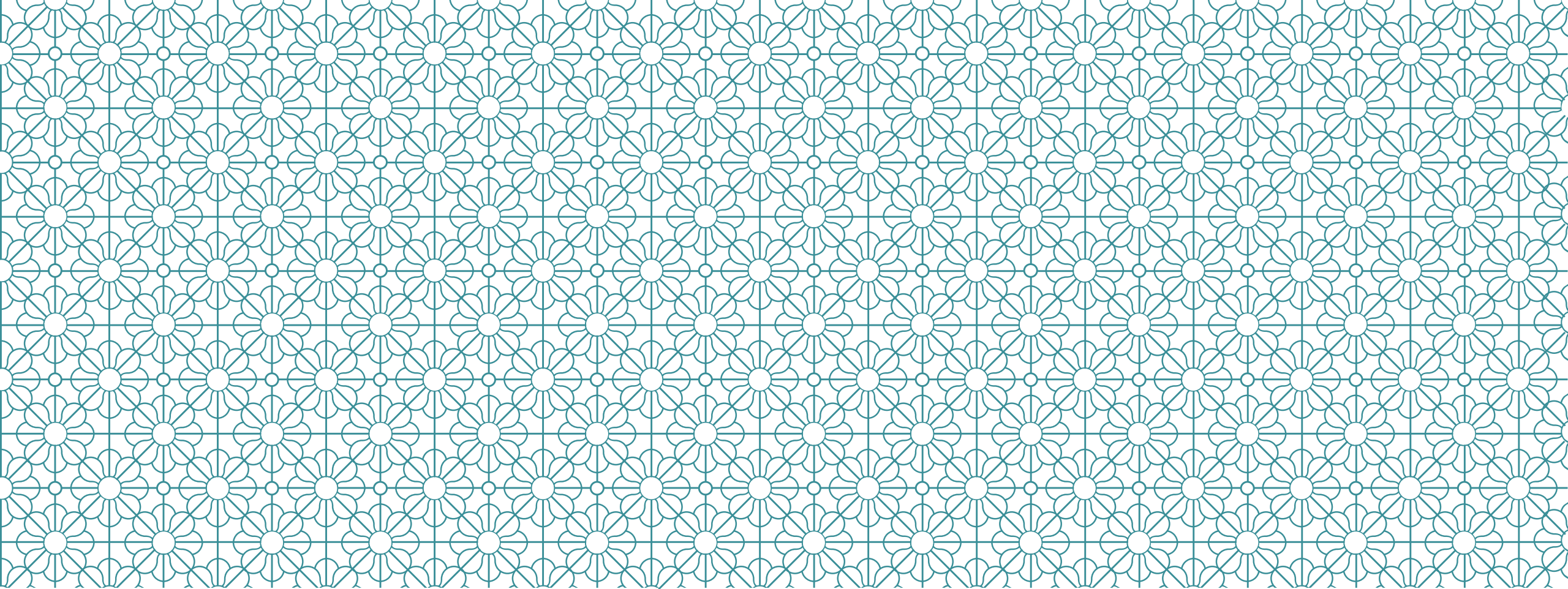


INTERAKCJE LEKOWE W FARMAKOTERAPII CHORÓB PSYCHICZNYCH

lek. Aleksandra
Sipowicz-Woźniak

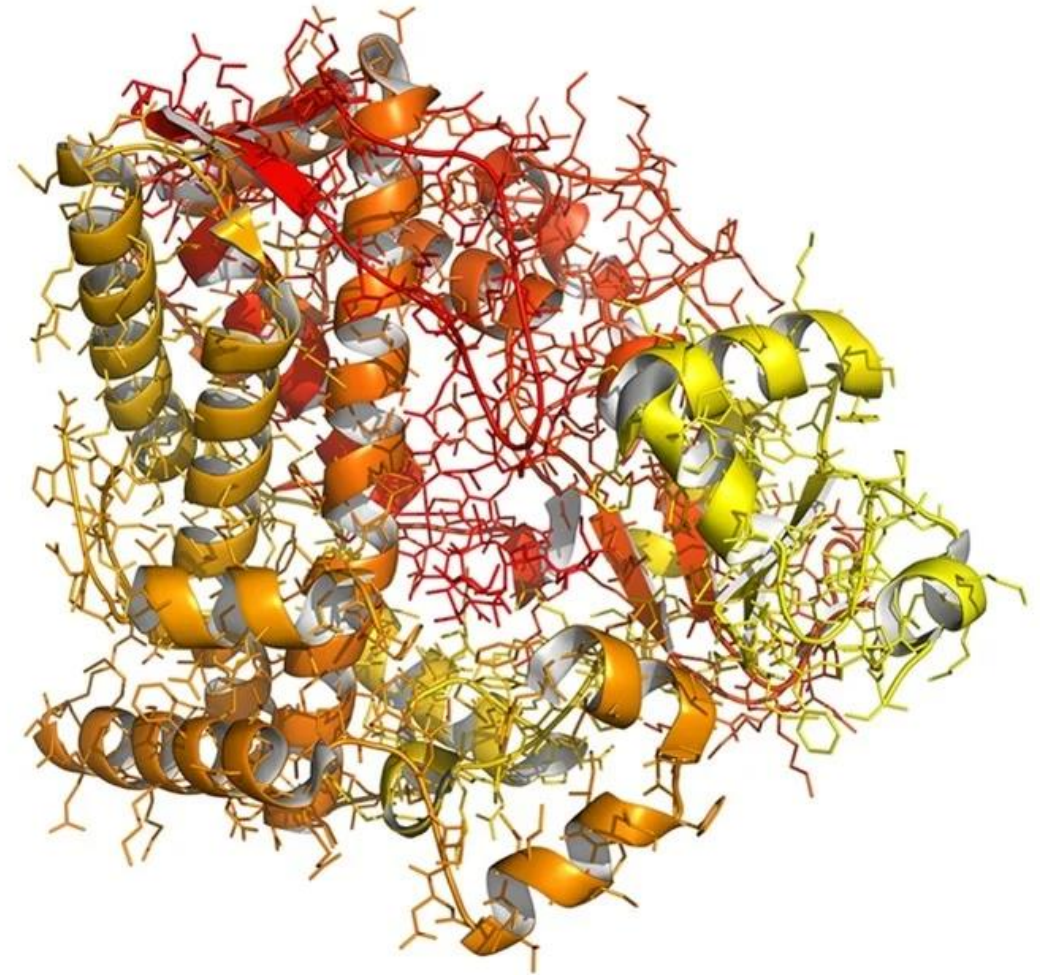


WPROWADZENIE DO INTERAKCJI



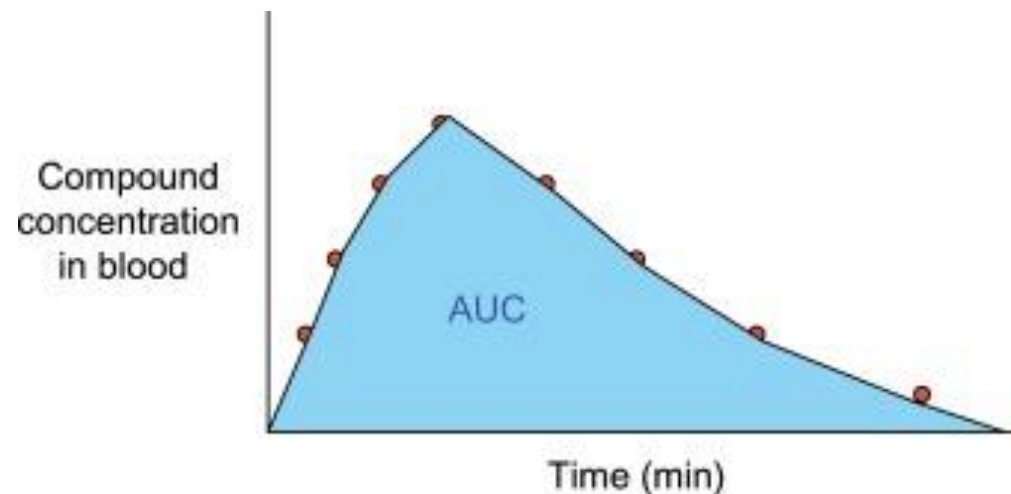
CYTOCHROM P450

CYP – monooksygenazy cytochromu P450 to enzymy, które odpowiadają za I fazę procesu detoksykacji – pomagają w usuwaniu większości leków i toksyn z organizmu człowieka



KLIRENS

współczynnik oczyszczania – objętość osocza całkowicie oczyszczonego z danej substancji w jednostce czasu; wyraża sprawność, z jaką osocze zostaje oczyszczone z danej substancji



SIŁA INHIBITORÓW/INDUKTORÓW

Silny inhibitor	≥ 5 -krotny wzrost wartości AUC w osoczu lub $\geq 80\%$ zmniejszenie klirensu
Umiarkowany inhibitor	2-5-krotny wzrost AUC lub zmniejszenie klirensu o 50-80%
Słaby inhibitor	1,25-2-krotny wzrost wartości AUC w osoczu lub 20–50% zmniejszenie klirensu

Silny induktor	zmniejszają AUC o $\geq 80\%$
Umiarkowany induktor	zmniejszają AUC o ≥ 50 do $< 80\%$
Słaby induktor	zmniejszają AUC o ≥ 20 do < 50 procent

CYP1A2

umiarkowane induktory	substraty	silne inhibitory
dym tytoniowy	TLPD	ciprofloksacyna
fenytoina	agomelatyna	fluwoksamina
ryfampicyna	duloksetyna	
ritanowir	klozapina	
	olanzapina	
	haloperidol	

CYP2C19

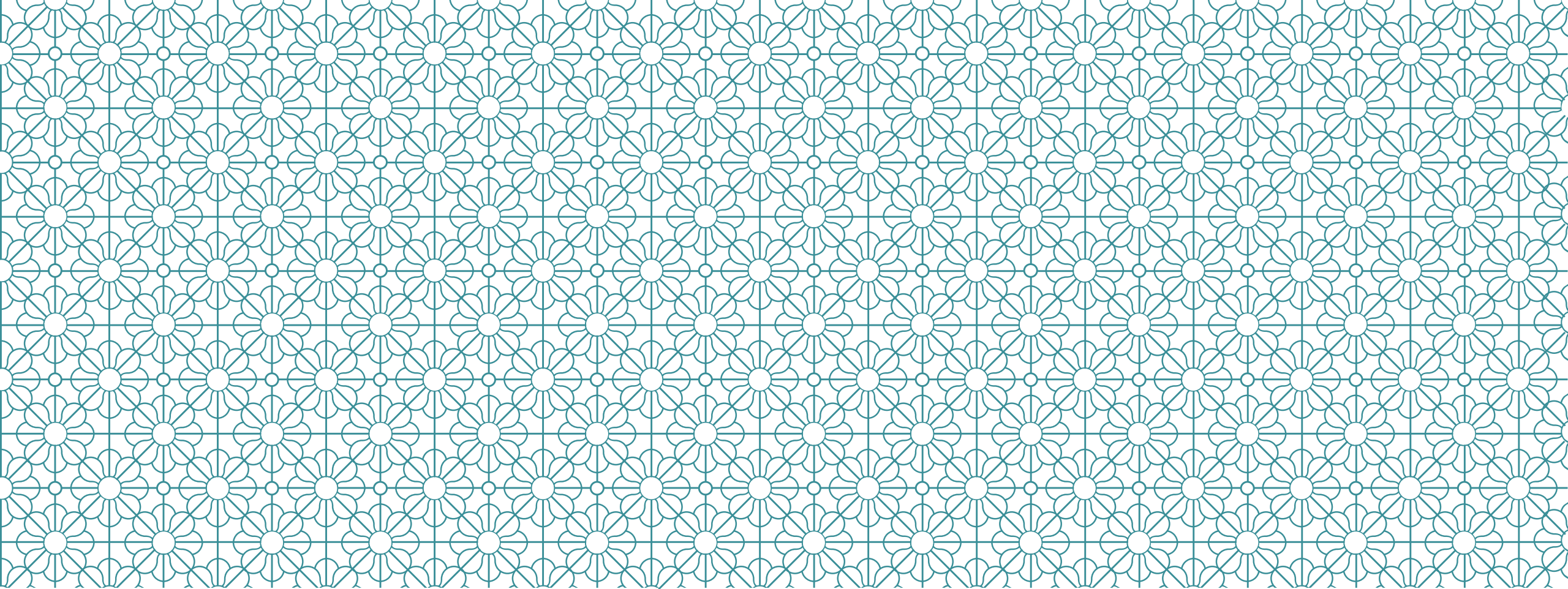
silne induktory	substraty	silne inhibitory
karbamazepina	TLPD	flukonazol
kwas acetylosalicylowy	escitalopram, sertralina, citalopram	moklobemid
prednizon	moklobemid	fluwoksamina
ryfampicyna	bupropion	fluoksetyna
	diazepam	
	fenytoina	

CYP3A4

silne induktory	substraty	silne inhibitory
karbamazepina	TLPD	inhibitory proteaz
antyandrogeny	citalopram, sertralina	klarytromycyna
fenytoina	mirtazapina	erytromycyna
ryfampicyna	wenlafaksyna	ketokonazol
	trazodon	ekstrakt z zielonej herbaty
	haloperidol	
	aripirazol	
	risperidon, ziprazidon	
	kwetiapina	

CYP2D6

silne induktory	substraty	silne inhibitory
haloperidol	TLPD	fluoksetyna
	SSRI, SNRI	paroksetyna
	mianseryna, mirtazapina	bupropion
	opioidy	kanabinole
	chlorpromazyna	chinidyna
	haloperidol	
	zoklopentyksol	
	risperidon	
	aripirazol	
	donepezil	



INTERAKCJE LEKÓW NORMOTYMICZNYCH



KARBAMAZEPINA – SILNY INDUKTOR P450

- × erytromycyna/klarytromycyna
- × ketokonazol/inne leki azolowe
- × metronidazol
- × werapamil, diltiazem!!!
- × leki antyretrowirusowe

KARBAMAZEPINA

- × SSRI - ↓ stężenia SSRI w osoczu, ↑ stężenia i toksyczności karbamazepiny
- × haloperidol - ↓ stężenia haloperidolu w osoczu (możliwość utraty skuteczności przeciwpsychotycznej), ↓ stężenia karbamazepiny w osoczu, ↑ ryzyka niebezpiecznego wydłużenia odstępu QT, ↑ ryzyka działania neurotoksycznego i wystąpienia majaczenia
- × klozapina - **znaczący ↑ ryzyka agranulocytozy! – połączenie z karbamazepiną niewskazane**
- × aripiprazol, ziprazidon, olanzapina, risperidon, BDZ - ↓ stężenia/osłabienie efektu przeciwpsychotycznego (risperidon – nawet o 50%)

KARBAMAZEPINA

- × lit - ↑ neurotoksyczności, pogorszenie funkcji poznawczych, synergizm w zakresie zmniejszenia aktywności T4 i fT4 (konieczność monitorowania funkcji tarczycy)
- × lamotrygina - ↑ stężenia karbamazepiny (ryzyko efektu toksycznego), ↓ stężenia lamotryginy, ↑ ryzyka poważnych powikłań skórnych

KWAS WALPROINOWY

- × lamotrygina - ↑ stężenia lamotryginy we krwi; zalecane zmniejszenie dobowej dawki lamotryginy o połowę
- × leki przeciwdepresyjne - antagonizowanie działania przeciwdrgawkowego (oprócz: fluwoksamina - ↑ stężenia WPA)
- × leki przeciwpsychotyczne - antagonizowanie działania przeciwdrgawkowego, ↑ ryzyka wystąpienia objawów pozapiramidowych
- × klozapina - zmiany (↑ lub ↓) stężenia klozapiny; połączenie to może przyczynić się w istotny sposób do zmniejszenia ryzyka wystąpienia drgawek po klozapinie

LAMOTRYGINA

Lamotrygina nie wpływa na aktywność enzymów metabolizujących leki w wątrobie, stąd też jej stosowanie nie powoduje dużego ryzyka wystąpienia interakcji farmakokinetycznych w przypadku politerapii.

Sertralina jest prawdopodobnie jedynym lekiem przeciwdepresyjnym, który może istotnie zwiększyć stężenie lamotryginy we krwi.

LIT

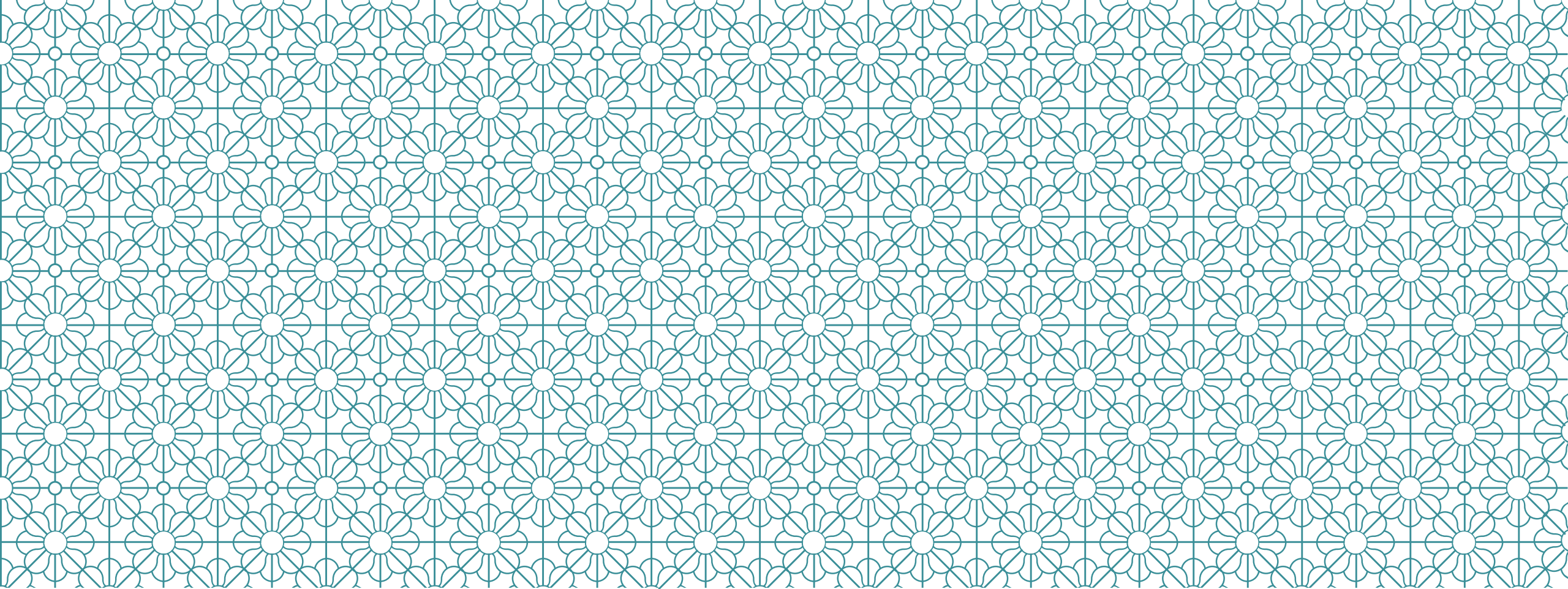
Należy zachować szczególną ostrożność w przypadkach łącznego stosowania litu oraz diuretyków tiazydowych, ACE-I, NLPZ.

- × amisulpryd - ryzyko wystąpienia groźnych arytmii (torsade de pointes) skutkiem nadmiernego wydłużenia odstępu Q
- × fluoksetyna – wzrost stężenia litu we krwi
- × haloperidol - zaburzenia świadomości, encefalopatia, reakcje pozapiramidowe, gorączka, leukocytoza, ↑ aktywności enzymów wątrobowych i mocznika, ↑ ryzyka wydłużenia odstępu QT i wystąpienia arytmii typu TdP.
- × klozapina - ↑ ryzyka wydłużenia odstępu QT i wystąpienia arytmii typu TdP

Tabela 8. Najważniejsze czynniki mogące powodować wzrost stężenia litu we krwi (na podstawie [2, 5])

Czynnik	Efekt połączenia z litem
dieta ubogosodowa	↑ stężenia litu
diuretyki	<p>generalnie: ↑ stężenia litu i ryzyka nasilenia działań niepożądanych oraz zatrucia litem (zawsze konieczność monitorowania stężenia litu)</p> <ul style="list-style-type: none"> • najmniejsze ryzyko: amiloryd, furosemid, spironolakton • największe ryzyko: diuretyki tiazydowe, zwłaszcza hydrochlorotiazyd – ryzyko ↑↑ stężenia litu ok. 25–60% <p>uwaga:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kombinacja diuretyków dodatkowo zwiększa ryzyko ↑ stężenia litu i nasilenia działań niepożądanych • „zioła moczopędne” również powodują ryzyko ↑ stężenia litu i nasilenia działań niepożądanych
NLPZ	<p>↑ stężenia litu i ryzyka nasilenia działań niepożądanych oraz zatrucia litem – efekt zależny od określonego NLPZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • największe ryzyko (unikać połączenia z litem): ibuprofen, diklofenak, indometacyna, piroksykam, meloksykam, naproksen • umiarkowane ryzyko – pozostałe NLPZ (kontrolować stężenie litu) • najmniejsze ryzyko: kwas acetylosalicylowy, nimesulid
inhibitory konwertazy angiotensyny	<p>↑ stężenia litu i ryzyka nasilenia działań niepożądanych oraz zatrucia litem</p> <p>uwaga: zjawisko może wystąpić z kilkutygodniowym opóźnieniem</p>
sartany	<p>↑ stężenia litu i ryzyka nasilenia działań niepożądanych oraz zatrucia</p> <p>uwaga: zjawisko może wystąpić z kilkutygodniowym opóźnieniem</p>

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne



INTERAKCJE LEKÓW PRZECIWDEPRESYJNYCH



SSRI

Tabela 3. Hamujący wpływ SSRI na aktywność metaboliczną izoenzymów cytochromu P450

Lek	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
citalopram	0	0	0	+	0
fluoksetyna	+	++	++	+++	++
fluwoksamina	+++	++	+++	+	++
paroksetyna	+	+	+	+++	+
sertralina	+	+	+	++	+

Tabela 4. Udział izoenzymów cytochromu P450 w metabolizmie SSRI

Lek	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
citalopram			+	+	+
fluoksetyna		+	+	+	+
fluwoksamina	+			+	
paroksetyna				+	
sertralina		+	+	+	+

SSRI

Hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny przez SSRI może nasilać gastrotoksyczność niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

U pacjentów leczonych SSRI, którzy muszą przyjmować równocześnie inne leki o potencjalnym działaniu ulcerogennym, a także leki przeciwplatekcyjne i/lub przeciwzakrzepowe, należy w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego stosować inhibitory pompy protonowej. Ze względu na najmniejsze ryzyko niekorzystnych interakcji farmakokinetycznych z lekami przeciwdepresyjnymi preferowanym inhibitorem pompy protonowej jest pantoprazol, natomiast zdecydowanie należy unikać omeprazolu.

SSRI

- × lewodopa - zaostrzenie objawów choroby Parkinsona
- × trazodon – SSRI hamuje jego metabolizm, co zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego. Jeżeli istnieje kliniczna konieczność stosowania terapii skojarzonej SSRI i trazodonem, należy monitorować leczenie i reagować na pojawiające się ewentualne działania niepożądane. W najmniejszym stopniu interakcja ta dotyczy preparatów citalopramu i escitalopramu.
- × moklobemid, selegilina – wysokie ryzyko zespołu serotonergicznego

FLUOKSETYNA, FLUWOKSAMINA

- × benzodiazepiny - zahamowanie metabolizmu pochodnych benzodiazepin, wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych
- × leki β -adrenolityczne (metoprolol, propranolol, sotalol)- zahamowanie metabolizmu leków β -adrenolitycznych, wzrost ryzyka wystąpienia bradykardii
- × klozapina - \uparrow stężenia klozapiny w osoczu, wzrost ryzyka działań niepożądanych
- × haloperidol - zahamowanie metabolizmu haloperidolu, \uparrow ryzyka objawów pozapiramidowych
- × statyny - zahamowanie metabolizmu statyn, wzrost ryzyka miopatii

SERTRALINA

- × warfaryna – wzrost ryzyka wystąpienia krwawień
- × opioidy - może nasilać działanie przeciwbólowe
- × klozapina - ↑ stężenia klozapiny w osoczu, wzrost ryzyka działań niepożądanych
- × risperidon - ↑ stężenia risperidonu w osoczu, wzrost ryzyka działań niepożądanych
- × zolpidem – przyspiesza i nasila działanie

CITALOPRAM, ESCITALOPRAM

Citalopram i escitalopram uznawane są za najbezpieczniejsze leki z grupy SSRI pod względem ryzyka występowania niekorzystnych interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

WENLAFAKSYNA

- × tramadol, opioidy, tryptany, linezolid, dekstrometorfan, chlorklofenfamina, lit, amoksylicyna+kwas klawulanowy – wysokie ryzyko zespołu serotoninowego
- × trazodon – umiarkowane ryzyko zespołu serotoninowego
- × NLPZ – wzrost ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego

STOSOWANIE SSRI/SNRI A RYZYKO WYSTĘPOWANIA ZESPOŁU SEROTONINOWEGO

TABELA 4

POŁĄCZENIA LPD ZWIĄZANE Z DUŻYM RYZYKIEM ZESPOŁU SEROTONINOWEGO
SSRI + SSRI
SSRI + klomipramina
SSRI + SNRI
SNRI + klomipramina
SSRI/SNRI/TLPD + moklobemid
mirtazapina + fluwoksamina
fluoksetyna/paroksetyna + trazodon – zwłaszcza wyższe dawki

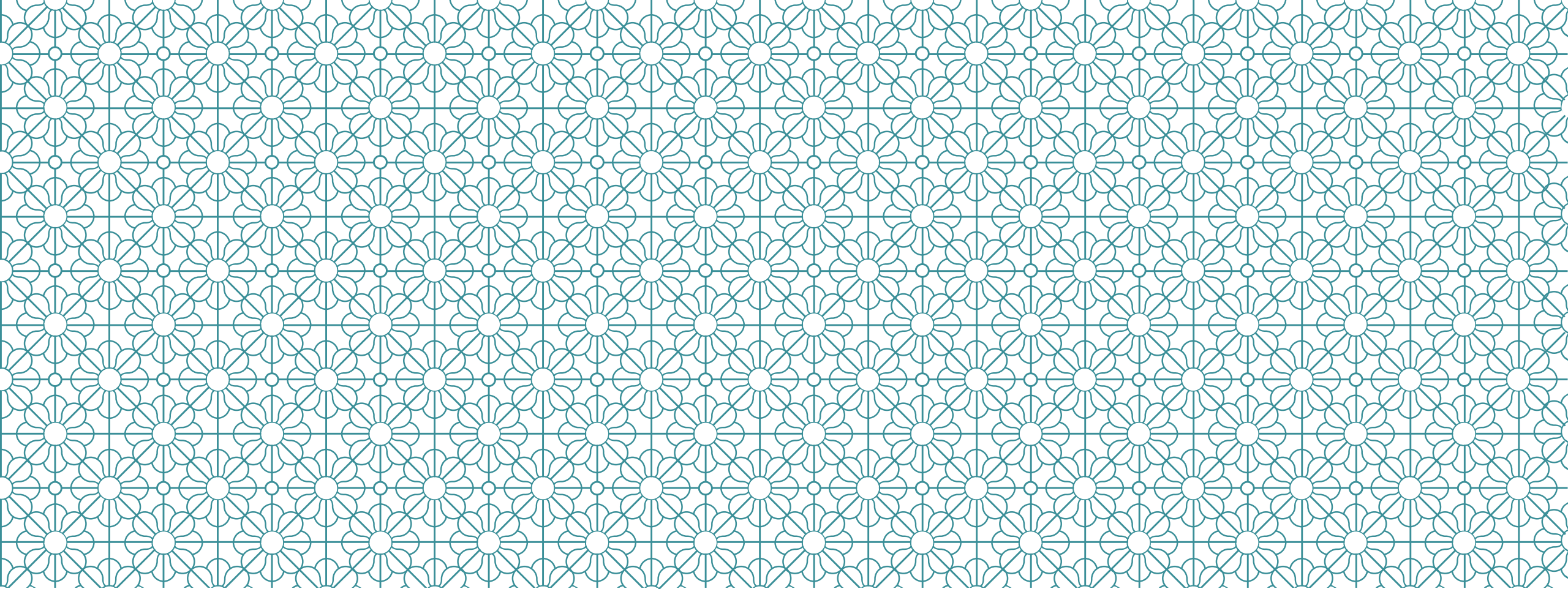
WORTIOKSETYNA

- × **Dostępne dane naukowe sugerują, że prawdopodobieństwo interakcji lekowych z udziałem wortioksetyny jest niewielkie.**
- × moklobemid – zespół serotoninowy
- × bupropion – nasilenie działań niepożądanych
- × fluoksetyna, paroksetyna - zaleca się zmniejszenie dawki wortioksetyny o 50%

Tabela 2. Metabolizm wątrobowy leków przeciwdepresyjnych (LPD) oraz ich wpływ na wybrane izoenzymy CYP450 (na podstawie [2, 4, 5])

Lek	Blokada CYP450					LPD jako substrat dla CYP450
	3A4	2D6	1A2	2C19	2C9	
wortioksetyna	0	0	0	0	0	2D6
agomelatyna	0	0	0	0	0	1A2/2C19
citalopram (escitalopram)	0	+	0	0	0	2C19/3A4/2D6
wenlafaksyna	+	+	0	0	0	2D6/3A4
mirtazapina	0	+	0	0	0	1A2/2D6
bupropion	0	++	0	0	0	2B6
reboksetyna	+	+	0	0	0	3A4/2D6
trazodon	0	+	0	0	0	3A4
sertralina	+	+ (++ ≥ 150 mg)	+	++	+	3A4/2D6
moklobemid	0	+	+	+	0	2C19
duloksetyna	0	++	0	0	0	1A2
TLPD	++	+++	0	+	0	2D6/3A4/ 1A2/2C19
doksepina	++	+++	0	+	0	2D6
paroksetyna	+	+++	+	+	+	2D6/3A4
fluoksetyna	++	+++	+	++	++	3A4/2D6
fluwoksamina	+++	+++	+++	++	0	2D6

TLPD – trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny



INTERAKCJE LEKÓW PRZECIWPSYCHOTYCZNYCH

OLANZAPINA

- × palenie papierosów, karbamazepina – obniżenie stężenia olanzapiny
- × fluwoksamina – ↑ stężenia olanzapiny (nawet do 77%!!!)
- × tramadol, flupentyksol - ↑ działania depresyjnego na OUN. Ryzyko depresji ośrodka oddechowego, wystąpienia śpiączki a nawet zgonu.
- × klozapina - ↑ działania kardi toksycznego i antycholinergicznego, ↑ ryzyka wystąpienia agranulocytozy
- × nie odnotowano interakcji z diazepamem, warfaryną, biperidenem, litem, fluoksetyną lub alkoholem etylowym

KLOZAPINA

- × agranulocytoza – wzrost ryzyka: metamizol, karbamazepina,, spironolakton, fenotiazynowe leki przeciwpsychotyczne (LPP)
- × drgawki – wzrost ryzyka: fluoksetyna, fluwoksamina, haloperidol, sole litu, ciprofloksacyna, erytromycyna, klarytromycyna
- × W przypadku jednoczesnego podawania klozapiny i karbamazepiny, klomipraminy lub soli litu wzrasta ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego.

KLOZAPINA

intensywna indukcja CYP1A2 u palaczy może być przyczyną braku bądź utraty odpowiedzi terapeutycznej na klozapinę (efekt ten nasila się, jeżeli pacjent równocześnie przyjmuje walproinianę), **z drugiej odstawienie papierosów może powodować wzrost stężenia leku we krwi, średnio o 72%** (Meyer, 2001; Woroń i Siwek, 2011; Zullino et al., 2002).

HALOPERIDOL

- × fluoksetyna, fluwoksamina, wenlafaksyna, ketokonazol, alkohol – nasilenie objawów pozapiramidowych
- × sole litu – wzrost ryzyka neurotoksyczności
- × NOAC, kwas walproinowy – potencjalizacja haloperidolu
- × lewodopa – obniżenie działania lewodopy, nasilenie objawów pozapiramidowych

ZUKLOPENTYKSOL

- × sole litu – nasilenie neurotoksyczności
- × metoklopramid - wzrasta ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych
- × lewodopa – osłabienie działania lewodopy
- × tiapryd - zwiększone ryzyko wystąpienia arytmii typu TdP i złośliwego zespołu neuroleptycznego

KWETIAPINA

- × SSRI, ciprofloksacyna, makrolidy, diltiazem, weapamil – wzrost stężenia kwetiapiny, nasilenie działań niepożądanych
- × lowastatyna – silne wydłużenie odstępu QT!!!
- × ziprazidon – OZT
- × w przeciwieństwie do klozapiny i olanzapiny metabolizm kwetiapiny nie podlega indukcji pod wpływem dymu tytoniowego czy marihuanowego
- × fluwoksamina - 1,6-krotny wzrost stężenia kwetiapiny i zwiększenie ryzyka działań niepożądanych – konieczność redukcji dawki kwetiapiny
- × lamotrygina - Możliwe zmniejszenie stężenia kwetiapiny o mniej więcej 50%

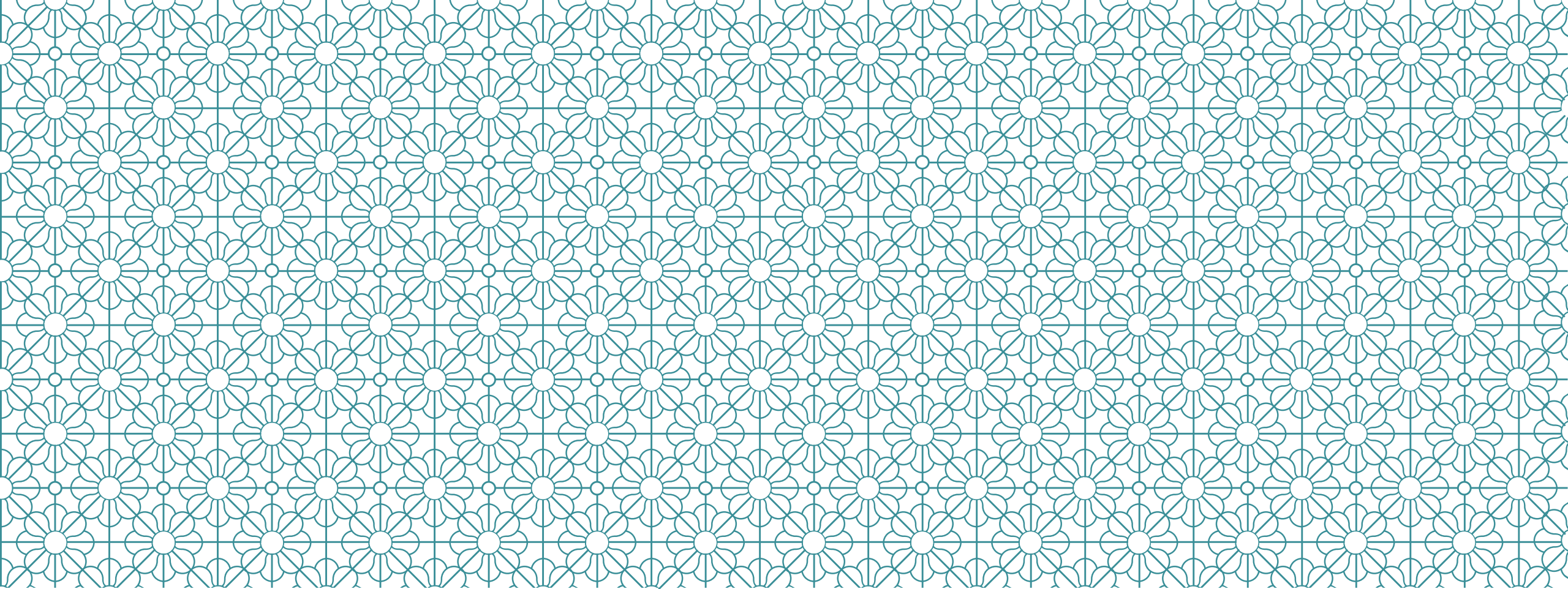
KWETIAPINA X KARBAMAZEPINA

Spadek stężenia kwetiapiny (nawet ponad 80% lub do poziomów nieoznaczalnych) i potencjalne zmniejszenie lub utrata skuteczności w wyniku indukcji izoenzymów CYP3A4 przez karbamazepinę

Opisano przypadek **14-krotnego** wzrostu stężenia kwetiapiny po nagłym odstawieniu stosowanej łącznie karbamazepiny

AMISULPRYD

- × L-DOPA – spadek działania lewodopy
- × citalopram – nasilenie zaburzeń rytmu serca
- × klozapina, risperidon, kwetiapina, lit - zwiększone ryzyko wydłużenia odstępu QT i wystąpienia arytmii typu TdP



PODSUMOWANIE



WYSZUKIWARKA INTERAKCJI

<https://ktomalek.pl/l/interakcje/pomiedzy-lekami>



Jakiego leku szukasz?



Sprawdzamy dostępność
leków w **10 844** aptekach



Menu

Czy moje leki wchodzą w interakcje?





















































Wyszukaj pierwszy lek, a następnie dodaj kolejny, by sprawdzić, czy nie wchodzą między sobą w interakcje.























































Wpisz nazwę leku

Szukaj leku

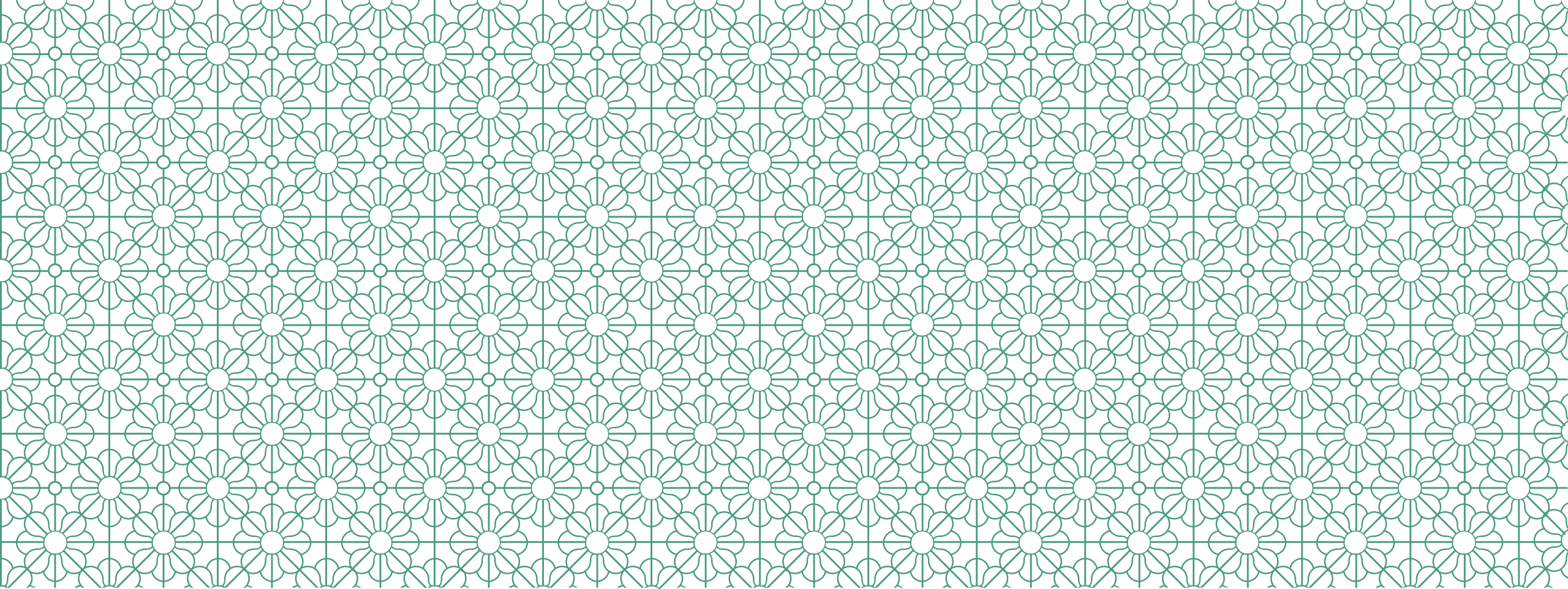
	Olanzapin...	Clozapinum	Quetiapin...	Haloperid...	Cariprazin...	Tiapridum	Perazinum	Promazin...	Chlorprot...
Olanzapinum									
Clozapinum									
Quetiapinum									
Haloperidolum									
Cariprazinum									
Tiapridum									
Perazinum									
Promazinum									
Chlorprothixenum									
Zuclopenthixolum									

	Olanzapin...	Clozapinum	Quetiapin...	Haloperid...	Cariprazin...	Tiapridum	Zuclopent...	Lorazepa...	Clonazepa...
Olanzapinum									
Clozapinum									
Quetiapinum									
Haloperidolum									
Cariprazinum									
Tiapridum									
Zuclopthixolum									
Lorazepamum									
Clonazepamum									
Diazepamum									

	Olanzapin...	Clozapinum	Quetiapin...	Haloperid...	Cariprazin...	Tiapridum	Zuclopent...	Acidum va...	Lithium
Olanzapinum									
Clozapinum									
Quetiapinum									
Haloperidolum									
Cariprazinum									
Tiapridum									
Zuclopenthixolum									
Acidum valproicum									
Lithium									
Carbamazepinum									

	Lamotrigi...	Acidum va...	Carbamaz...
Lamotriginum			
Acidum valproicum	⚡	🍴	
Carbamazepinum	⚡	⚡	🍴
Sertralinum	⚡	⚡	⚡
Fluoxetinum	✓	⚡	⚡
Escitalopramum	✓	⚡	⚡
Venlafaxinum	✓	⚡	✓
Duloxetinum	✓	⚡	✓
Mirtazapinum	✓	⚡	⚡
Bupropionum	✓	⚡	⚡

	Lamotrigi...	Acidum va...	Carbamaz...
Lamotriginum			
Acidum valproicum	⚡	🍴	
Carbamazepinum	⚡	⚡	🍴
Mianserinum	⚡	⚡	⚡
Reboxetinum	✓	✓	⚡
Vortioxetinum	⚡	✓	⚡
Trazodonum	✓	⚡	⚡
Agomelatinum	✓	✓	⚡
Moclobemidum	✓	✓	⚡
Amitriptylinum	✓	⚡	⚡



DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ 😊

[a.sipowicz@szpital-
psychiatryczny.swiecie.pl](mailto:a.sipowicz@szpital-
psychiatryczny.swiecie.pl)