

INTERAKCE ANTIPSYCHOTIK

Josef Herink

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové a Ústav experimentální biofarmacie, společné pracoviště PRO.MED., a. s., Praha a AV ČR v Hradci Králové

Přehled interakcí antipsychotik (neuroleptik) je podán nejprve na základě jejich klasického třídění na farmakokinetické a farmakodynamické interakce. V další části je věnována pozornost interakcím na základě vybraných nežádoucích účinků.

Klíčová slova: interakce, antipsychotika, nežádoucí účinky.

ANTIPSYCHOTICS INTERACTIONS

An overview of the most frequent interactions of antipsychotic drugs (neuroleptics) in relation to their pharmacokinetic and pharmacodynamic classification. In addition, interactions are discussed in relation to some characteristic adverse effects of neuroleptics.

Key words: interactions, antipsychotic drugs, adverse effects.

Úvod

Antipsychotika (dříve neuroleptika) jsou léčiva používaná pro terapii psychóz primárně charakterizovaných přítomností pozitivních a negativních symptomů. Mezi pozitivní příznaky se řadí bludy, halucinace, nesouvislé a nelogické myšlení, pocity odnínání myšlenek, neklid a agresivita. Negativní příznaky zahrnují ztrátu sociálních kontaktů (sociální izolaci), emoční otupělost a chorobné obrácení k vlastní osobě (autismus), neschopnost cílevědomého chování, ztrátu vůle (abulii), anergii, chudost ve vyjadřování a obsahu řeči, zanedbanou hygienu atd. Za přibližně více než 50 let, které uběhly od zavedení prvního neuroleptika (chlorpromazinu) do léčby schizofrenie, se pochopitelně okruh terapeutických indikací antipsychotik neustále rozšiřoval, takže v současnosti jsou asi ve 2/3 případů podávány v jiných indikacích než je vlastní schizofrenie (1, 2, 3).

Na základě chemické struktury antipsychotika zahrnují:

- fenotiaziny: chlorpromazin, levomepromazin, tioridazin, flufenazin, perfenazin
- tioxanteny: chlorprotixen, flupentixol, zuklopentixol
- butyrofenony: haloperidol, trifluoperidol, melperon
- difenylbutylpiperidiny: pimozid, fluspirilen
- dibenzotiepiny a dibenzodiazepiny (tricyklická neuroleptika): klozapin, oxyprotepin, zotepin
- tienobenzodiazepiny: olanzapin, quetiapin
- benzamidy: sulpirid, amisulprid, tiaprid
- benzisoxazoly: risperidon
- benzisotiazoly: ziprasidon
- imidazolidiny: sertindol
- arylkarbamáty: aripiprazol.

Z praktického hlediska se žilo třídění přihlížející k obecnému charakteru klinického působení, na jehož základě rozlišuje:

- bazální (sedativní) antipsychotika, která zahrnují chlorpromazin, chlorprotixen, tioridazin, levomepromazin, flupentixol a zuklopentixol, poslední z nich představuje svými vlastnostmi rozhraní mezi sedativními a incizivními antipsychotiky

- incizivní antipsychotika v ČR zastoupená haloperidolem, melperonem, pimozidem, penfluridolem, fluspirilem, flufenazinem, prochlorperazinem, perfenazinem, periciazinem a oxyprotepinem
- atypická antipsychotika zahrnující klozapin, sulpirid, amisulprid, tiaprid, olanzapin, risperidon, sertindol, quetiapin, ziprasidon a zotepin. Nově se do této skupiny přiřazuje i antiparkinsonikum tergurid.

Bazální a incizivní antipsychotika jsou souhrnně označována jako antipsychotika I. generace (syn.: klasická, A1G), atypická antipsychotika pak představují antipsychotika II. generace (A2G).

V současnosti se prosazuje přesnější třídění A2G, které s ohledem na převládající farmakodynamický (receptorový) profil rozlišuje:

- selektivní dopaminové (D) antagonisty: sulpirid, amisulprid, tiaprid,
- multireceptorové antagonisty (MARTA – multiacting receptor-targeted antagonists) reprezentované především klozapinem, olanzapinem, quetiapinem, zatímco zotepin a ještě více ziprasidon představují rozhraní mezi MARTA a SDA antipsychotiky
- serotonin-dopaminové antagonisty (SDA): risperidon, sertindol, někdy i již zmíněný ziprasidon. V tomto kontextu pojem atypický neodráží ani neexistenci „neuroleptického“ syndromu – ten může být přítomen, i když v menší míře, u některých představitelů této skupiny. Navíc společnou vlastností A1G a A2G je většinou více, někdy i méně (např. klozapin), vyznačený antagonismus D receptorů (tab. 4). Označení atypický v užším slova smyslu by tak spíše odpovídali dopaminoví dualisté (parciální agonisté D-receptorů) pergolid a u nás neregistrovaný aripiprazol (1, 4, 5, 6).

Tabulka 1. Přehled účinků antipsychotik ve vztahu k jednotlivým receptorovým systémům

Blokáda receptoru	Žádoucí účinek	Nežádoucí účinek
D1	↓ některých EPS, ↓ tardivní dyskineze (?)	↑ negativních příznaků (?)
D2	antipsychotický, antiemetický účinek	akutní a pozdní EPS, gynekomastie, anovulace, amenorea
5-HT2	antipsychotický úč., úprava nálady zvl. snížení agresivity	nadměrné zklidnění, ospalost
α1	–	ortostatická hypotenze, reflexní tachykardie, poruchy A-V vedení, ztráta libida
M	↓ EPS	poruchy paměti, dezorientace, toxické delirium, retence moči
H1	antiemetický a antialergický úč., zklidnění	útlum, ospalost, zvýšení hmotnosti pokles krevního tlaku

Vysvětlivky: ↑ – zvýšení, ↓ – snížení, (?) – plně neprokázáno, EPS – extrapyramidové symptomy, parkinsonoid.

Pozn. Antipsychotika více či méně zasahují do dalších receptorových systémů, prokonvulzivní efekt odráží jejich interakci s GABA-receptory, na pozitivní a negativní symptomatologii schizofrenie se podílí N-metyl-D-aspartátové receptory a glutamatergní neurony (viz např. cit. 2, 3, 6, 23). D – dopaminové receptory, M – acetylcholinové muskarinové receptory, H – histaminové receptory, 5-HT – serotoninové receptory.

Přehled žádoucích a nežádoucích (NÚ) účinků vybraných antipsychotik ve vztahu k jednotlivým receptorovým systémům a vzájemné srovnání reprezentantů základních skupin jsou přehledně uvedeny v tabulkách 1–5. V další části textu jsou uvedeny interakce antipsychotik nejprve na základě převažujících interakčních mechanismů a dále pak na základě vybraných NÚ.

Farmakokinetické interakce

Z pohledu případné klinické relevance a četnosti informací naprosto převažují interakce antipsychotik – ať již v rámci vlastní farmakodynamické skupiny či s ostatními léčivými – na úrovni biotransformačních mechanismů. Naopak údaje o interakcích na úrovni absorpce a biodistribuce jsou relativně vzácné, i když se např. některá antipsychotika vyznačují interakčně významnou vazebností na bílkoviny krevní plazmy (tabulka 4). Nejvíce klinicky relevantních údajů se týká A1G, u A2G pak skupiny MARTA, především klozapinu (7, 8).

Antacida, zejména ta, která obsahují hydroxid hliníku či trisilikát hořčíku, obecně snižují absorpci antipsychotik z trávicího traktu, klinicky významné snížení hladin bylo popsáno u fenotiazinů. Absorpci fenotiazinů z trávicího traktu snižuje cimetidin, tato interakce má větší výsledný vliv než cimetidinem navozená inhibice biotransformačních enzymů (9, 10). Při současném podávání lithia a antipsychotik (klinická relevance potvrzena u fenotiazinů) dochází ke zpomalení pasáže trávicím traktem, prodloužení kontaktu pak umožní zvýšení lokální biotransformace léčiv ve střevní stěně s následným snížením jejich účinku (11, 12). Tento efekt je však modulován dalšími interakcemi lithia s antipsychotiky (viz dále).

Kumarinové deriváty s velmi vysokou vazebností na plazmatické bílkoviny zvyšují volné frakce a efekt antipsychotik s podobně vysokou vazebnou kapacitou, např. klozapinu. Haloperidol naopak ne zcela objasněným mechanismem snižuje antikoagulační efekt warfarinu (13, 14).

Antipsychotika jsou nejčastěji substráty CYP2D6, zčásti i CYP2A4 a 1A2, některá z nich jsou zároveň i významnými inhibitory biotransformačních enzymů (15, 16, 17 a tabulka 6). Induktory cytochromů P-450 obecně snižují plazmatické hladiny a účinnost antipsychotik. Nejvíce klinicky relevantních údajů se týká antiepileptik karbamazepinu a fenytoinu, antibiotika rifampicinu, dále pak fenobarbitalu. Možnost kombinace antiepileptik s antipsychotiky zvyšují prokonvulzivní účinky některých antipsychotik, např. chlorpromazinu či klozapinu, nutící k zahájení antiepileptické léčby (18, 19). Snížení plazmatických hladin

Tabulka 2. Srovnání receptorové selektivity vybraných „klasických“ a „atypických“ antipsychotik

antipsychotikum	D ₁	D ₂	α ₁	5-HT ₂	M	H ₁
chlorpromazin	0	+++	+++	++	++	++
tioridazin	+	+++	+++	++	++	+
haloperidol	+	+++	+	+	0	0
flufenazin	0	+++	+	+	0	0
sulpirid	+	+++	0	0	0	0
klozapin	+	++*	+++	+++	++	++
olanzapin	+	++	+	+++	++	++
risperidon	+	+++	++	+++	0	0
sertindol	+	++	+++	+++	0	0
quetiapin	+	++	+	++	0	+
ziprasidon	0	+++	++	+++	0	++

*klozapin je selektivním antagonistou podtypu D₄, který patří do podrodiny D₂ receptorů (viz dále)

Tabulka 3. Srovnání jednotlivých podtypů dopaminových receptorů

	D1	D2	D3	D4	D5
nejvyšší hustota v mozku	striatum	nigrostriat. dráhy	ncl. accumbens	frontální cortex	hippocampus
lokalizace v hypofýze*	ne	ano	ne	ano	ne
afinita k dopaminu**	+++	+++	++++	++	++
specifický antagonist	SCH-23390	haloperidol	benzamid	clozapin	SCH-23390
ovlivnění adenylylcyklázy	stimulace	inhibice	inhibice	inhibice	stimulace

*tuberoinfundibulární dopaminové dráhy

**D₃ podtyp je významně citlivější, koncentrace dopaminu jsou řádově nanomolární, u ostatních podtypů pak mikromolární či o něco méně

Tabulka 4. Srovnání vybraných antipsychotik

antipsychotikum	t _{1/2} (hod.)	vazba na plazm. bílkoviny (%)	výskyt EPS	výskyt anticholinergních účinků	tlumivý účinek
chlorpromazin	23–37	95–99	++	+++	+++
chlorprotixen	8–12	>99	++	++	+++
tioridazin	10–24	>95	+	+++	++
haloperidol	10–38	92	+++	+	+
sulpirid	6–9	<40	++	+	+
klozapin	8–16	95–97	±	+++	+++
olanzapin	14–80	93	+	++	+
risperidon*	3–24 (30)	90	++	±	++
sertindol	55–90	99	+	±	++
quetiapin	7	83	+	±	++

Pozn.: tabulka poskytuje orientační přehled o možnosti případné interakce antipsychotik s jinými léčivými, např. více než 97% vazba na bílkoviny krevní plazmy naznačuje určité riziko interakcí na úrovni biodistribuce zvýšením volné frakce léčiv s obdobnými vlastnostmi (např. kumarinové deriváty a klozapin), antipsychotika s vysokým potenciálem anticholinergních a sedativních účinků zesilují nežádoucí účinky anticholinergik a léčiv obecně tlumících CNS apod. Chlorpromazin, tioridazin, klozapin a sertindol mohou mít poměrně výrazné NÚ vyplývající z blokady α₁ receptorů.

*Velké rozdíly t_{1/2} (např. risperidon) jsou podmíněny zastoupením pomalých a rychlých metabolizátorů a existencí aktivních metabolitů (9-hydroxyrisperidon).

může být výrazné, např. při současném podávání klozapinu v denní dávce 300–400 mg s fenytoinem byl zjištěn pokles plazmatických hladin klozapinu z původních 282–295 ng/ml na 48–56 ng/ml (7).

Četnější a klinicky závažnější jsou interakce na úrovni inhibice biotransformační aktivity. Typickým příkladem v tomto směru jsou interakce antipsychotik s antidepresivní skupiny SSRI. Fluoxetin zvyšuje parkinsonoid a další NÚ u haloperidolu, pimozidu, flufenazinu, riziko kardiotoxicity je diskutováno

samostatně. Fluoxetin dále zvyšuje plazmatické hladiny a účinek risperidonu, fluvoxamin a nefazodon klozapinu a olanzapinu. Při současném podávání fluvoxaminu a haloperidolu bylo popsáno – vedle zvýšení antipsychotického účinku – zhoršení koncentrace a konfuze (7, 8, 20). Klinicky méně významné interakce jsou popisovány při současném podávání moklobemidu a antipsychotik, patří sem ospalost, hypotenze, tremor, zácpa (7, 13). Makrolidová antibiotika, a to více erytromycin ve srovnání s klaritromycinem, zvyšují plaz-

Tabulka 5. Nejčastěji uváděné výhody a nevýhody atypických antipsychotik (1, 4, 6, 23)

antipsychotikum	antipsychotický účinek (vs. klasická neuroleptika)	EPS (vs. klasická neuroleptika)	hlavní nevýhody
klozapin	vyšší, účinný i u negativní sympt.	vzácné	agranulocytóza, ortostatická hypotenze, anticholinergní úč.
risperidon	přínejmenším stejný + negativní s.	nízké	hmotnosti, hyperprolaktinémie
olanzapin	přínejmenším stejný + negativní s.	nízké	hmotnosti, ortostatická hypotenze, jaterní transaminázy
sulpirid	stejně účinný, prokinetikum v nižších dávkách	méně časté	nezbytnost vysokých dávek

Proč mají atypická antipsychotika nízký výskyt EPS?

Dopaminové receptory vytvářejí dvě podrodiny s odlišnými charakteristikami (viz také tabulka 3): D1 podrodina zahrnuje podtypy D1 a D5, D2 podrodina zahrnuje podtypy D2A, D3 (D2B) a D4 (D2C). Projevy EPS jsou vázány na podtyp D2A, haloperidol má 5x vyšší afinitu k D2A podtypu než k D4 podtypu, u klozapinu je situace přesně opačná, sulpirid má přibližně stejnou afinitu jak k D2A, tak k D4 podtypu.

Tabulka 6. Přehled biotransformace antipsychotik jednotlivými CYP a induktory CYP (antipsychotika + vybraná ostatní léčiva)

substráty CYP2D6	substráty CYP1A2	substráty CYP3A4	inhibitory CYP2D6	inhibitory CYP1A2	inhibitory CYP3A4
chlorpromazin flufenazin perfenazin tioridazin haloperidol melperon klozapin olanzapin risperidon quetiapin sertindol ziprasidon(?)	haloperidol klozapin olanzapin	pimozid haloperidol risperidon quetiapin sertindol ziprasidon zotepin	chlorpromazin flufenazin perfenazin tioridazin haloperidol risperidon (?) sertindol(?) amiodaron bupropion cimetidin chinidin fluoxetin* metoprolol moksibemid paroxetin pindolol propranolol ritonavir třezalka tečkovaná	cimetidin ciprofloxacín erytromycin fluvoxamin (více) kofein moclobemid sertralin grapefruitová šťáva	ziprasidon klaritromycin erytromycin cyklosporin fluoxetin fluvoxamin itakonazol ketokonazol itakonazol nefazodon ritonavir trazodon grapefruitová šťáva

*fluoxetin inhibuje CYP2D6 a 3A4, fluvoxamin výrazně CYP1A2, méně CYP3A4, sertralin CYP1A2, paroxetin má z hlediska interakcí menší význam

Pozn. Induktory CYP1A2: modafinil, fenobarbital, tabákový kouř; CYP3A4: fenytoin, karbamazepin, etosuximid, primidon, rifampicin. Induktory CYP2D6 mají menší praktický význam.

matické koncentrace a riziko nežádoucích účinků u substrátů CYP3A4, např. klozapinu a olanzapinu. Antivirotika ritonavir a saquinavir mohou zvýšit plazmatické hladiny a účinky např. risperidonu. Účinky některých antipsychotik, např. chlorpromazinu, tioridazinu, ale i risperidonu zvyšují β -blokátory, konkrétně propranolol a metoprolol. Plazmatická hladina chlorpromazinu může být v přítomnosti propranololu zvýšena až na pětinašobek. Naopak chlorpromazin a thioridazin zvyšují biologickou dostupnost β -blokátorů s vysokou presystémovou eliminací, např. propranololu, 7, 8, 13).

Antipsychotika inhibující CYP2D6 (tabulka 6) snížením biotransformace fenytoinu zvyšují výskyt některých NÚ tohoto antiepileptika, zejména ztížené schopnosti soustředění, nystagmu, ataxie a letargie. Zvýšená toxicita

fenytoinu byla např. zaznamenána při současném podávání tioridazinu (19).

Fenotiaziny (potvrzeno u chlorpromazinu) alterují aktivitu N-demetylačních enzymů a při současném podávání analgetik – anodyn může docházet ke zvýšené produkci toxických metabolitů odpovědných za zesílení letargických stavů (16).

Farmakodynamické a kombinované interakce, interakce s méně známým mechanismem účinku

Četnost farmakodynamických interakcí relativně klesá v pořadí bazální > incizivní > atypická antipsychotika, u A2G pak v pořadí MARTA > SDA > benzamidy. V souladu s tím se terapeutický index zvyšuje v pořadí bazální < incizivní < atypická antipsychotika.

Relativně nejnižší terapeutický index má tioridazin (5, 6, 12).

Antipsychotika (relativně nejvíce bazální) všeobecně zesilují účinky léčiv s převahou tlumivého působení na centrální nervový systém (CNS), např. hypnosedativ, anxiolytik, analgetik – anodyn a alkoholu. Při současném podávání klozapinu a benzodiazepinů, např. diazepam, flurazepam či lorazepam, dochází – vedle zesílení sedace – ke zvýšené salivaci, obluzení, hypotenzii až kolapsovým stavům (21, 22, 23).

Současné podávání fenothiazinů a analgetik – anodyn sice vede k zesílení analgetických účinků např. morfinu, fentanyl či petidinu, na druhé straně se zvyšuje riziko útlumu dýchání – např. u kombinace tioridazinu s petidinem (24). Chlorpromazin zvyšuje riziko myoklonu u morfinu (25). Analgetika – anodyna naopak zesilují hypotenzivní efekt antipsychotik s vyznačenou bloádou α_1 -adrenergických receptorů a také prokonvulzivní účinky antipsychotik. Psychostimulancia amfetaminové řady mohou snižovat terapeutický potenciál antipsychotik, a to zejména v ovlivnění pozitivní symptomatologie, antipsychotika naopak snižují efekt amfetaminů (lze využít při jejich předávkování) a příbuzných anorektik (7, 9, 12).

Farmakologický účinek dopaminergních látek a antiparkinsonik je většinou snížen, týká se to především A1G, z A2G pak sulpiridu. Léky skupiny MARTA, zejména klozapin, mohou naopak efekt levodopy a jiných antiparkinsonik zvýšit. Klozapin je lékem volby pro pozitivní ovlivnění kognitivních funkcí zejména v počátečních stádiích Parkinsonovy nemoci (5, 26).

Současné podávání lithia a butyrofenonů zvyšuje riziko extrapyramidových příznaků (EPS), letargických stavů, stuporu, hyperpyrexie až encefalopatie. Rovněž při kombinaci lithia s fenotiaziny se mohou objevit EPS, dále pak dezorientace, konfuze a ataxie. Při současném podávání lithia a tioridazinu byl zaznamenán výskyt křečí, delirantní stavy a encefalopatie (27, 28).

Především bazální antipsychotika mohou zesilovat anticholinergní účinky a kardiotoxicitu tricyklických antidepressiv. Při současném podávání haloperidolu a tricyklických antidepressiv byl zaznamenán i výskyt tonicko-klonických křečí. Terapeutický efekt nepřímých parasympatomimetik u myastenia gravis může být naopak snížen. Anticholinergika snižují terapeutickou účinnost haloperidolu a samy o sobě zhoršují průběh psychózy (29). Tricyklická antidepressiva zvyšují účinnost risperidonu (7, 13).

Fenothiaziny prodlužují účinek suxamethonia a to až řádově o hodiny (9, 13).

Etanol v kombinaci s fenotiaziny zvyšuje incidenci EPS včetně akutní dystonie (8, 23).

Valproát sodný v interakci s fenotiaziny zvyšuje riziko hepatotoxicity (7, 23, 24).

Metyldopa v interakci s haloperidolem může navodit poruchy paměti až rázu reverzibilní demence (8, 9, 13).

Metoklopramid v interakci s fenotiaziny zvyšuje incidenci EPS (7, 24).

EPS dále zvyšují anthelmintika piperazinové řady (8, 13).

Účinnost fenotiazinů snižují hydroxyzin a vysoké dávky kyseliny askorbové (8, 12).

Fenotiaziny mají obecně hyperglykemický efekt způsobený pravděpodobně inhibicí uvolňování inzulínu a zhoršují terapeutické účinky antidiabetik. Zvýšení hladiny glukózy vyvolává kombinace lithia s haloperidolem. Hladinu glukózy dále zvyšují MARTA-antipsychotika (např. olanzapin). V současné době jsou doklady o obecně vyšším riziku hyperglykémie při terapii A2G (3, 22).

Nesteroidní antiflogistika, např. indometacin, navozují v kombinaci s haloperidolem pocity ospalosti a konfuzi (12, 24).

Fenotiaziny a klozapin zesilují antihypertenzivní účinek inhibitorů ACE, např. enalaprilu. Také účinek α_2 -sympatomimetika klonidinu může být zesílen. Antipsychotika blokující α_1 -receptory (tabulka 2) snižují obecně účinky α_1 -sympatomimetik, těmto interakcím však je přiřítán nižší praktický význam (5, 13, 24).

Interakce na základě vybraných nežádoucích účinků

Kardiogenní účinky, kardiotoxicita

Ortostatická hypotenze a reflexní tachykardie jsou relativně častější u bazálních antipsychotik, z A2G pak u klozapinu, méně často u quetiapinu, sertindolu a risperidonu. Všechny shora uvedené interakční situace zesilující efekt těchto neuroleptik zvyšují i jejich riziko a to zejména u starších lidí (3, 5, 22, 23).

Závažnou kardiogenní komplikaci však představuje ovlivnění funkce převodního systému srdečního způsobené tlumivými účinky antipsychotik na přenos vzruchů v myokardu, především prostřednictvím K^+ a Ca^{++} kanálů. Tento arytmogenní efekt může vyústit až ve fatální ventrikulární tachykardii torsades de pointes. Orientačním vodítkem v tomto směru je prodloužení QT intervalu, fyziologická délka QT intervalu činí přibližně 420–430 ms (poněkud kolísá v závislosti na aktuální frekvenci srdeční a na pohlaví, u žen při horní hranici uvedeného rozmezí). Při prodloužení nad hodnotu 500 ms je nutné přejít na léčbu jiným antipsychotikem či změnit kombinaci léčiv (13, 23, 30, 31, 32).

Z hlediska četnosti prodloužení QT a změn EKG křivky lze rozdělit antipsychotika do třech skupin (není však v jednoznačném vztahu ke vzniku torsades de pointes a k překročení prahu 500 ms):

- tioridazin, droperidol, pimozid (změny více než ve 20%, někdy se uvádí až 50%)
- chlorpromazin, flufenazin, haloperidol, sertindol, zotepin (přibližně 10%)
- ziprasidon (2–7%), risperidon (2%), quetiapin (2%), chlorpromoxen.

Překročení prahu 500 ms je relativně nejčastější u sertindolu, haloperidolu, pimozidu a ziprasidonu.

Riziko prodloužení intervalu QT v interakci s neuroleptiky zvyšuje řada dalších léčiv, která lze rozdělit z hlediska míry tohoto rizika minimálně do dvou skupin (12, 13, 31, 32):

Vysoké riziko v tomto směru představuje kombinace výše uvedených neuroleptik s cisapridem, astemizolem, terfenadinem, prenylaminem a chinolony. Také sertindol se nemá kombinovat s ostatními potenciálně rizikovými antipsychotiky, např. s tioridazinem a pimozidem. Z toho důvodu byl v EU stažen z trhu sertindol, prenylamin a astemizol, v některých zemích pak cisaprid a terfenadin (30).

Vyšší riziko prodloužení intervalu QT v kombinaci s neuroleptiky pak představují zejména:

- antiarytmika třídy I (chinidin a propafenon) a III (amiodaron)
- diuretika (furosemid, indapamid, hydrochlorothiazid)
- antidepresiva (TCA, fluoxetin, maprotilin, venlafaxin)
- ostatní psychofarmaka (tioridazin, pimozid, haloperidol, sertindol, droperidol, risperidon, zotepin, ziprasidon, lithium)
- antiepileptikum felbamát
- antimigrenika triptanové řady
- β_2 -sympatomimetika, např. fenoterol
- azolová antimykotika, např. ketokonazol, itraconazol
- antibiotika: erytromycin, spiramycin
- ostatní: amantadin, ketanserín, tamoxifen, vazopresin, takrolimus.

Vysoce rizikovou skupinu pak představuje vrozený syndrom dlouhého QT (long QT syndrom), který se vyskytuje ve dvou variantách, kdy první z nich má relativně nízkou, zatímco druhá vysokou – až 75% – mortalitu (7, 8, 32).

Obecně se u kardiaků doporučuje zvýšená opatrnost při podávání tioridazinu, haloperidolu, pimozidu, sertralínu, někdy i risperidonu a klozapinu (31, 33).

Hyperprolaktinémie

Antipsychotiky navozená hyperprolaktinémie je cenou za terapeutický efekt klasických

neuroleptik (7). Zvýšení prolaktinu je způsobeno antipsychotiky indukovanou bloádou („desinhibicí“) D2 receptorů tuberoinfundibulární dráhy, která má za normálních okolností inhibiční vliv na uvolňování prolaktinu z adenohipofýzy. Navíc takto vyvolané zvýšení plasmatických hladin prolaktinu koreluje s mírou vazby (obsazeností) D2 receptorů ve striatu. Vedle všeobecně známých důsledků deletrujících elevace prolaktinu – např. impotence, gynekomastie, menstruačních poruch – dochází k projevům psychického dyskomfortu v podobě úzkosti, případně i narušení některých paměťových funkcí (5, 34, 35). Hyperprolaktinémie je spojována se zvýšeným rizikem ischemické choroby srdeční. Nízký výskyt tardivní dyskinezy u antipsychotik nezvyšujících či jen málo zvyšujících hladinu prolaktinu (např. u klozapinu) naznačuje možnost podílu prolaktinu na této léčebné komplikaci, která však dosud není s jistotou potvrzena (35). Rovněž přímá souvislost mezi hyperprolaktinemií a osteoporózou není jednoznačně prokázána. Méně jistá je i někdy uváděná souvislost mezi dlouhodobou elevací prolaktinu a vznikem karcinomu prsu (36, 37).

Z endogenních látek stimulují uvolňování prolaktinu zejména estrogény, prostaglandiny, opioidní peptidy, histamin a tyroliberin (TRF, TRH). Inhibiční účinky mají – vedle dopaminu – kortisol, kortikotropin, Ca^{++} , atriální natriuretický hormon a adrenalin.

Z A2G zvyšují hladinu prolaktinu risperidon (zřejmě nejvíce), sulpirid, amisulprid, tiaprid, pouze na přechodnou dobu ziprasidon, méně olanzapin, prakticky vůbec neovlivňují hladinu prolaktinu klozapin, quetiapin a sertindol (23, 33, 35, 37).

Neuroleptický maligní syndrom

Jedná se o poměrně vzácnou, zato potenciálně letální komplikaci léčby antipsychotiky charakterizovanou EPS (rigiditou), farmakorezistentní hypertermií, alterací vědomí přecházející v kóma, leukocytózou a rhabdomyolýzou, která může vést i k renálnímu selhání. Incidence je nejvyšší u incizivních antipsychotik, kde podle různých přehledů (3, 3, 24, 38) kolísá většinou mezi 1–3%, u A2G je podstatně nižší, většinou 0,1–0,2%.

Nekonzistentní a spíše ojedinělé údaje o možných interakcích nepřímo potvrzují převládající názor, že se jedná o idiosynkratickou, tedy nepředvídatelnou, reakci na neuroleptickou léčbu. Riziko výskytu neuroleptického maligního syndromu zvyšuje rychlé zvyšování dávek především incizivních neuroleptik, i. m. či i. v. způsob podání a terapie depotními přípravky. Z lékových interakcí se považují za relativně rizikové kombinace antipsychotik s lithiem, benzodiazepiny, antidepresivy přednostně zvy-

šujícími dostupnost noradrenalinu, incizivními neuroleptiky a klozapinem (3, 8, 13, 24).

Závěr

Antipsychotika patří mezi relativně bezpečná léčiva, kdy skutečně závažné až smrtelné

komplikace léčby v důsledku interakcí ať již uvnitř antipsychotik samotných či v kombinaci s léčivými jiných farmakodynamických skupin jsou spíše výjimečné. Zvýšenou pozornost v tomto ohledu je nutné věnovat především interakcím vedoucím k projevům kardiotoxi-

ty, neurotoxicity, hematotoxicity a výraznému útlumu CNS. Zdrojem některých NÚ může být výraznější a dlouhodobá prolaktinémie vyvolaná lékovými kombinacemi. Méně jasný je přímý vztah lékových interakcí ke vzniku a rozvoji neuroleptického maligního syndromu.

Literatura

1. Leucht S, Wahlbeck K, Haman J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 361: 1581–1589.
2. Carlsson A. Neurocircuitries and neurotransmitter interactions in schizophrenia. *Intern Clin Psychopharmacol* 1995; 10: 21–28.
3. Kopeček M. Klinické a teoretické aspekty podávání antipsychotik (neuroleptik). *Remedia* 2002; 12: 447–465.
4. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 553–564.
5. Gerlach J, Peacock L. New Antipsychotics: the present status. *Intern Clin Psychopharmacol* 1995; 10 (suppl 3): 39–48.
6. Mortimer AM. Newer and older antipsychotics. A comparative review of appropriate use. *CNS Drugs* 1994; 2: 381–396.
7. Goff DC, Baldessarini RJ. Drug interactions with antipsychotic agents. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 57–67.
8. Tatro DS, ed. *Drug interaction facts*. 1st ed. St Louis: A Wolters Kluwer Company, 2001: 49–1215.
9. Květina J, Fendrich Z. *Farmakologické interakce*. 1st ed. Praha: Avicenum, 1978: 11–108.
10. Květina J, Grundmann M. *Farmakologické interakce*. *Klin Farmakol Farm* 2003; 1: 17–21.
11. Forrest FM, Forrest IS, Serra MT. Modification of chlorpromazine metabolism by some drugs frequently administered to psychiatric patients. *Biol Psychiatry* 1970; 2: 35.
12. Kořínková V. Interakce psychofarmák. In: Magulová L, Božeková L, Křiška M, eds. *Interakce léčiv v klinické praxi*. 1st ed. Bratislava: Slovak Academic Press, 2003: 253–272.
13. Karalliedde L, Henry J, eds. *Handbook of drug interactions*. 1st ed. London: Arnold, 1998: 643–718.
14. Sunderland T, Cohen BM. Blood to brain distribution of neuroleptics. *Psychiat Res* 1987; 20: 299–305.
15. Baranová J, Anzenbacher P, Kousalová L. Liekové interakcie na úrovni cytochrómov P450. II. Interakcie na úrovni CYP2D6. *Klin Farmakol Farm* 2004; 18: 102–107.
16. Hadašová E. Genetický polymorfismus metabolismu psychotropních látek a jeho klinické důsledky. *ČS Psychiat* 1995; 91: 352–360.
17. Kousalová L, Baranová J, Anzenbacher P. Lékové interakce na úrovni cytochromů P450. I. Interakce na úrovni CYP3A4. *Klin Farmakol Farm* 2003; 17: 151–157.
18. Costello LE, Suppes T. A clinically significant interaction between clozapine and valproate. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 139–141.
19. Haidukewych D, Rodin EA. Effect of phenothiazines on serum antiepileptic drug concentrations in psychiatric patients with seizure disorders. *Ther Drug Monitoring* 1985; 7: 401.
20. Tate JL. Extrapyramidal symptoms in patient taking haloperidol and fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 399–400.
21. Cobb CD, Anderson CB, Seidel DR. Possible interaction between clozapine and lorazepam. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1606–1607.
22. Češková E. Úskalí dlouhodobé léčby atypickými neuroleptiky. *ČS Psychiat* 2000; 322–327.
23. Švestka J. *Psychofarmaka v klinické praxi*. 1st ed. Praha: Grada Publishing, 1995: 179–181.
24. Stockley EC, ed. *Drug interactions – a source book for adverse interactions: their mechanisms, clinical importance and management*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994: 538–576.
25. Potter JM, Reid DB, Straw RJ. Myoclonus associated with treatment with high doses of morphine: the role of supplemental drugs. *Brit Med J* 1989; 299: 150–153.
26. Švestka J, Doležal T. Clozapinum. *Remedia* 2000; 10: 376–392.
27. Harvey NS, Merriman S. Review of clinically important drug interactions with lithium. *Drug Safety* 1994; 10: 455–463.
28. Spring GK. Neurotoxicity with combined use of lithium and thioridazine. *J Clin Psychiatry* 1979; 40: 135.
29. Tune I, Carr S, Hoag E. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1393–1394.
30. Lávička V. Antipsychotika z pohledu internisty. *Psychiatrie pro praxi* 2000; 1: 96–98.
31. Meltzer HY, Davidson M, Glassman AH, Vieweg WV. Assessing cardiovascular risks versus clinical benefits of atypical antipsychotic drug treatment. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl. 9): 25–29.
32. Sovová E, Doupal V, Lukl J. Léky a lékové interakce vedoucí k „long QT“ syndromu – myslíme na ně? *Klin Farmakol Farm* 2000; 15: 21–23.
33. Welch R. Antipsychotic agents and QT changes. *J Psych Neurosci* 2000; 25: 154–160.
34. Hell K, Wernze H. Drug-induced changes in prolactin secretion. *Clinical implications*. *Med Toxicology* 1988; 3: 463–498.
35. Marek J. Prolaktin a psychofarmakologie. *Psychiatrie* 2004; 8 (suppl 2): 8–15.
36. Pidman V. Amisulprid – mýty a fakta. *Psychiatrie pro praxi* 2004; 5: 276–280.
37. Hummer M, Huber J. Hyperprolactinemia and antipsychotic therapy in schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 189–197.
38. Gratz SS, Simpson GM. Neuroleptic malignant syndrome. *CNS Drugs* 1994; 2: 429–439.