działania
7. Leki nie powinny mieć szerokiego działania na różne układy
8. Leki nie powinny mieć takiego samego mechanizmu działania
9. Leki nie powinny mieć przeciwstawnych mechanizmów działania
10. Każdy z leków powinien charakteryzować się prostym metabolizmem
11. Każdy z leków powinien mieć średniej długości okres połowicznego rozpadu
12. Każdy z leków powinien charakteryzować się farmakokinetyką liniową

Przedrukowano za zgodą ©Preskorn.

Preskorn SH, Flockhart D. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

TABELA 13

Ludzki mózg⁸⁸

- 10-20 miliardów komórek
- 75 znanych substancji neuroprzekaznikowych*
- Enzymy
- Mechanizmy związane z transportem, magazynowaniem i uwalnianiem neuroprzekazników
- 2-17 podtypów receptorów
- Układy wtórnych przekazników
- Kanały jonowe

*Liczba ta stale wzrasta, gdyż wraz z rozwojem biologii molekularnej odkrywane są nowe neuroprzekazniki

Przedrukowano za zgodą ©Preskorn.

Preskorn SH, Flockhart D. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

Właściwe monitorowanie terapeutycznych stężeń leków

Jak już wcześniej wspomniano, równanie 2 informuje o tym, że stężenie leku zależy od zastosowanej dawki i szybkości jego eliminacji. Taką zależność można przeformułować w następujący sposób:

$$\text{Eliminacja leku} = \text{Dawka leku} / \text{Stężenie leku}$$

Jeśli lekarz ma pewność, że pacjent przyjmuje lek zgodnie z zaleceniami (tj. pacjent stosuje się do zaleceń), to zbadanie stężenia leku pozwala na ocenę procesu jego eliminacji przez organizm chorego. U niektórych pacjentów oczyszczanie organizmu z leku może zachodzić szybciej lub wolniej niż zwykle. Biorąc to pod uwagę, należy odpowiednio dostosować dawkowanie leku, tak aby jego stężenie utrzymywało się w zakresie zalecanym przez badania rejestracyjne leku. Dopiero wtedy można spodziewać się optymalnej reakcji na lek. A zatem celem monitorowania leczenia nie jest prosta informacja o tym, czy stężenie leku, który pacjent przyjmuje, mieści się w zakresie terapeutycznym, czy nie, ale wiedza na temat możliwości eliminacji leku przez organizm pacjenta. Jeśli szybkość eliminacji leku u danej osoby jest inna niż zwykle, to monitorowanie terapeutycznych stężeń leków daje racjonalne podstawy do ustalenia, jaki rodzaj zmiany w dawkowaniu jest potrzebny, aby zrównoważyć niestandardową szybkość usuwania leku z organizmu.

Kluczowe znaczenie ma zrozumienie i unikanie niekorzystnych skutków dołączenia do kuracji nowego leku, który posiada zdolność do pobudzania lub hamowania enzymów odpowiedzialnych za eliminację leku ofiary. Nasilenie procesów usuwania leku ofiary powoduje, że jego stężenie obniża się poniżej poziomu terapeutycznego i w konsekwencji powoduje, że jest on albo nieskuteczny, albo pojawiają się objawy odstawienne.⁸⁹ Natomiast zahamowanie eliminacji leku ofiary może podwyższyć jego stężenie w organizmie pacjenta i spowodować wzrost częstości oraz nasilenia działań niepożądanych zależnych od dawki. Przykładem takich działań niepożądanych mogą być: zespół pozapiramidowy w przypadku klasycznych leków przeciwpsychotycznych i zagrażające życiu zatrucie w przypadku trójpięściennych leków przeciwdepresyjnych.

Na rycinie 4 przedstawiono przebieg interakcji farmakokinetycznych, w których mechanizmie pośredniczy zahamowanie lub pobudzenie czynności enzymów CYP.^{26,89,90} Wyjaśnienie ciągu wydarzeń przedstawiono w części artykułu opisującej interakcje leków psychotropowych, w których pośredniczą enzymy CYP.

Interakcje a czas leczenia

Leki mogą powodować interakcje, dopóki same działają na ustrój lub dopóki efekty ich działania mają wpływ na organizm pacjenta. A więc interakcje lekowe mogą się ujawniać w czasie od kilku dni do nawet kilku miesięcy od zakończenia przyjmowania jednego z leków będących przyczyną ich powstania.

Taką właśnie sytuację przedstawia rycina 5. Pokazano na niej wyniki badania oceniającego wpływ fluoksetyny na metabolizm dezypraminy, która jest modelowym substratem dla CYP2D6.⁹¹ W badaniu wzięły udział osoby z genetycznie uwarunkowanym, prawidłowym metabolizmem CYP2D6 (>90% populacji). Na początku badania uczestnicy otrzymywali 50 mg dezypraminy przez 7 dni w celu uzyskania stacjonarnego stężenia leku w osoczu. W 8 dniu badania do leczenia dołączono dodatkowo 20 mg fluoksetyny. Okazało się, że chociaż nie zmieniano dawki dezypraminy, to jej stężenie wzrosło ponad czterokrotnie w ciągu następnych 3 tygodni, ponieważ fluoksetyna i jej aktywny metabolit – norfluoksetyna, skumulowały się w organizmie i doprowadziły do zahamowania aktywności CYP2D6. W tym przypadku zahamowanie aktywności CYP2D6 spowodowało zmniejszenie eliminacji dezypraminy (równanie 2) i wzrost jej stężenia w oso-

czu, mimo że nie zmieniano dawkowania tego leku.

W 28 dniu badania zakończono podawanie fluoksetyny, ale nadal kontynuowano podawanie dezypraminy w takiej samej dawce. W ciągu następnych 3 tygodni stężenie dezypraminy zmniejszyło się, ponieważ fluoksetyna i norfluoksetyna zostały usunięte z organizmu i przestały hamować CYP2D6. Niemniej jednak nawet po 3 tygodniach od zakończenia przyjmowania fluoksetyny stężenie dezypraminy w osoczu badanych osób było dwukrotnie większe niż przed włączeniem fluoksetyny, ponieważ aktywność CYP2D6 była cały czas hamowana przez norfluoksetynę, która była nadal obecna w organizmie uczestników badania. Sekwencja zdarzeń, jaką zaobserwowano w trakcie badania, wynika z okresu półtrwania fluoksetyny i norfluoksetyny, który u młodych zdrowych osób (czyli takich, jakie brały udział w tym badaniu) wynosi odpowiednio 2-4 i 7-15 dni.

RYCINA 4

Jak wiedza na temat enzymów CYP ułatwia zrozumienie interakcji farmakokinetycznych^{26,90}



* może hamować lub nasilać działanie

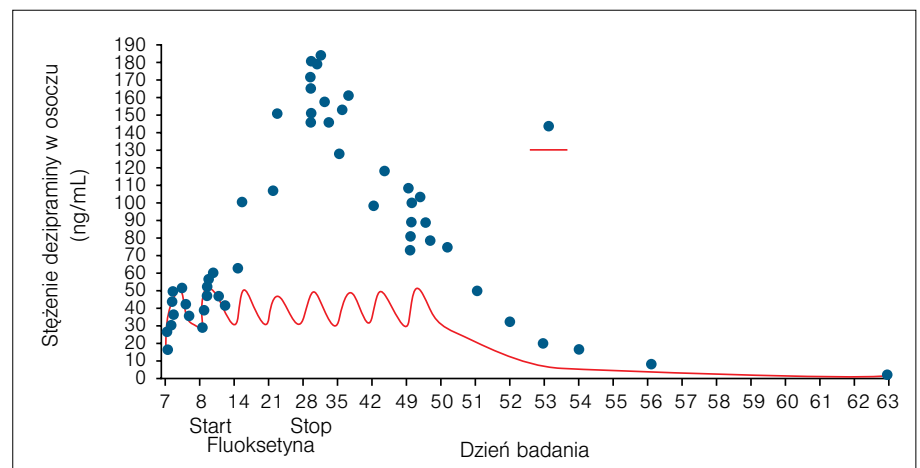
CYP – cytochrom P450.

Przedrukowano za zgodą ©Preskorn.

Preskorn SH, Flockhart D. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

RYCINA 5

Zależność interakcji od czasu leczenia: wpływ fluoksetyny na CYP 2D6 i stężenie dezypraminy w osoczu⁹¹



CYP – cytochrom P450.

Przedrukowano za zgodą ©Preskorn.

Preskorn SH, Flockhart D. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

Warto zauważyć, że przeciętny okres półtrwania norfluoksetyny u zdrowych osób powyżej 65 r.ż. wynosi ponad 3 tygodnie. Oznacza to, że dojsię do stacjonarnego stężenia norfluoksetyny w osoczu u osób w podeszłym wieku zajmuje średnio 4 miesiące od momentu rozpoczęcia terapii, a pełna eliminacja leku z ich organizmu po zakończeniu leczenia trwa również 4 miesiące.⁹²

Chociaż wyniki tego badania,⁹¹ które przedstawiono w postaci wykresu na rycinie 5 opisują tylko wpływ fluoksetyny na CYP2D6, to można uznać, że obrazują one zasadniczy sposób działania leku sprawcy (np. fluoksetyny) dołączonego do terapii na lek ofiarę (np. dezypraminę). Wykres pokazuje, że działanie na lek ofiarę może nasilać się przez okres kilku tygodni od momentu dołączenia leku sprawcy i utrzymywać się przez kilka tygodni po jego odstawieniu.

Czasami takie działanie, tak jak w przypadku fluoksetyny jest spowodowane długim okresem półtrwania leku sprawcy w organizmie pacjenta. W innej sytuacji przyczyną tego rodzaju interakcji mogą być

odległe skutki działania leku sprawcy, które utrzymują się jeszcze długo po eliminacji leku sprawcy z ustroju. Przykładem tej drugiej sytuacji jest działanie klasycznych inhibitorów MAO. Klasyczne inhibitory MAO powodują nieodwracalne zahamowanie aktywności monoaminoooksydazy i dlatego po zakończeniu terapii tymi lekami aktywność monoaminoooksydazy powróci do normy dopiero po zsyntetyzowaniu przez komórkę nowego enzymu.³⁷ A zatem po przerwaniu takiej terapii lekarz przed włączeniem leku nasilającego przekąźnictwo noradrenergiczne i serotoninericzne powinien odczekać ponad 2 tygodnie. Ma to na celu zminimalizowanie ryzyka wywołania przełomu nadciśnieniowego w przypadku agonisty noradrenaliny lub zespołu serotoninowego w przypadku agonisty serotoniny. Podobnie jest z lekami indukującymi enzymy, które choć działają bezpośrednio na enzym, to maksymalny efekt ich działania pojawia się dopiero po pewnym czasie, niezbędnym do ustalenia nowego stacjonarnego poziomu enzymu, który jest wytwarzany w odpowie-

dzi na zwiększoną syntezę białka. Z tego samego powodu przez kilka tygodni po zakończeniu podawania leku, który spowodował indukcję enzymów, można zaobserwować przyspieszoną eliminację zależną od tych enzymów. Takie opóźnienie początku i końca działania leku nie ogranicza się tylko do mechanizmów interakcji farmakokinetycznych, o czym świadczy przykład zahamowania aktywności monoaminoooksydazy (co jest interakcją na poziomie farmakodynamicznym), ale może przekładać się na wszystkie interakcje, w których efekt działania leku sprawcy utrzymuje się przez dłuższy czas po odstawieniu tego leku (np. nadwrażliwość lub osłabienie wrażliwości receptora).

Jak unikać interakcji między lekami

Tabela 14 przedstawia spis ważniejszych zasad dotyczących sposobów zmniejszania ryzyka wystąpienia interakcji lekowych. W następnych tabelach podsumowano wiedzę na temat interakcji lekowych według ich mechanizmów farmakodynamicznych i farmakokinetycznych.

Interakcje lekowe na poziomie farmakodynamicznym

Leki, które są dostępne na rynku, zostały przed rejestracją zbadane głównie w zakresie swoich wskazań terapeutycznych. Interakcje lekowe zachodzą jednak na poziomie farmakodynamicznym i farmakokinetycznym. Ponadto leki są często stosowane we wskazaniach innych niż te zarejestrowane przez producenta. Na przykład większość leków z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny było pierwotnie zarejestrowanych do leczenia depresji, ale kilka z nich uzyskało później rejestrację do leczenia różnego rodzaju zaburzeń lękowych. Podobnie niektóre z atypowych leków przeciwpsychotycznych są zarejestrowane do leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej (np. kwetiapina) lub jako leczenie wspomagające w leczeniu dużej depresji (np. aripiprazol). Tabele dotyczące interakcji lekowych, które można znaleźć w tej pracy, uwzględniają powyższe kwestie i przedstawiają interakcje zachodzące między lekami z perspektywy mechanizmów farmakodynamicznych i farmakokinetycznych, a nie ze względu na rodzaj zarejestrowanych wskazań dla poszczególnych leków.

Tabela 7 zawiera listę leków psychotropowych, sklasyfikowanych według głównego mechanizmu działania leku.⁹³ W tabeli 16^{72,73} przedstawiono różne interakcje lekowe, które zachodzą w mechanizmach farmakodynamicznych. Rodzaj mechanizmu został opisany w tabeli 15.^{36,94} Wykorzystując obydwie tabele, można określić rodzaj potencjalnej in-

TABELA 14

Podstawowe zasady unikania interakcji lekowych*

- Poznaj i stosuj zasady dobrej praktyki klinicznej
- Unikaj stosowania leków działających na wiele punktów uchwytu, które wpływają na układy niemające znaczenia w etiopatogenezie lezonego zaburzenia
- W postępowaniu kieruj się raczej logiką niż wiedzą pamięciową lub metodą wykluczeń
- Śledź na bieżąco dostępne piśmiennictwo, używaj programów komputerowych
- W przypadku wątpliwości rozpoczynaj leczenie od małych dawek, zwiększaj dawkę powoli
- Obserwuj chorych pod kątem występowania działań niepożądanych i powikłań
- Przewiduj interakcje i zapobiegaj im. Gdy jest to możliwe, unikaj stosowania:
 - silnych inhibitorów/induktorów
 - leków o wąskim indeksie terapeutycznym
- Gdy jest to możliwe, wybieraj leki o małym ryzyku wywołania interakcji
- Gdy jest to możliwe, wybieraj leki o różnych szlakach metabolizmu i eliminacji

*Pamiętaj, że działania niepożądane wielu leków psychotropowych mogą być podobne do niektórych objawów chorobowych. Niektórzy pacjenci mogą czuć się źle z powodu stosowanego leczenia farmakologicznego, a nie mimo jego stosowania.

Przedrukowano za zgodą ©Preskorn.

Preskorn SH, Flockhart D. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

TABELA 15

Potencjalne mechanizmy leżące u podstaw występowania farmakodynamicznych interakcji lekowych⁹³

- Wiązanie leków z białkami*
- Enzymy I fazy
- Metabolizm przez enzymy CYP lub poza układem CYP
- Enzymy II fazy
- Transportery ABC
- Receptory jądrowe

*Mechanizm ten, chociaż mocno zakorzeniony w umysłach lekarzy, rzadko jest przyczyną istotnych klinicznie interakcji lekowych – patrz objaśnienia w artykule.

CYP – cytochrom P450, ABC – kasetą wiążącą adenosynotrójfosforan (ATP)

Przedrukowano za zgodą ©Preskorn.

Preskorn SH, Flockhart D. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

terakcji, która pojawia się po łącznym zastosowaniu dwu lub więcej leków z tabeli 7.^{72,73}

Wiele leków psychotropowych, w tym niektóre leki przeciwdepresyjne i atypowe leki przeciwpyszotyczne, posiada kilka mechanizmów działania, które ujawniają się w zależności od zastosowanych dawek leku. Dlatego w tabeli 2 oraz tabelach 7-9 przedstawiono złożony mechanizm działania najczęściej stosowanych leków psychotropowych. W tych tabelach wartością 1 oznaczono miejsce, do którego dany lek ma największe powinowactwo. Natomiast względne powinowactwo leku do innych miejsc wiązania zostało obliczone przez podzielenie powinowactwa leku do drugorzędowego miejsca (lub miejsc) wiązania przez powinowactwo leku do miejsca, z którym wiąże się najsilniej. W ten sposób wyliczono wskaźnik, który pokazuje, ile musi wzrosnąć stężenie danego leku względem stężenia leku w miejscu największego powinowactwa, aby mógł on związać się z miejscami, do których ma mniejsze powinowactwo. Na przykład kwetiapina wiąże się najłatwiej z receptorem adrenergicznym α -1 i prawie w takim samym stopniu z receptorem histaminowym (H_1). Aby kwetiapina związała się z receptorem D_2 , konieczne jest jednak 23-krotne zwiększenie jej dawki (tab. 2). To wyjaśnia, dlaczego ma-

łe dawki kwetiapiny można stosować w celach sedatywnych i dlatego większe dawki tego leku działają przeciwpyszotycznie. Z tego samego powodu kwetiapina może powodować takie same interakcje farmakodynamiczne jak inny silny antagonist receptoru H_1 , nawet jeśli w takiej interakcji uczestniczą takie leki, które nie mają żadnego działania przeciwpyszotycznego.

Czytelnik może wykorzystać tabelę 2 oraz tabelę 7-9 do oceny, czy któryś z licznych mechanizmów działania leku może wywołać interakcje farmakodynamiczne w innym niż zasadniczy mechanizm terapeutyczny (które wymieniono w tabeli 16). Informacje za-

TABELA 16

Ważniejsze farmakodynamiczne interakcje lekowe w zależności od mechanizmu działania^{72,73}

Acetylocholina

Antagoniści receptorów muskarynowych

- Łagodzą, a czasami powodują całkowite ustąpienie objawów pozapiramidowych wywołanych przez nadmierną blokadę receptorów D_2
- Mogą hamować działanie inhibitorów cholinesterazy poprawiających pamięć w przypadku chorób z otępieniem, np. z chorobą Alzheimera
- Spowalniają opróżnianie żołądka, co skutkuje upośledzeniem wchłaniania acetaminofenu

Inhibitory cholinesterazy

- Efekt działania przeciwny do antagonistów receptorów muskarynowych. (patrz wyżej).

Aminy biogenne (wpływ na układy dopaminergiczny, noradrenergiczny i serotonergiczny)

Inhibitory O-metylotransferazy katecholowej

- Wzmagają działanie innych leków zwiększających stężenie D, NA i 5-HT w szczeliny synaptycznej
- Mogą teoretycznie zwiększać prawdopodobieństwo i nasilenie przełomu nadciśnieniowego i zespołu serotoninowego
- Hamują działanie leków blokujących specyficzne receptory dopaminergiczne, noradrenergiczne i serotonergiczne

Inhibitory monoaminooksydazy

- Wzmagają działanie innych leków zwiększających stężenie D, NA i 5-HT w szczeliny synaptycznej. Mogą być przyczyną wystąpienia przełomu nadciśnieniowego i zespołu serotoninowego w przypadku jednoczesnego stosowania z lekami działającymi agonistycznie na ośrodkowe układy noradrenergiczny i serotonergiczny
- Potencjalizują i przedłużają czas działania agonistów dopaminy przy leczeniu choroby Parkinsona
- Mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia i nasilenie dyskinez, pobudzenia, hiperkinez i psychoz z pobudzeniem indukowanych przez agonistów dopaminy
- Hamują działania leków blokujących specyficzne receptory dopaminergiczne, noradrenergiczne i serotonergiczne

Leki nasilające uwalnianie amin biogennych

- Mogą wzmacniać działanie innych leków (ICOMT, IMAO) zwiększających stężenie D, NA i 5-HT w szczeliny synaptycznej. Mogą być przyczyną wystąpienia przełomu nadciśnieniowego i zespołu serotoninowego w przypadku jednoczesnego stosowania z lekami działającymi agonistycznie na ośrodkowe układy noradrenergiczny i serotonergiczny
- Potencjalizują i przedłużają czas działania agonistów dopaminy przy leczeniu choroby Parkinsona

- Mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia i nasilenie dyskinez, pobudzenia, hiperkinez i psychoz z pobudzeniem indukowanych przez agonistów dopaminy
- Hamują działanie leków blokujących swoiście receptory dopaminowe, noradrenergiczne i serotoninowe

Dopamina (D)

Agoniści układu dopaminergicznego (jako całości)

- Mogą zmniejszać nasilenie objawów choroby Parkinsona
 - Mogą powodować dyskinezy, pobudzenie, hiperkinezy i psychozy
- Powyższe skutki działania agonistycznego mogą być bardziej nasilone w przypadku stosowania innych agonistów D i są mniej nasilone przy stosowaniu antagonistów D.

Agoniści receptorów D_2

- Mogą zmniejszać nasilenie objawów choroby Parkinsona
- Mogą powodować dyskinezy, pobudzenie, hiperkinezy i psychozy
- Mogą zaostrzać dyskinezy w takich chorobach jak choroba Parkinsona

Powyższe skutki działania agonistycznego mogą być bardziej nasilone w przypadku stosowania innych agonistów D i są mniej nasilone przy stosowaniu antagonistów D

Inhibitory wychwyty zwrotnego dopaminy

- Mogą zmniejszać nasilenie objawów choroby Parkinsona
 - Mogą powodować dyskinezy, pobudzenie, hiperkinezy i psychozy
- Powyższe skutki działania agonistycznego mogą być bardziej nasilone w przypadku stosowania innych agonistów D i są mniej nasilone przy stosowaniu antagonistów D

Inhibitory dekarboksylazy DOPA

- Zmniejszają przekształcanie L-dopa w D na obwodzie, tak więc zwiększają dostępność tych substancji w mózgu, co zwiększa ośrodkowe działanie agonistyczne w stosunku do układu dopaminergicznego

Selektywni antagoniści receptorów D_2

- Mogą być przyczyną wystąpienia objawów pozapiramidowych, włącznie z parkinsonizmem
- Mogą zaostrzać objawy choroby Parkinsona
- Mogą zmniejszać nasilenie dyskinez w takich chorobach jak płasawica Huntingtona, a także zmniejszają nasilenie objawów psychotycznych obserwowanych w niektórych innych chorobach
- Mogą zmniejszać nasilenie pobudzenia i hiperkinez spowodowanych przez agonistów D

Częściowi agoniści receptorów D_2

- Zmniejszają ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych, z parkinsonizmem włącznie

TABELA 16

Ważniejsze farmakodynamiczne interakcje lekowe w zależności od mechanizmu działania^{72,73} (cd)

- Zmniejszają ryzyko zaostrzeń objawów choroby Parkinsona i wystąpienia bradykinezy obserwowanych w przypadku innych chorób przebiegających z otępieniem, takich jak choroba Alzheimera
- Mogą wywierać różnorodny wpływ na dyskinezy w takich zaburzeniach jak płasawica Huntingtona
- Mogą zmniejszać nasilenie psychoz występujących w przebiegu niektórych zaburzeń
- Powinny zmniejszać pobudzenie i hiperkinezy spowodowane przez agonistów D

Alkohol etylowy

Upośledzenie funkcji OUN spowodowane działaniem etanolu może nasilać się wraz ze stosowaniem niektórych leków z różnych mechanistycznych grup, między innymi:

- Leków nasilających przekazywanie GABA-ergiczne w mózgu
- Leków blokujących ośrodkowe receptory H_1
- Opiatów

GABA

Barbiturany, leki o działaniu podobnym do barbituranów

Agoniści miejsca wiązania benzodiazepin

Inhibitory transaminazy GABA i leki indukujące dekarboksylazę kwasu glutaminowego

Leki stymulujące pozapęchryzyczne wydzielanie GABA

Upośledzenie funkcji OUN spowodowane działaniem etanolu może nasilać się wraz ze stosowaniem niektórych leków z różnych mechanistycznych grup, między innymi:

- Innych leków pobudzających wydzielanie GABA w mózgu
- Leków blokujących ośrodkowe receptory H_1
- Opiatów, etanolu
- Leków o działaniu podobnym do barbituranów (Patrz wyżej: barbiturany)
- Agonistów miejsca wiązania benzodiazepin (Patrz wyżej: barbiturany)
- Leków o działaniu podobnym do benzodiazepin (Patrz wyżej: barbiturany)
- Inhibitorów transaminazy GABA i środków zwiększających aktywność dekarboksylazy kwasu glutaminowego (Patrz wyżej: barbiturany)
- Leków pobudzających pozapęchryzyczne wydzielanie GABA (Patrz wyżej: barbiturany)

Histamina

Antagoniści receptorów H_1 (ośrodkowych)

Sedacja związana z ośrodkowym działaniem antagonistycznym na receptory H_1 może być wzmagana przez:

- Leków pobudzających wydzielanie GABA w mózgu
- Etanol, opiaty

Blokery kanałów jonowych

Istnieje obawa, że leki hamujące działanie kanałów jonowych mogą mieć sumujące się lub synergistyczne działanie prowadzące do przedłużenia czasu przewodzenia wewnątrzsercowego lub do wystąpienia napadów drgawkowych. Działania te są teoretycznie możliwe, jednak nie zostały formalnie zbadane, gdyż ocena taka wiązałaby się z potencjalnym ryzykiem wystąpienia powyższych powikłań, ale niektóre instytucje nadzorujące rynek farmaceutyczny polecają umieszczanie w materiałach dotyczących leków ostrzeżenie przed ich stosowaniem w leczeniu skojarzonym.

Noradrenalina

Antagoniści receptorów α_1

W mechanizmie tym może dochodzić do zmniejszenia obwodowego oporu naczyniowego, w wyniku czego może wystąpić hipotensja, w szczególności ortostatyczne spadki ciśnienia. Tak więc leki psychotropowe i stosowane w neurologii wykazujące taki mechanizm działania mogą wzmagać działanie obniżające ciśnienie tętnicze wielu leków hipotensyjnych, takich jak agonistów α_2 , inhibitorów konwertazy angiotensyny, β -blokerów, inhibitorów kanałów wapniowych i leków moczopędnych.

Agoniści receptorów α_2

W mechanizmie tym zmniejsza się wydzielanie noradrenaliny do szczeliny synaptycznej. Środki o takim działaniu były początkowo stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Nagłe odwrócenie tego działania, zarówno przy gwałtownym odstawieniu takich leków, jak klonidyna lub w wyniku podania antagonistów receptora α_2 może prowadzić do istotnego klinicznie zwiększenia ciśnienia tętniczego.

- Mirtazapina jest antagonistą receptora α_2 adrenergicznego
- Ponieważ agoniści receptorów α_2 -adrenergicznego zmniejszają uwalnianie noradrenaliny, to można oczekiwać, że mogą działać antagonistycznie z lekami psychotropowymi i stosowanymi w neurologii, które hamują wychwyty zwrotne noradrenaliny i IMAO.

Antagoniści receptorów α_2

Działanie i interakcje są przeciwstawne do agonistów receptorów α_2 .

Inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny

- Działanie tych leków może być hamowane przez agonistów receptorów α_2 adrenergicznych (np. klonidynę) i może być wzmagane przez antagonistów receptorów α_2 adrenergicznych (np. mirtazapinę)
- W mechanizmie tym może wystąpić umiarkowane zwiększenie ciśnienia tętniczego przez zwiększenie napięcia ścian naczyń w wyniku aktywacji układu współczulnego.
- W mechanizmie tym może nasilać się działanie IMAO przez zwiększenie czasu, w którym noradrenalina znajduje się w szczelinie synaptycznej, podczas gdy IMAO zwiększają wewnątrzcytoplazmatyczne magazyny noradrenaliny dostępnej do uwolnienia do synapsy w razie pobudzenia neuronów.

Inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (NA>SE)

Leki te mogą wchodzić w interakcje w każdym z tych mechanizmów. Zobacz: poszczególne części tej tabeli dotyczące poszczególnych mechanizmów działania. Względne nasilenie interakcji w każdym z mechanizmów zależy od stężenia leku we krwi i od siły selektywnego hamowania wychwyty zwrotnego substancji.

Inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (NA>SE) wykazujący również inne mechanizmy działania

Leki te mogą wchodzić w złożone interakcje spowodowane każdym z potencjalnych mechanizmów działania. Względne nasilenie interakcji w każdym z mechanizmów zależy od stężenia leku we krwi, i od nasilenia poszczególnych mechanizmów działania. Patrz tabele odnoszące się do względnej siły wiązania leków z receptorami i poszczególne części tej tabeli dotyczące poszczególnych mechanizmów mogących być przyczyną wystąpienia interakcji lekowych.

Agoniści receptorów opiatowych

Hamowanie funkcji ośrodkowego układu nerwowego, w szczególności depresja ośrodka oddechowego w wyniku przyjmowania opiatów mogą być nasilane przez:

- Leków pobudzających wydzielanie GABA w mózgu
- Leków blokujących ośrodkowe receptory H_1
- Etanol

Receptory 5-HT**Częściowi agoniści receptorów 5-HT_{1A}**

Farmakologia tych leków jest złożona. Receptory te występują zarówno presynaptycznie, jak i postsynaptycznie. Działanie presynaptyczne tych receptorów jest analogiczne jak receptorów α_2 adrenergicznych – mechanizm sprzężenia zwrotnego. Postsynaptycznie działają jako receptory efektorowe. Co więcej, działanie tych receptorów jest uzależnione od wewnątrzsynaptycznego stężenia serotoniny.

W przypadku niskiego stężenia serotoniny środki te działają jak agoniści receptorów 5-HT_{1A}, zmniejszając uwalnianie serotoniny. Przy wysokich stężeniach serotoniny działają jak antagoniści receptorów 5-HT_{1A}. W związku z tym mogą teoretycznie wchodzić w interakcje z innymi lekami wpływającymi na układ serotonergiczny w sposób złożony, nawet paradoksalny. Mogą one:

TABELA 16

Ważniejsze farmakodynamiczne interakcje lekowe w zależności od mechanizmu działania^{72,73} (cd)

- teoretycznie nasilać działanie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, i z tego powodu były stosowane jako jedna z metod potencjalizacji działania przeciwdepresyjnego, ale w jedynym przeprowadzonym badaniu klinicznym z udziałem dużej grupy nie stwierdzono skuteczności tej metody.

Z tego samego powodu teoretycznie istnieje większe ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego w skojarzeniu z inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny lub IMAO.

Agoniści receptorów 5-HT_{1B/D}

Teoretycznie istnieje większe ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego w skojarzeniu z inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny lub IMAO.

Antagoniści receptorów 5-HT₂

Działanie agonistyczne do receptorów 5-HT może być przyczyną wystąpienia zaburzeń snu występujących w przebiegu leczenia przy użyciu inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny. Trazodon blokuje ten receptor i jest powszechnie stosowany w leczeniu zaburzeń snu związanych ze stosowaniem inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny.

Antagoniści receptorów 5-HT_{2A} i D₂

Stosowanie tych leków wiąże się z ryzykiem wystąpienia interakcji w przypadku każdego z tych mechanizmów. Zobacz uwagi przy omawianiu każdego z tych mechanizmów

Antagoniści receptorów 5-HT_{2A} i D₂, wykazujący dużo innych mechanizmów działania

Stosowanie tych leków wiąże się z ryzykiem wystąpienia interakcji w przypadku każdego z mechanizmów. Zobacz uwagi przy omawianiu odpowiednich mechanizmów.

Serotonina**Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny**

Działanie tych leków może być istotnie nasilone przez IMAO, włącznie z indukowaniem piorunującego i potencjalnie śmiertelnego zespołu serotoninowego. Teoretyczne ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego występuje również przy skojarzeniu tych środków z częściowymi agonistami receptorów 5-HT_{1A} i z agonistami 5-HT_{1B/D}. Lit ułatwia uwalnianie serotoniny przez neurony, co może zwiększać działanie serotonergiczne inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny. Serotonina jest neuroprzekaznikiem hamującym aktywność komórek dopaminergicznych, co może odpowiadać za nasilenie drżeń, które mogą wystąpić w trakcie leczenia litem w skojarzeniu z inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny.

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

Patrz komentarze w części inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

Leki o „podwójnym działaniu” – inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (SE>NA)

Patrz komentarze w części: Inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny

D – dopamina, NA – noradrenalina, 5-HT+(receptory) serotoninowe, ICOMT – inhibitory O-metylotransferazy katecholowej, IMAO – inhibitory monoaminooksydazy, OUN – ośrodkowy układ nerwowy, GABA – kwas γ-aminomasłowy, H – histamina, SE – serotonina.

Przedrukowano za zgodą ©Preskorn.

Preskorn SH, Flockhart D. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

mieszczone w tabelach pozwalają na orientacyjne określenie względnego prawdopodobieństwa wystąpienia takiej interakcji. Można je określić na podstawie względnego powinowactwa leku do drugorzędowych miejsc wiązania oraz stosowanej dawki leku i pożądanego stężenia leku w organizmie pacjenta. Lekarz może też wykorzystać te informacje do monitorowania stężeń terapeutycznych leków i oceny aktualnego stężenia leku. Na tej podstawie można ustalić, czy zastosowana dawka leku jest odpowiednia dla danego pacjenta i czy aktualne stężenie leku pozwala na względne wiązanie się leku w różnych miejscach jego działania. Lekarz może wykonać pomiar terapeutycznych stężeń leku do określenia stopnia eliminacji leku przez organizm pacjenta. Szybkość metabolizmu u danego pacjenta należy odnieść do wyników badań rejestracyjnych leku. Monitorowanie terapeutycznych stężeń leku pozwala na ocenę, czy stężenie leku u danego pacjenta jest porównywalne lub znacznie mniejsze bądź większe w stosunku do stężeń opisanych w badaniach rejestracyjnych leku.

Tabele farmakokinetyczne

Tabele 1 i 17 przedstawiają potencjalne interakcje, w których pośredniczą enzymy CYP. Warto zaznaczyć, że interakcje, które zachodzą przy udziale enzymów CYP, są to najczęściej występujące interakcje lekowe o istotnym znaczeniu klinicznym. Tabela 17 zawiera listę enzymów CYP i metabolizowanych przez nie leków. Można znaleźć w niej informacje na temat tego, czy dany lek hamuje, czy indukuje swoiste dla siebie enzymy CYP.³⁶ Tabele oraz logiczny sposób rozumowania, jaki przedstawiono na rycinie 4, pomogą przewidzieć główne interakcje lekowe, które powstają przy udziale enzymów CYP.^{26,90} Przypis dolny wyjaśnia, dlaczego ograniczono liczbę substratów w tej tabeli. Czytelników zainteresowanych pogłębieniem wiedzy w tym zakresie odsyłamy na stronę internetową www.drug-interactions.com.⁹⁵

Białka transportowe

Niewiele cząsteczek, w tym neuroprzekazniki i leki, jest w stanie wyjść lub wejść do nich bez pomocy zależnych od energii białek transportowych zwanych pompami. W psychiatrii najlepiej poznane są białka transportowe dla amin biogennych pełniących funkcję neuroprzekazników: dopaminy, noradrenaliny i serotoniny. Leki stosowane w psychiatrii mogą wpływać na czynność białek transportowych. Na przykład uważa się, że działanie przeciwdepresyjne leków z grupy SNRI i SSRI oraz innych tymolep-

tyków zależy od ich zdolności do blokowania białek transportowych (pomp wychwyty zwrotnego) dla jednej lub kilku wymienionych wcześniej amin biogennych. Ponadto oprócz białek transportowych dla tych neuroprzekazników istnieją białka transportowe, które tworzą barierę chemiczną dla leków wprowadzanych do organizmu. Są to enzymy zlokalizowane na enterocytach w przewodzie pokarmowym lub na hepatocytach wątroby, które ułatwiają wyjście leku z organizmu lub wspomagają dystrybucję leku do narządów docelowych (np. takie, które są umiejscowione w obrębie bariery krew-mózg lub w łożysku).

Jeśli jeden z leków (sprawca) wpływa na aktywność białek transportowych, to może on zmieniać wchłanianie lub dystrybucję innego leku (ofiary). W analogiczny sposób lek sprawca może wpływać na aktywność enzymów CYP, które pośredniczą w biotransformacji leku ofiary do bardziej polarnych metabolitów, co jest konieczne do ostatecznej eliminacji leku z organizmu. Działanie leku sprawcy na eliminację leku ofiary może doprowadzić do akumulacji tego ostatniego w organizmie pacjenta. Interakcje zależne od wpływu leków na białka transportowe nie są tak dobrze poznane jak te, w których pośredniczą enzymy CYP. Niemniej jednak, stale

liczba badań w tym zakresie wzrasta. W psychiatrii najlepiej poznano interakcje litu z ibuprofenem i prawdopodobnie też z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. W przebiegu tych interakcji dochodzi do zahamowania eliminacji litu i w konsekwencji do zatrucia litem. Uważamy, że wszystkie wyżej wymienione oddziaływania dają podstawy do krótkiego omówienia tego zagadnienia.

Rycina 6 przedstawia schematyczny diagram nadrodziny zależnych od energii białek transportowych wątroby. Ze wszystkich białek najprawdopodobniej najlepiej poznana jest funkcja glikoproteiny P (PGP, alias ABCB1 lub MDR1). Skrót MDR1 oznacza oporność na wiele leków, wykorzystuje się go również do oznaczenia białka transportowego, ponieważ w trakcie nabywania przez komórki rakowe oporności na różne leki chemioterapeutyczne wzrasta aktywność tego białka. PGP lub MDR1 mogą wytwarzać oporność w komórkach rakowych przez zablokowanie wchodzenia chemioterapeutyków do wnętrza komórek albo przez ułatwienie wydalania leków, które weszły już do komórek. Obydwa mechanizmy są odpowie-

dzialne za zwiększanie zdolności do przeżycia komórek rakowych w trakcie leczenia przeciwnowotworowego.

Jednakże interakcje lekowe, które zachodzą przy udziale PGP, nie są ograniczone tylko do komórek rakowych, ponieważ glikoproteina P występuje w wielu tkankach organizmu: enterocytach, hepatocytach, kanalikach nerkowych, barierze krew-mózg i łożysku. Tak jak w przypadku chemioterapii PGP, która jest składnikiem różnych barier komórkowych, może zarówno ułatwiać, jak i utrudniać przemieszczanie się leków między różnymi kompartmentami organizmu. Czyli glikoproteina P może mieć wpływ na ogólnoustrojową biodostępność leków (np. kwetiapiny) podobnie jak na zdolność do przechodzenia leku do mózgu lub płodu. MDR jest wysoce polimorficznym genem kodującym PGP. Kilka pojedynczych nukleotydów decyduje o polimorfizmie (SNP) tego genu i mają one znaczenie czynnościowe, tak jak wariant oznaczony symbolem C3435T. A zatem polimorfizm białek transportowych tak jak polimorfizm enzymów CYP (np. CYP2D6; ryc. 1) może być odpowiedzialny za występowanie różnic między-

osobniczych w zakresie wrażliwości na działanie poszczególnych leków.

Usunięcie genu dla PGP lub dla innych białek przenoszących leki u zwierząt doświadczalnych (zwierzęta z wyłączonym genem) pozwala na zbadanie wpływu białek transportowych na wchłanianie i dystrybucję różnych leków. Na przykład u myszy z wyłączonym genem dla PGP stężenia metadonu, olanzapiny i risperidonu w tkance mózgowej były odpowiednio 20, 3 i 13 razy większe niż u zdrowych myszy.⁹⁶⁻⁹⁸ A zatem można oczekiwać, że leki, które całkowicie hamują aktywność tego białka (tj. tworzą kopię fenotypu zwierząt z wyłączonym genem), spowodują porównywalny wzrost stężeń wyżej wymienionych leków psychotropowych w mózgu. Warto w tym miejscu zauważyć, że monitorowanie terapeutycznego stężenia leków nie wykrywa tych zmian, ponieważ stężenie tych trzech leków w osoczu myszy z wyłączonym genem PGP nie różni się wcale od stężeń tych leków w osoczu zdrowych zwierząt. Taki scenariusz jest przykładem rzadko występującego ograniczenia zastosowania pomiaru stężenia leku. To ograniczenie polega na tym, że stężenie leku w osoczu jest

TABELA 17

Leki podzielone na substraty, inhibitory i induktory poszczególnych izoenzymów CYP, co pozwala przewidzieć interakcje lekowe na poziomie CYP^{36,94}

| 1A2 | 2B6 | 2C8 | 2C9 | 2C19 | 2D6 | 2E1 | 3A4,5,7 |
|--|--------------------------------------|------|---|---|--|--|---|
| Substraty | | | | | | | |
| Amitryptylina Cyklobenzapryna Naprosken | Bupropion Inne: Metadon | Brak | Ibuprofen (S)-naproksen→ Nor Glyburid | <i>Inhibitory pompy protonowej:</i> Lanzoprazol Omeprazol Pantoprazol | (S) metoprolol Timolol Amitryptylina Risperidon→ 9-OH Paliperidon Alprenolol Aripiprazol Atomoksetyna Duloksetyna Fluoksetyna Metoksamfetamina Oksykodon Fenformina Tamoksifen Tramadol Wenlafaksyna Inne Amfetamina Atomoksetyna Chlorpromazyna Dezypmina Dekstrometorfan Fluoksamina Haloperidol Imipramina Klomipramina Kodeina Nortryptylina Perfenazyna Tiorydazyna | Acetaminofen→ NAPQI Etanol Teofilina→ 8-OH | Alprazolam Diazepam→ 3-OH <i>Imunomodulatory</i> Werapamil Statyny Atorwastatyna Ceriwastatyna Lowastatyna Symwastatyna Estradiol Hydrokortyzon Progesteron Inne Aripiprazol Buspiron Haloperidol Pimozyd Kokaina Kodeina-N-demetylacja Kwetiapina Paliperidon Risperidon Tamoksyfen Taksol Trazodon Zaleplon Ziprasidon Zolpidem |
| Olanzapina Acetaminofen→ NAPQI Werapamil R-Warfaryna Inne: | | | Amitryptylina Fluoksetyna S-warfaryna Tamoksyfen | Amitryptylina Citalopram Diazepam→ Nor R-warfaryna→ 8-OH Inne: Imipramina Klomipramina | | | |
| Fluoksamina Haloperidol Imipramina Kofeina Klomipramina Klozapina Teofilina | | | | | | | |

jedynie substytutem stężenia leku w mózgu lub szczeliny synaptycznej. Tabela 18 zawiera niepełną listę leków, które są substratami dla PGP. 99 Bardzo podobna do niej jest tabela 17, która zawiera listę substratów dla różnych enzymów CYP.

Weiss i współpracownicy¹⁰⁰ wykorzystali dwie różne linie komórkowe (L-MDR1 jako model ludzkiej PGP i pierwotne komórki śródbłonna naczyń włosowatych mózgu świni jako model bariery krew-mózg) do zbadania, jaki wpływ na PGP mają następujące leki przeciwdepresyjne: citalopram, fluoksetyna, fluoksamina, paroksetyna, reboksetyna, sertralina, wenlafaksyna oraz główne metabolity tych leków. Badanie wykazało, że poza de-

swenlafaksyną wszystkie leki hamowały aktywność PGP. Jeśli chodzi o siłę hamowania, to paroksetyna i sertralina miały działanie najsilniejsze, a fluoksetyna, fluoksamina i reboksetyna hamowały aktywność PGP w średnim stopniu. Natomiast citalopram i wenlafaksyna były słabymi inhibitorami PGP.

Kolejne badanie w tym kierunku oceniało potencjalne interakcje risperidonu. Badanie przeprowadzono na myszach, a autorami badania byli Wang i wsp.⁸⁹ Risperidon jest metabolizowany w organizmie do palimperidonu za pośrednictwem CYP2D6, natomiast transport risperidonu przez barierę krew-mózg zachodzi przy udziale PGP. W trakcie badania risperidon łączono z bupropionem,

który silnie hamuje CYP2D6, i sertralina, która jest słabym inhibitorem tego enzymu, ale silniej hamuje PGP. Ocenie poddano zmiany stężeń leków w osoczu i mózgu. Badanie wykazało, że bupropion zgodnie ze swoimi właściwościami silnie hamował CYP2D6 i stężenie risperidonu w osoczu zwiększyło się 5,9-krotnie ($p < 0,01$), a w mózgu 2,2-krotnie ($p < 0,01$). Natomiast proporcje stężeń risperidonu mózg/osocze nie zmieniły się, ponieważ bupropion ma minimalny wpływ na PGP. Jak wiadomo, sertralina słabo hamuje CYP2D6 i dlatego podczas badania nie zmieniło się stężenie risperidonu w osoczu. Natomiast stężenie risperidonu i palimperidonu w mózgu wzrosło podczas stosowania

TABELA 17

Leki podzielone na substraty, inhibitory i induktory poszczególnych izoenzymów CYP, co pozwala przewidzieć interakcje lekowe na poziomie CYP^{36,94} (cd)

| 1A2 | 2B6 | 2C8 | 2C9 | 2C19 | 2D6 | 2E1 | 3A4,5,7 |
|---------------------|-------------|--------------|---------------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------------|--|
| Inhibitory | | | | | | | |
| Fluwoksamina | Tiotepa | Gembfibrozil | Flukonazol | <i>Inhibitory pompy protonowej</i> | <i>Leki przeciwdepresyjne</i> | Dietylditiokarbamat | <i>Leki przeciwdepresyjne</i> |
| Ciprofloksacyna | Tiklopidyna | Trimetoprim | Amiodaron | protonowej | przeciwdepresyjne | Disulfiram | <i>przeciwdepresyjne</i> |
| Cymetydyna | | Glitazony | Fenofibrat | Lanzoprazol | Bupropion | | Fluwoksamina |
| Amiodaron | | Montelukast | Fluwastatyna | Omeprazol | Duloksetyna | | Nefazodon |
| Fluorochinolony | | Kwercetin | Fluwoksamina | Pantoprazol | Fluoksetyna | | <i>Leki przeciwwgrzybiczne</i> |
| Furafilina | | | Izoniazyd | Rabeprazol | Paroksetyna | | Flukonazol |
| Interferon | | | Lowastatyna | Chloramfenikol | Terbinafina | | Itrakonazol |
| Metoksalen | | | Fenyllobutazon | Cymetydyna | Amiodaron | | Ketokonazol |
| | | | Probenecyd | Felbamat | Cymetydyna | | <i>Substancje spożywcze</i> |
| | | | Sulfametoksazol | Fluoksetyna | Celekoksyb | | Sok grapefruitowy |
| | | | Sulfafenazol | Fluwoksamina | Chlorfeniramina | | Karambola |
| | | | Tenipozyd | Indometacyna | Chlorpromazyna | | <i>Leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażenia HIV</i> |
| | | | Worikonazol | Ketokonazol | Klemastyna | | Indinawir |
| | | | Zafirlukast | Modafinil | Klomipramina | | Nelfinawir |
| | | | | Okskarbamazepina | Kokaina | | Ritonawir |
| | | | | Probenecyd | Difenhydramina | | Sankwinawir |
| | | | | Tiklopidyna | Doksepina | | <i>Antybiotyki makrolidowe</i> |
| | | | | Topiramata | Doksorubicyna | | Klarytromycyna |
| | | | | | Halofantryna | | Erytromycyna |
| | | | | | Hydroksyzyna | | Telitromycyna |
| | | | | | Lewomepromazyna | | Worikonazol |
| | | | | | Metadon | | |
| | | | | | Metoklopramid | | |
| | | | | | Midoryna | | |
| | | | | | Perfenazyna | | |
| | | | | | Ranitydyna | | |
| | | | | | Haloperidol | | |
| | | | | | Ritonawir | | |
| | | | | | Tiklopidyna | | |
| | | | | | Tripelennamina | | |
| | | | | | Chinidyna | | |
| | | | | | | | Inne |
| | | | | | | | Amiodaron |
| | | | | | | | Aprepitant |
| | | | | | | | Chloramfenikol |
| | | | | | | | Cymetydyna |
| | | | | | | | Delawirydyna |
| | | | | | | | Dieryl-Diltiazem |
| | | | | | | | Ditiokarbamat |
| | | | | | | | Gestoden |
| | | | | | | | Imatinib |
| | | | | | | | Mifepriston |
| | | | | | | | Norfloksacyna |
| | | | | | | | Werapamil |

sertraliny odpowiednio 1,5 ($p < 0,05$) i 5 razy ($p < 0,01$). Risperidon nie wpływa na stężenia bupropionu i sertraliny w osoczu lub mózgu, ale podwyższa osoczowe stężenie desmetylo-sertraliny, która jest głównym metabolitem sertraliny. Wyniki tego badania trzeba jeszcze potwierdzić w badaniach z udziałem ludzi. Niemniej jednak, badanie wyjaśnia złożoność interakcji lekowych oraz to, jakie znaczenie kliniczne ma wpływ tych interakcji na PGP i inne białka przenoszące leki.

Jak już wcześniej wspomniano, również polimorfizm genetyczny białek transportujących leki odpowiada za zmienność biologiczną pacjentów, którą obserwuje się w praktyce klinicznej. Na przykład u chorych z padaczką lekooporną częściej występuje wariant CC genu dla PGP niż wariant TT (ilorzaz szans [OR] 2,66, 95% przedział ufności [PU] 1,32-5,38, $p < 0,01$).¹⁰¹ Inni badacze dowodzą, że polimorfizm w obrębie tego genu pozwala przewidzieć reakcję na leczenie olanzapiną u chorych na schizofrenię oraz reakcję na leczenie przeciwdepresyjne u chorych na depresję, łącznie z trwałą poprawą na początku leczenia paroksetyną.¹⁰²⁻¹⁰⁴

Podsumowując: należy przypomnieć następujące fakty. Po pierwsze, pojawiają się dowody, że białka przenoszące leki odgrywają istotną rolę w dystrybucji leków i wpływają

na wchłanianie ich z przewodu pokarmowego, przenikanie do mózgu i łożyska oraz na końcowe wydalanie do moczu i żółci. Ponadto wzrasta liczba dowodów świadczących o tym, że zmiana aktywności białek transportowych może prowadzić do powstania oporności na leki i do zmian stężeń leków w różnych narządach. W końcu wykazano, że polimorfizm PGP wpływa na skuteczność leków przeciwpsychotycznych i przeciwdepresyjnych.

Uwzględniając wszystkie te uwarunkowania, wybór leku dla danego pacjenta może zależeć od rodzaju metabolizmu i profilu transportu leków w jego organizmie. Zrozumienie, jak przebiegają interakcje farmakokinetyczne między lekami, zarówno te, w których pośredniczą enzymy CYP, jak i białka przenoszące leki, pozwoli lekarzowi na optymalizowanie leczenia chorego przez zwiększenie skuteczności kuracji i zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Faktycznie, zamierzone wpływanie na aktywność enzymów CYP lub białek przenoszących leki może w poszczególnych przypadkach poprawić wyniki leczenia.

Interakcje farmakokinetyczne, które nie są zależne od metabolizmu

Niniejszy przegląd ogranicza się do omówienia interakcji farmakokinetycznych, które

zachodzą za pośrednictwem enzymów CYP i białek przenoszących leki, głównie z powodu ich znaczenia klinicznego. Niemniej jednak chociaż krótko warto wspomnieć o innych interakcjach farmakokinetycznych (tab. 16). Są to: chelatacja leków przez sole żelaza stosowane w leczeniu niedokrwistości lub przez leki zobojętniające kwas żołądkowy (zawierają one dużą ilość glinu), interakcje zachodzące po dożylnym podaniu leków, które są spowodowane niezgodnością roztworów stosowanych w infuzji, i interakcje leków z pożywieniem, które uszczupla pulę kofaktorów niezbędnych w II fazie metabolizmu niektórych leków (np. ograniczenie procesów acetylacji i glikozylacji z powodu przewlekłej hipoglikemii lub klinicznego niedożywienia pacjenta).¹⁰⁵

Warto zauważyć, że do wyżej wymienionych interakcji nie zalicza się interakcji z udziałem białek wiążących się (lub przypadkowo zderzających się) z lekami. W interakcjach tego typu lek sprawca wypiera lek ofiarę z połączenia z białkami osocza: albuminą lub $\alpha 1$ kwaśną glikoproteiną. Opisany powyżej mechanizm rzadko powoduje interakcje o znaczeniu klinicznym, aczkolwiek jest on dobrze znany lekarzom i często opisywany w piśmiennictwie. W wyniku tej interakcji najpierw zwiększa się frakcja wolnego leku,

TABELA 17

Leki podzielone na substraty, inhibitory i induktory poszczególnych izoenzymów CYP, co pozwala przewidzieć interakcje lekowe na poziomie CYP^{36,94} (cd)

| 1A2 | 2B6 | 2C8 | 2C9 | 2C19 | 2D6 | 2E1 | 3A4,5,7 |
|-------------------|--------------|----------|--------------|---------------|--------------|-----------|--------------------------|
| Induktory | | | | | | | |
| Brokuły | Fenobarbital | Ryfampin | Ryfampin | Karbamazepina | Deksametazon | Etanol | <i>Leki</i> |
| Brukselka | Ryfampin | | Sekobarbital | Noretyndron | Ryfampin | Izoniazyd | <i>przeciwpadaczkowe</i> |
| Grillowanie mięso | | | | Prednizon | | | Barbiturany |
| Insulina | | | | Ryfampin | | | Karbamazepina |
| Metylocholanren | | | | | | | Okskarbamazepina |
| Modafinil | | | | | | | Fenobarbital |
| Nafcylina | | | | | | | Fenytoina |
| Beta-Naftoflawon | | | | | | | <i>Leki</i> |
| Omeprazol | | | | | | | <i>przeciwwirusowe</i> |
| Tytoń | | | | | | | <i>stosowane</i> |
| | | | | | | | <i>w leczeniu HIV</i> |
| | | | | | | | Efawirenz |
| | | | | | | | Newirapina |
| | | | | | | | <i>Inne</i> |
| | | | | | | | Glikokortykoidy |
| | | | | | | | Modafinil |
| | | | | | | | Pioglitazon |
| | | | | | | | Rifabutin |
| | | | | | | | Ryfampin |
| | | | | | | | Dziurawiec |
| | | | | | | | Troglitazon |

W tabeli umieszczono jedynie leki wpływające na funkcje OUN, które są stosowane w Stanach Zjednoczonych,⁹⁴ poza lekami wymienionymi pod nagłówkiem „Inne”. Leki te umieszczono, ponieważ mają one szczególne znaczenie w kontekście tego artykułu. Leki oznaczone wytłuszczoną czcionką są zarejestrowane przez FDA do leczenia zaburzeń psychicznych. Kompletna lista znajduje się na stronie: medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/.⁹⁶

CYP – cytochrom P450, → – pierwszorzędowy szlak metaboliczny określonego substratu przy użyciu określonego izoenzymu cytochromu P450, NAPQI – N-acetylo-p-benzochinon, Nor – metabolit określonego leku, HIV – ludzki wirus niedoboru odporności, OUN – ośrodkowy układ nerwowy, FDA – Food and Drug Administration.

Preskorn SH, Flockhart D. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

dopiero później lek jest usuwany z organizmu (tj. przez enzymy metabolizujące leki i transportery leków) i ustala się nowy stan równowagi, zbliżony do stanu początkowego. Jednak zwiększenie wolnej frakcji leku nie ma w tym przypadku znaczenia klinicznego, ponieważ trwa zbyt krótko.¹⁰⁶

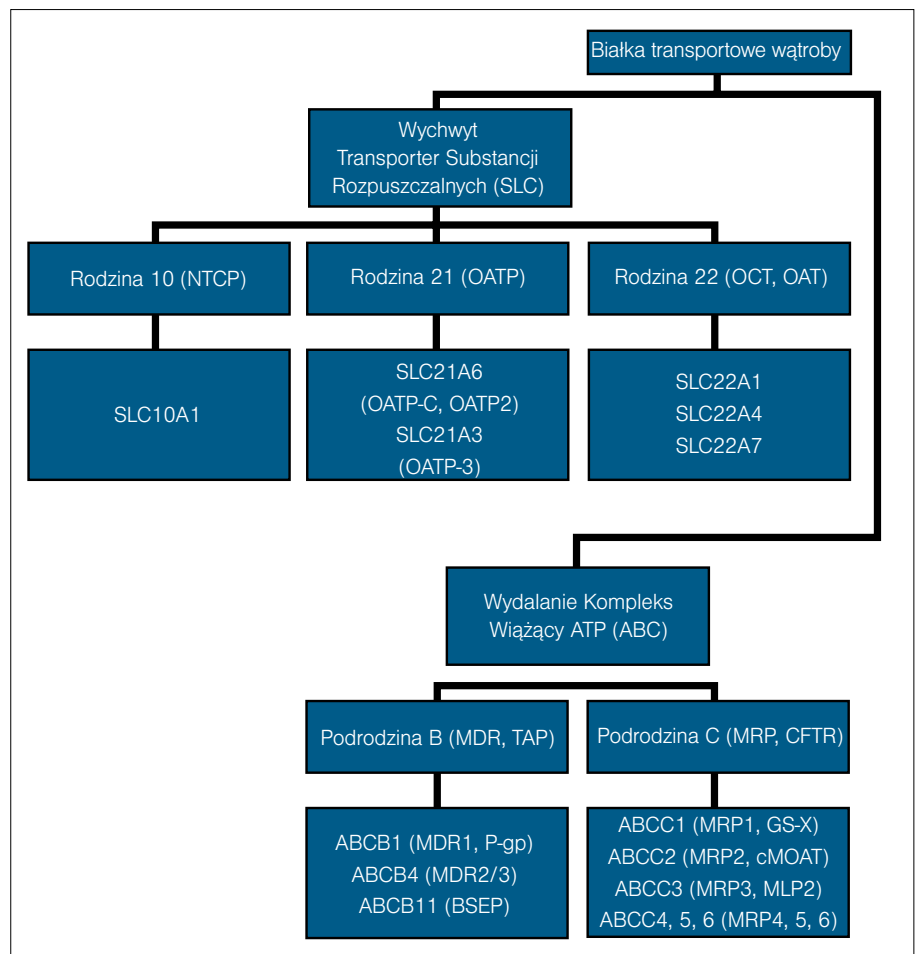
Dodatek zawiera listę adresów stron internetowych, na których czytelnik może znaleźć dodatkowe informacje na ten temat.^{26,36,107-111} Zaletą stron WWW jest regularna aktualizacja, która sprawia, że jeszcze długo po publikacji tego artykułu będą one zawierać aktualne informacje. W Tabeli 19 znajduje się spis pakietów oprogramowania i ich aktualnych możliwości.¹¹²⁻¹¹⁵

Podstawowym ograniczeniem oprogramowania jest brak standardów dotyczących tworzenia systemu alarmowego w zakresie interakcji lekowych, ponieważ nie wiadomo, jakie zdarzenie należy umieścić na liście, aby wykryć potencjalne interakcje w praktyce. I dlatego pakiet oprogramowania może zawierać listę interakcji bardziej teoretycznych niż praktycznych lub włączyć na listę interakcję na podstawie pojedynczego doniesienia o wątpliwej wartości. Konsekwencją tego może być wysoki odsetek fałszywie dodatnich alarmów (podejście nadmiernie wrażliwe), co jak na ironię może prowadzić do odrzucenia systemu przez lekarza (tj. sytuacja przypominająca opisaną przez Ezopa w bajce o chłopcu, który wołał o pomoc).

Pozostałe systemy mogą zawierać jedynie takie interakcje lekowe, które ujawniły się podczas formalnych badań w tym zakresie. W ten sposób dana interakcja nie jest uogólniana w stosunku do działania innych leków, które powodują interakcje w takim samym mechanizmie. To z kolei prowadzi do powstawania fałszywie ujemnych wyników. Przykładem jest system zbierania danych na temat działań fluoksetyny (ryc. 5). Wyniki tego badania wskazują, że fluoksetyna zwiększa poziom dezypraminy, ale system nie alarmuje w przypadku bupropionu, który w dawce 300 mg/24 h hamuje CYP2D6 w porównywalnym stopniu co fluoksetyna w dawce 20 mg/24 h.¹¹⁶

Innym ograniczeniem większości systemów alarmowych jest branie pod uwagę jedynie wpływu leku A na lek B, podczas gdy wielu pacjentów stosuje polifarmakoterapię i przyjmuje wiele różnych leków, które mogą wchodzić w złożone interakcje. Przykładem może być pacjent, który przyjmuje lek metabolizowany w równym stopniu przez CYP2D6 i CYP3A. Dodanie leku hamującego pojedynczy enzym CYP, 2D6 lub 3A może nie zwiększyć ryzyka wystąpienia objawów toksycznych u tego pacjenta. Natomiast dołączenie leku hamującego obydwie enzymy może spowodować zatrucie lekiem.¹¹⁶ Większość systemów skupia się na interakcjach far-

RYCINA 6
Nadrodzina białek transportowych wątroby



SLC – przeciwntransport sód-lit, ATP – trójfosforan adenozyne, ABC – kompleks wiążący ATP, MRP – białko związane z opornością na wiele leków, ABCB1 – glikoproteina P, MDR1 – białko oporności na wiele leków, P-gp – glikoproteina P, cMOAT – wielospecyficzny kanalikowy transporter anionów organicznych.

Preskorn SH, Flockhart D. Primary Psychiatry. Vol 16, No 12. 2009.

TABELA 18
Substraty PGP (lista niepełna)⁹⁹

Leki przeciwdepresyjne

- Amitryptylina
- Nortryptylina
- Citalopram
- Paroksetyna, wenlafaksyna

Atypowe leki przeciwpsychotyczne

- Olanzapina
- Risperidon
- Paliperidon
- Kwetiapina
- Aripiprazol
- Klozapina (?)
- Ziprasidon (?)

Leki przeciwhistaminowe

- Feksofenadyna

Inhibitory proteazy HIV

- Indinawir

Chemioterapeutyki

- Paclitaksel
- Daunorubicin
- Winkrystyna/Blastyna

Steroidy

- Deksametazon
- Estradiol

Leki stosowane w kardiologii

- Digoksyna
- Werapamil

Leki przeciwbólowe

- Morfina
- Fentanyl
- Metadon

Różne

- Loperamid

(?) – wyniki badań sprzeczne.

Preskorn SH, Flockhart D. Primary Psychiatry. Vol 16, No 12. 2009.

makodynamicznych lub farmakokinetycznych, jak gdyby się one wzajemnie wykluczały, a przecież interakcje między lekami zachodzą na podłożu obydwu mechanizmów, które często wzajemnie nasilają swoje działanie.^{13,26}

Aktualne programy komputerowe również ostrzegają przed niebezpieczeństwem wystąpienia interakcji, natomiast często podają niewiele wytycznych albo nie podają żadnych wskazówek odnośnie do postępowania w tej sytuacji. Brakuje informacji na temat tego, co lekarz powinien zrobić, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia interakcji. Jakim lekiem ma zastąpić lek sprawcę lub lek ofiarę, jak ma dostosować dawkę leku sprawcy (w przypadku, gdy w interakcji pośredniczą enzymy CYP), czy konieczny jest specjalny nadzór (np. monitorowanie stężenia leków lub wykonanie elektrokardiogramu).

Niemniej jednak największe ograniczenia wynikają ze stanu wiedzy w tym zakresie. Choć teoretycznie możliwe jest stworzenie 8,5 kwadrylionów połączeń leków w terapii złożonej maksymalnie z 5 leków wybranych z listy leków opisanych w Physician Desk Reference w 2009 roku,⁴⁰ to opublikowano jedynie około 1000 formalnych badań dotyczących interakcji lekowych. Na dodatek praktycznie wszystkie badania w zakresie interakcji ograniczają się do oceny wpływu jednego leku na drugi lek. W rzeczywistości prawie wszystkie istotne klinicznie interakcje lekowe były najpierw zauważone przez wnikliwego i skrupulatnego lekarza, który następnie opublikował swoje odkrycia w formie opisu przypadku. Publikacje tego typu są bodźcem do przeprowadzania badań naukowych, które odsłaniają farmakologiczne podłoże interakcji i dostarczają ogólnej wiedzy

na ten temat. I dlatego autorzy tego artykułu zachęcają czytelników do sporządzania opisów przypadków i zgłaszania ich do publikacji, jak również do korzystania z systemu raportów FDA na temat działań niepożądanych leku (tab. 20).^{117,118}

Pakiety oprogramowania ze względu na swoje ograniczenia, nie zastąpią wyedukowanego, wnikliwego i skrupulatnego lekarza, który stale czuwa przede wszystkim nad bezpieczeństwem pacjenta i chroni go przed wystąpieniem niepomysłnych poważnych interakcji lekowych. Autorzy mają nadzieję, że niniejszy przegląd pomoże lekarzom bezpiecznie i skutecznie leczyć pacjentów.

Podsumowanie

Interakcje lekowe są powszechnym i ważnym zjawiskiem. Częstość występowania interakcji ciągle rośnie ze względu na wzrost liczby dostępnych leków i stosowanie kuracji skojarzonych. Każdego roku wzrasta liczba leków w lekospisie. Zwiększa się również wykorzystanie kuracji skojarzonych w leczeniu pacjentów. Tym bardziej że aktualnie zmienił się zakres opieki nad pacjentem i często dotyczy ona leczenia długoterminowego lub profilaktyki chorób przewlekłych (np. odpowiednio schizofrenii i choroby Alzheimera), a nie leczenia krótkoterminowego w ostrej fazie choroby (np. zakażeń bakteryjnych).

Aby uniknąć niezamierzonych i niekorzystnych interakcji między lekami, lekarz musi znać podstawowe zasady farmakologii i standardy postępowania klinicznego. Co więcej, lekarz musi mieć wiedzę na temat farmakodynamiki i farmakokinetyki leków, które stosuje u swoich pacjentów. W tej pracy

TABELA 19

Aktualne pakiety oprogramowania z danymi dotyczącymi interakcji lekowych i ich ograniczenia¹¹²⁻¹¹⁵

| <i>Drug Facts and Comparisons</i> |
|---|
| Epocrates |
| Hansten's |
| Mhc.com/Cytochromes |
| <i>Micromedex</i> |
| • Mogą nieuwzględniać mechanizmów |
| • Jedynie system binarny (czyli lek A wpływa na lek B) |
| • Raczej system alarmowy niż informacyjny |
| • Słaba podbudowa teoretyczna |
| • Zawierają opisy interakcji fd lub fk, ale brak opisów interakcji zarówno fd, jak i fk |
| • Mało odniesień do piśmiennictwa |

fd – farmakodynamiczne, fk – farmakokinetyczne
 Opublikowano za zgodą ©Preskorn.
 Preskorn SH, Flockhart D. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

TABELA 20

Zgłaszanie działań niepożądanych leków^{117,118}

MedWatch: 1-800-fda-1088
 Fax: 1-800-FDA-0178
 Zgłaszanie online: www.fda.gov/medwatch
 Zgłaszanie online przez lekarzy: www.usp.org

Preskorn SH, Flockhart D. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

DODATEK

Strony internetowe^{26,36,107-111}

| Opis | Adres URL |
|---|--|
| Interakcje leków psychotropowych | www.preskorn.com |
| Interakcje związane z cytochromem P450 | medicine.iupui.edu/flockhard/ |
| Interakcje leków ziołowych | www.personalhealthzone.com/herbsafety.html |
| Interakcje leków stosowanych w leczeniu HIV | www.hiv-druginteractions.org/ |
| Interakcje leków stosowanych w leczeniu HIV | www.projinf.org/fs/drugin.html |
| Interakcje leki-sok grejpfruta | www.powernetdesign.com/grapefruit |
| Baza interakcji lekowych FDA | vm.cfsan.fda.gov/~lrd/fdinter.html |

HIV – ludzki wirus niedoboru odporności, FDA – Food and Drug Administration

Preskorn SH, Flockhart D. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 12. 2009.

przypomniano te zasady, a w tabelach przedstawiono główne interakcje farmakodynamiczne i farmakokinetyczne, które wpływają na najczęściej stosowane leki psychotropowe lub są przez nie wywoływane. Ponadto, dodatek zawiera listę adresów stron internetowych i książek, w których można znaleźć dalsze informacje na temat poszczególnych interakcji lekowych. Strony internetowe są regularnie uaktualniane i osoby zainteresowane mogą być na bieżąco, jeśli chodzi o interakcje.

Piśmiennictwo

- Voltaire. 1694-1788.
- Bean R, ed. Sir William Osler. *Aporisms from His Bedside, Teaching and Writings*. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1951.
- Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*. 1991;148(6):705-713.
- Olsson M, Marcus SC. National patterns in antidepressant medication treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(8):848-856.
- Preskorn SH, Baker B. Fatality associated with combined fluoxetine-amitriptyline therapy. *JAMA*. 1997;277(21):1682.
- Ferslew KE, Hagardorn AN, Harlan GC, McCormick WF. A fatal drug interaction between clozapine and fluoxetine. *J Forensic Sci*. 1998;43(5):1082-1085.
- Preskorn SH. Fatal drug-drug interaction as a differential consideration in apparent suicides. *J Psychiatr Pract*. 2002;8(4):233-238.
- Spigset O, Hedenmalm K, Dahl ML, Wiholm BE, Dahlqvist R. Seizures and myoclonus associated with antidepressant g CYP2D6 and CYP2C19 polymorphisms, and treatment with CYP2D6 inhibitors. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;96(5):379-384.
- Ahmed I, Dagincourt PG, Miller LG, Shader RI. Possible interaction between fluoxetine and pimozide causing sinus bradycardia. *Can J Psychiatry*. 1993;38(1):62-63.
- Azaz-Livshits TL, Danenberg HD. Tachycardia, orthostatic hypotension and profound weakness due to concomitant use of fluoxetine and nifedipine. *Pharmacopsychiatry*. 1997;30(6):274-275.
- Beasley CM Jr, Masica DN, Heiligenstein JH, Wheadon DE, Zerbe RL. Possible monoamine oxidase inhibitor-serotonin uptake inhibitor interaction: fluoxetine clinical data and preclinical findings. *J Clin Psychopharmacol*. 1993;13(5):312-320.
- Otte W, Birkenhager TK, van den Broek WW. Fatal interaction between tranlycypromine and imipramine. *Eur Psychiatry*. 2003;18(5):264-265.
- Preskorn SH. Neuroleptic malignant syndrome resulting from a complex drug-drug interaction: „I don't see'em!" *J Psychiatr Pract*. 2007;13(5):328-333.
- Reeves RR, Mack JE, Beddingfield JJ. Neurotoxic syndrome associated with risperidone and fluvoxamine. *Ann Pharmacother*. 2002;36(3):440-443.
- Stanford BJ, Stanford SC. Postoperative delirium indicating an adverse drug interaction involving the selective serotonin reuptake inhibitor, paroxetine? *J Psychopharmacol*. 1999;13(3):313-317.
- Robinson RF, Nahata MC, Olshefski RS. Syncope associated with concurrent amitriptyline and fluconazole therapy. *Ann Pharmacother*. 2000;34(12):1406-1409.
- Moskowitz H, Burns M. The effects on performance of two antidepressants, alone and in combination with diazepam. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1988;12(5):783-792.
- Spina E, Avenoso A, Scordo MG, et al. Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: a clinically relevant pharmacokinetic drug interaction. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(4):419-423.
- Sperber AD. Toxic interaction between fluvoxamine and sustained release theophylline in an 11-year-old boy. *Drug Saf*. 1991;6(6):460-462.
- de Leon J, Susce MT, Pan RM, Fairchild M, Koch WH, Wedlund PJ. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(1):15-27.
- Johne A, Schmider J, Brockmüller J, et al. Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(1):46-54.
- Preskorn SH. Mania in a case of polypsychopharmacology: pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations. Do you believe in magic? *J Psychiatr Pract*. 2007;13(3):178-183.
- Ludgate J, Keating J, O'Dwyer R, Callaghan N. An improvement in cognitive function following polypharmacy reduction in a group of epileptic patients. *Acta Neurol Scand*. 1985;71(6):448-452.
- Preskorn SH. Multiple medication use presenting as Parkinson's dementia complex: a message from Titanic. *J Psychiatr Pract*. 2008;14(1):45-54.
- Bertschy G, Baumann P, Eap CB, Baettig D. Probable metabolic interaction between methadone and fluvoxamine in addict patients. *Ther Drug Monit*. 1994;16(1):42-45.
- www.Preskorn.com. Applied Clinical Polypharmacology. Available at: www.preskorn.com/column1.html. Accessed October 15, 2009.
- Bjerrum L, Rosholm JU, Hallas J, Kragstrup J. Methods for estimating the occurrence of polypharmacy by means of a prescription database. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;53(1):7-11.
- Bjerrum L, Søgaard J, Hallas J, Kragstrup J. Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen. A prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54(3):197-202.
- Rosholm JU, Bjerrum L, Hallas J, Worm J, Gram LF. Polypharmacy and the risk of drug-drug interactions among Danish elderly. A prescription database study. *Dan Med Bull*. 1998;45(2):210-213.
- Davies SJ, Eayrs S, Pratt P, Lennard MS. Potential for drug interactions involving cytochromes P450 2D6 and 3A4 on general adult psychiatric and functional elderly psychiatric wards. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 57(4):464-472.
- Davies SJ, Lennard MS, Ghahramani P, Pratt P, Robertson A, Potokar J. PRN prescribing in psychiatric inpatients: potential for pharmacokinetic drug interactions. *J Psychopharmacol*. 2007;21(2):153-160. Erratum in: *J Psychopharmacol*. 2008;22(6):698.
- Bergendal L, Friberg A, Schaffrath A. Potential drug-drug interactions in 5,125 mostly elderly out-patients in Gothenburg, Sweden. *Pharm World Sci*. 1995;17(5):152-157.
- Preskorn SH. Drug-drug interactions: proof of relevance (part I). *J Psychiatr Pract*. 2005;11(2):116-122.
- Preskorn SH. Drug-drug interactions: proof of relevance (part II): cause of tolerability problems or noncompliance. *J Psychiatr Pract*. 2005;11(6):397-401.
- Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1089-1096.
- Flockhart, D. Drug Interactions. Available at: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>. Accessed October 15, 2009.
- Preskorn S, Cattersib M. General principles of pharmacokinetics. In: Preskorn S, et al, eds. *Antidepressants: Past, Present and Future*. Heidelberg: Springer-Verlag; 2004:35-86.
- Preskorn S. *Outpatient Management of Depression*. 3rd ed. Caddo, OK: Professional Communications Inc; 2009.
- Nichols AI, Lobello K, Guico-Pabia CJ, Paul J, Preskorn SH. Venlafaxine metabolism as a marker of cytochrome P450 enzyme 2D6 metabolizer status. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(4):383-386.
- Physician's Desk Reference*. 63rd ed. Montvale, NJ: Physician's Desk Reference Inc; 2009.
- Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci*. 2000;68(1):29-39.
- Chapel S, Huttmacher MM, Haig G, et al. Exposure-response analysis in patients with schizophrenia to assess the effect of asenapine on QTc prolongation. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(11):1297-1308.
- SAPHRS [package insert]. Roseland, NJ: Organon USA Inc.; 2009.
- Savella [package insert]. San Diego, CA: Cypress Bioscience; 2009.
- Chantix [package insert.] New York, NY: Pfizer; 2006.
- Preskorn SH, Baker B. The overlap of DSM-IV syndromes: potential implications for the practice of polypharmacology, psychiatric drug development, and the human genome project. *J Psychiatr Pract*. 2002; 8(3):170-177.
- Gram L. Fluoxetine. *N Engl J Med*. 1994;331(20):1354-1361.
- Bjerrum L, Søgaard J, Hallas J, Kragstrup J. Polypharmacy in general practice: differences between practitioners. *Br J Gen Pract*. 1999;49(440):195-198.
- Holm M, Olesen F. Prescription of psychopharmaceuticals in general practice. 1. A registry study in the county of Arhus [Danish]. *Ugeskr Laeger*. 1989;151(34):2122-2126.
- Shad MU, Carmichael CA, Preskorn SH, Horst WD. The nature and extent of polypharmacy in patients on antidepressants as a function of treatment setting. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 1999;65:183.
- Wolf ME, Bukowski ED, Conran J, Sirotovskaya L, Kagan V, Mosnaim AD. Polypharmacy: a problem of the decade of the nineties. Presented at: 148th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 20-25, 1995; Miami, Florida.
- Preskorn SH, Silkey B, Shah R, et al. Complexity of medication use in the veterans Affairs Healthcare System: Part I: Outpatient use in relation to age and number of prescribers. *J Psychiatr Pract*. 2005;11(1):5-15.
- Silkey B, Preskorn SH, Golbeck A, Shah R, Neff M, Jones TL et al. Complexity of medication use in the Veterans Affairs Healthcare System: Part II. Antidepressant use among younger and older outpatients. *J Psychiatr Pract*. 2005;11(1):16-26.
- Preskorn SH. Multiple medication use in patients seen in the Veterans Affairs healthcare system: so what? *J Psychiatr Pract*. 2005;11(1):46-50.
- Coulehan JL, Schulberg HC, Block MR, Janosky JE, Arena VC. Depressive symptomatology and medical co-morbidity in a primary care clinic. *Int J Psychiatry Med*. 1990;20(4):335-347.
- Fulop G, Strain JJ, Stettin G. Congestive heart failure and depression in older adults: clinical course and health services use 6 months after hospitalization. *Psychosomatics*. 2003;44(5):367-373.
- Robertson MM, Trimble MR. Depressive illness in patients with epilepsy: a review. *Epilepsia*. 1983;24 suppl 2:S109-S116.
- Kupfer DJ, Frank E. Comorbidity in depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2003;(418):57-60.
- Levenson JL, Hamer RM, Rossiter LF. Relation of psychopathology in general medical inpatients to use and cost of services. *Am J Psychiatry*. 1990;147(11):1498-1503.
- Badamgarav E, Weingarten SR, Henning JM, et al. Effectiveness of disease management programs in depression: a systematic review. *Am J Psychiatry*. 2003;160(12):2080-2090.
- Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):216-226.
- Chisholm D, Diehr P, Knapp M, et al. Depression status, medical comorbidity and resource costs. Evidence from an international study of major depression in primary care (LIDO). *Br J Psychiatry*. 2003;183:121-131.
- Series HG. Drug treatment of depression in medically ill patients. *J Psychosom Res*. 1992;36(1):1-16.
- Frye MA, Ketter TA, Leverich GS, et al. The increasing use of polypharmacotherapy for refractory mood disorders: 22 years of study. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(1):9-15.
- Leape LL. Errors in medicine. *Clin Chim Acta*. 2009; 404(1):2-5.
- Phillips DP, Bredder CC. Morbidity and mortality from medical errors: an increasingly serious public health problem. *Annu Rev Public Health*. 2002;23:135-150.
- Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003;289(13):1681-1690.

68. Flockhart DA. Drug interactions, cardiac toxicity, and terfenadine: from bench to clinic? *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16(2):101-103.
69. Markowitz JS, DeVane CL. The emerging recognition of herb-drug interactions with a focus on St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Psychopharmacol Bull*. 2001;35(1):53-64.
70. Beard K. Adverse reactions as a cause of hospital admission in the aged. *Drugs Aging*. 1992;2(4):356-367.
71. Kohn L, Corrigan J, Donaldson M, eds; Committee on Quality of Health Care in America. *To Err is Human: Building a Safer Health System*. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
72. Preskorn SH. Classification of neuropsychiatric medications by principal mechanism of action: a meaningful way to anticipate pharmacodynamically mediated drug interactions. *J Psychiatr Pract*. 2003;9(5):376-384.
73. Preskorn S. Classification of neuropsychiatric medications by principal mechanism of action: a meaningful way to anticipate pharmacodynamically mediated drug interactions (Part II). *J Psych Prac*. 2005;10(3):177-181.
74. Tatsumi M, Groshan K, Blakely RD, Richelson E. Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol*. 1997;340(2-3):249-258.
75. Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol Psychiatry*. 2001;50(5):345-350.
76. Deecher DC, Beyer CE, Johnston G, et al. Desvenlafaxine succinate: A new serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;318(2):657-665.
77. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters *in vitro* and *in vivo*, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25(6):871-880.
78. Leonard BE, Richelson E. Synaptic effects of antidepressants: relation to their therapeutic and adverse effects. In: Buckley PF, Waddington JL, eds. *Schizophrenia and Mood Disorders: The New Drug Therapies in Clinical Practice*. New York, NY: Oxford University Press/A Hodder Arnold Publication; 2000:67-84.
79. Preskorn SH, Lacey R. Polypharmacy: when is it rational? *J Prac Psych and Behav Hlth*. 1995;1:92-98.
80. Preskorn SH. Defining „is.” *J Prac Psych and Behav Hlth*. 1999;5(4):224-228.
81. Preskorn SH. De-spinning *in vitro* data. *J Prac Psych and Behav Hlth*. 1999;5(5):283-287.
82. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ Jr. *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006:686.
83. Ragheb M, Ban TA, Buchanan D, Frolich JC. Interaction of indomethacin and ibuprofen with lithium in manic patients under a steady-state lithium level. *J Clin Psychiatry*. 1980;41(11):397-398.
84. Whitten DL, Myers SP, Hawrelak JA, Wohlmut H. The effect of St John's wort extracts on CYP3A: a systematic review of prospective clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62(5):512-526.
85. Pal D, Mitra AK. MDR- and CYP3A4-mediated drug-herbal interactions. *Life Sci*. 2006;78(18):2131-2145.
86. Kroon LA. Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(18):1917-1921.
87. Preskorn SH. Drug development in psychiatry and genomics: from *E. coli* to man. *J Psychiatr Pract*. 2001;7(6):415-419.
88. Preskorn SH. The human genome project and drug discovery in psychiatry: identifying novel targets. *J Psychiatr Pract*. 2001;7(2):133-137.
89. Preskorn S. Why are CYP enzymes important when considering SSRIs? In: Preskorn S. *Clinical Pharmacology of Selective Serotonin Reuptake*. Caddo, OK: Professional Communications Inc; 1996:131-160.
90. Preskorn SH. The adverse effect profiles of the selective serotonin reuptake inhibitors: relationship to *in vitro* pharmacology. *Journal of Practical Psychiatry and Behavioral Health*. May 2000, 153-157. Available at: <http://www.preskorn.com/columns/0005.html>. Accessed November 6, 2009.
91. Preskorn SH, Alderman J, Chung M, Harrison W, Messig M, Harris S. Pharmacokinetics of desipramine coadministered with sertraline or fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol*. 1994;14(2):90-98.
92. Harvey AT, Preskorn SH. Fluoxetine pharmacokinetics and effect on CYP2C19 in young and elderly volunteers. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(2):161-166.
93. Levy RH, Thummel KE, Trayer WF, Hansten PD, Eichelbaum M. *Metabolic Drug Interactions*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
94. Pharmacy Times. Available at: www.pharmacytimes.com/issue/phar. Accessed October 15, 2009.
95. Drug Interactions. Available at: www.drug-interactions.com. Accessed October 15, 2009.
96. Fromm MF, Kauffmann HM, Fritz P, et al. The effect of rifampin treatment on intestinal expression of human MRP transporters. *Am J Pathol*. 2000;157(5):1575-1580.
97. Wang JS, Ruan Y, Taylor RM, Donovan JL, Markowitz JS, DeVane CL. The brain entry of risperidone and 9-hydroxyrisperidone is greatly limited by P-glycoprotein. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7(4):415-419.
98. Wang JS, DeVane CL, Gibson BB, Donovan JL, Markowitz JS, Zhu HJ. Population pharmacokinetic analysis of drug-drug interactions among risperidone, bupropion, and sertraline in CF1 mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;183(4):490-499.
99. Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF. Genetic polymorphisms of the human MDRI drug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2003;43:285-307.
100. Weiss J, Dormann SM, Martin-Facklam M, Kerpen CJ, Ketabi-Kiyanavash N, Haefeli WE. Inhibition of P-glycoprotein by newer antidepressants. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;305(1):197-204.
101. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med*. 2003;348(15):1442-1448.
102. Gex-Fabry M, Eap CB, Oneda B, et al. CYP2D6 and ABCB1 genetic variability: influence on paroxetine plasma level and therapeutic response. *Ther Drug Monit*. 2008;30(4):474-482.
103. Uhr M, Tontsch A, Namendorf C, et al. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron*. 2008;57(2):203-209.
104. Lin YC, Ellingrod VL, Bishop JR, Miller del D. The relationship between P-glycoprotein (PGP) polymorphisms and response to olanzapine treatment in schizophrenia. *Ther Drug Monit*. 2006;28(5):668-672.
105. Flockhart DA. Drug adverse reactions and interactions. In: Stein JH, Eisenberg JM, eds. *Internal Medicine*. St. Louis, IL: Mosby Publishing; 1998:265-269.
106. Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71(3):115-121.
107. Side effects, interactions and warnings about herbs. Personal Health Zone. Available at: www.personalhealthzone.com/herbsafety.html. Accessed October 15, 2009.
108. University of Liverpool. HIV drug interactions. Available at: www.hiv-druginteractions.org. Accessed October 15, 2009.
109. Project Inform. Available at: www.projinf.org/fs/drugin.html. Accessed October 15, 2009.
110. Grapefruit-drug interactions. Powernet Design. Available at: www.powernetdesign.com/grapefruit. Accessed October 15, 2009.
111. US Food and Drug Administration. Avoiding Drug interactions. Available at: www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm096386.htm#beverages. Accessed November 6, 2009.
112. Drug Facts and Comparisons 2009. 63rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
113. Epocrates. Available at: www.epocrates.com. Accessed October 15, 2009.
114. Micromedex. Available at: www.micromedex.com. Accessed October 15, 2009.
115. P450, UGT and P-gp Drug Interactions. Available at: www.mhc.com/Cytochromes/index.html. Accessed October 15, 2009.
116. Preskorn SH. Relating clinical trials to psychiatric practice: part I: the case of a 13-year old on aripiprazole and fluoxetine. *J Psychiatr Pract*. 2003;9(4):307-313.
117. Medwatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Available at: www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm. Accessed October 15, 2009.
118. U.S. Pharmacopeia. Available at: www.usp.org. Accessed October 15, 2009.